



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ
ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός
www.eof.gr

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες: Β.ΡΗΓΑ
Τηλέφωνο: 210-6507246

ΑΘΗΝΑ, 10-3-2011
ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 17940

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **ΑΜΙΚΑCΙΝ SULFATE**

Έχοντες υπόψη:

- α) Τις διατάξεις της κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3 (α) 83657/2005 "Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων, που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση",
- β) Την υπ' αριθμ.: 43391/23-6-2010 Απόφαση Προέδρου ΕΟΦ (ΦΕΚ.1052/Τεύχος Δεύτερο / 12-7-2010) "Περί μεταβίβασης δικαιώματος υπογράψης από τον Πρόεδρο ΕΟΦ προς τους προισταμένους διευθύνσεων ΕΟΦ"
- γ) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ.Φ-

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

1. Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **ΑΜΙΚΑCΙΝ SULFATE** ορίζεται ως εξής:
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Θεϊκή Αμικασίνη

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Θεϊκή αμικασίνη

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενδείκνυται για τη βραχυχρόνια θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων που οφείλονται σε ευαίσθητα στελέχη αρνητικών κατά gram βακτηρίων (συμπεριλαμβανομένων των *Pseudomonas species*, *Escherichia coli*, ειδών *Proteus* θετικών και αρνητικών στην Ινδόλη, *Providencia species*, *Klebsiella-Enterobacter-Serratia species* και *Acinetobacter species*).

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ενέσιμη αμικασίνη είναι αποτελεσματική σε: μικροβιαμία και σηψαιμία (περιλαμβανομένης της νεογνικής σηψαιμίας), σε σοβαρές λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού, οστών και αρθρώσεων, κεντρικού νευρικού συστήματος (περιλαμβανομένης της μηνιγγίτιδας), δέρματος και μαλακών μοριών, σε ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (περιλαμβανομένης της περιτονίτιδας), σε εγκαύματα και μετεγχειρητικές λοιμώξεις (περιλαμβανομένων των αγγειοχειρουργικών επεμβάσεων).

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αμικασίνη είναι επίσης αποτελεσματική σε σοβαρές επιπεπλεγμένες και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος που οφείλονται στους ανωτέρω μικροοργανισμούς.

Οι αμινογλυκοσίδες περιλαμβανομένου της αμικασίνης δεν ενδείκνυνται σε μη επιπεπλεγμένα αρχικά επεισόδια λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος, εκτός εάν οι υπεύθυνοι μικροοργανισμοί δεν είναι ευαίσθητοι σε αντιβιοτικά που έχουν δυνητικά μικρότερη τοξικότητα. Όταν η αμικασίνη ενδείκνυται στη θεραπεία μη επιπεπλεγμένων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος, μπορεί να συνταγογραφηθεί ελαττωμένη δόση (βλέπε 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Μικροβιολογικός έλεγχος πρέπει να διενεργείται για να ταυτοποιηθούν οι υπεύθυνοι μικροοργανισμοί και η ευαισθησία τους στην αμικασίνη.

Η αμικασίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν αρχική θεραπεία σε λοιμώξεις που οφείλονται σε αρνητικούς κατά gram μικροοργανισμούς και η θεραπεία μπορεί να εφαρμοσθεί πριν από την λήψη των αποτελεσμάτων της δοκιμασίας ευαισθησίας

Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η αμικασίνη είναι αποτελεσματική σε λοιμώξεις που οφείλονται σε ανθεκτικά στην γενταμικίνη ή/και στην τομπραμυκίνη στελέχη αρνητικών κατά gram μικροοργανισμών, ιδιαίτερα των *Proteus rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens* και *Pseudomonas aeruginosa*. Η απόφαση για τη συνέχιση της θεραπείας με το φάρμακο πρέπει να βασίζεται στα αποτελέσματα των δοκιμασιών ευαισθησίας, την σοβαρότητα της λοίμωξης και την ανταπόκριση του ασθενούς, καθώς επίσης και τυχόν πρόσθετα σημαντικά στοιχεία που θα λάβει υπόψη του ο θεράπων ιατρός.

Η αμικασίνη φαίνεται επίσης ότι είναι αποτελεσματικό σε σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις και μπορεί να θεωρηθεί σαν αρχική θεραπεία υπό ορισμένες συνθήκες στην αντιμετώπιση γνωστών ή πιθανών σταφυλοκοκκικών λοιμώξεων όπως: σοβαρές λοιμώξεις στις οποίες ο υπεύθυνος μικροοργανισμός μπορεί να είναι είτε αρνητικό κατά gram βακτήριο ή σταφυλόκοκκος, λοιμώξεις που οφείλονται σε ευαίσθητα στελέχη σταφυλοκόκκων σε ασθενείς αλλεργικούς σε άλλα αντιβιοτικά και μικτές λοιμώξεις οφειλόμενες σε σταφυλόκοκκο και αρνητικό κατά gram μικροοργανισμό.

Σε ορισμένες σοβαρές λοιμώξεις, όπως η νεογνική σηψαιμία, η ταυτόχρονη θεραπεία με ένα φάρμακο τύπου πενικιλίνης μπορεί να είναι ενδεδειγμένη, διότι υπάρχει πιθανότητα να πρόκειται για λοιμώξεις που οφείλονται σε θετικούς κατά gram μικροοργανισμούς, όπως οι στρεπτόκοκκοι και οι πνευμονιόκοκκοι.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το βάρος σώματος του ασθενούς πρέπει να λαμβάνεται πριν τη θεραπεία για τον υπολογισμό της σωστής δοσολογίας. Η αμικασίνη μπορεί να δοθεί ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια.

Η κατάσταση της νεφρικής λειτουργίας πρέπει να εκτιμάται με μέτρηση της συγκέντρωσης της κρεατινίνης στον ορό ή με υπολογισμό του ρυθμού κάθαρσης της ενδογενούς κρεατινίνης. Η μέτρηση αζώτου ουρίας αίματος (BUN) είναι πολύ λιγότερο αξιόπιστη για το σκοπό αυτό. Πρέπει να γίνεται περιοδική επαναξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Οποτεδήποτε είναι δυνατόν, πρέπει να γίνονται μετρήσεις των συγκεντρώσεων της αμικασίνης στον ορό για την εξασφάλιση επαρκών, αλλά όχι υπέρμετρων συγκεντρώσεων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι επιθυμητή η κατά διαστήματα μέτρηση τόσο των μέγιστων όσο και των ελάχιστων συγκεντρώσεων. Μέγιστες συγκεντρώσεις (30-90 λεπτά μετά την ένεση) άνω των 35 mcg/ml και ελάχιστες συγκεντρώσεις (αμέσως πριν την επόμενη δόση) άνω των 10 mcg/ml να αποφεύγονται. Η δοσολογία πρέπει να προσαρμόζεται όπως ενδείκνυται. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία μπορεί να χρησιμοποιηθεί η εφάπαξ ημερησίως χορήγηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να υπερβαίνουν τα 35

mcg/ml (βλέπε Εφάπαξ ημερησίως χορήγηση και Διαταραχή της Νεφρικής Λειτουργίας παρακάτω).

Ενδομυϊκή και ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία

Ενήλικες και παιδιά: 15 mg/kg την ημέρα σε δύο ή τρεις ίσα μοιρασμένες δόσεις (ενήλικες συνήθως 500 mg δύο φορές την ημέρα). Η συνολική ημερήσια δόση για τους ενήλικες δεν πρέπει να ξεπερνά τα 15 mg/kg και συνολικά το 1,5 g την ημέρα.

Πρόωρα: 7,5 mg/kg κάθε 12 ώρες

Νεογνά: 10 mg/kg σαν δόση εφόδου και μετά 7,5 mg/kg κάθε 12 ώρες

Βρέφη: (μεγαλύτερα των 2 εβδομάδων): 7,5 mg/kg κάθε 12 ώρες ή 5 mg/kg κάθε 8 ώρες.

Εφάπαξ ημερησίως χορήγηση

Εναλλακτικά, σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία με κάθαρση κρεατινίνης ≥ 50 ml/min, μία εφάπαξ δόση 15 mg/kg ημερησίως ενδοφλέβια στους ενήλικες ή 20 mg/kg ημερησίως στα παιδιά ηλικίας άνω των 4 εβδομάδων μπορεί να προταθεί για τις περιπτώσεις μικροβαιμίας, σηψαιμίας, αναπνευστικών λοιμώξεων, επιπεπλεγμένων ουρολοιμώξεων, ενδοκοιλιακών λοιμώξεων και εμπειρικής χορήγησης στην εμπύρετη ουδετεροπενία. Τα δεδομένα για την εφάπαξ ημερησίως χορήγηση σε ασθενείς με προσβολή άλλων συστημάτων είναι περιορισμένα (βλέπε επίσης παραπάνω για έλεγχο των μέγιστων και ελάχιστων συγκεντρώσεων της αμικασίνης στον ορό).

Όταν η αμικασίνη ενδείκνυται στις μη επιπεπλεγμένες ουρολοιμώξεις, μπορεί να χορηγείται σε ολική ημερήσια δόση 500 mg είτε εφάπαξ είτε σε δύο ίσα διαιρεμένες δόσεις (250 mg δύο φορές ημερησίως).

Η συνήθης διάρκεια της θεραπείας ανέρχεται σε 7 έως 10 ημέρες. Η συνολική ημερήσια δόση με όλους τους τρόπους χορήγησης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 15-20 mg/kg/ημέρα. Σε δυσίαιτες και επιπεπλεγμένες λοιμώξεις στις οποίες αναμένεται θεραπεία πέραν των 10 ημερών, η χορήγηση της αμικασίνης πρέπει να επανεκτιμηθεί και, εάν συνεχισθεί, πρέπει να παρακολουθούνται η νεφρική, η ακουστική και η αιθουσαία λειτουργία καθώς και τα επίπεδα της αμικασίνης στον ορό.

Στο συνιστώμενο δοσολογικό επίπεδο, οι μη επιπεπλεγμένες λοιμώξεις που οφείλονται σε ευαίσθητους στην αμικασίνη μικροοργανισμούς πρέπει να ανταποκριθούν σε 24 έως 48 ώρες. Εάν δεν παρατηρηθεί σαφής κλινική ανταπόκριση μέσα σε 3 έως 5 ημέρες, η θεραπεία πρέπει να σταματήσει και η ευαισθησία του παθογόνου μικροοργανισμού στο αντιβιοτικό πρέπει να επανελεγχθεί. Αποτυχία ανταπόκρισης της λοίμωξης μπορεί να οφείλεται σε ανοχή του μικροοργανισμού ή στην παρουσία σηπτικών εστιών που απαιτούν χειρουργική παροχέτευση.

Κανονική δοσολογία σε παρατεταμένα μεσοδιαστήματα

Εάν δεν υπάρχουν δεδομένα για την κάθαρση της κρεατινίνης και η κατάσταση του ασθενούς είναι σταθερή, το χρονικό διάστημα σε ώρες για τη χορήγηση της κανονικής δόσης (δηλαδή αυτής που θα δινόταν σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε σχήμα 7,5 mg/kg δύο φορές την ημέρα) μπορεί να υπολογισθεί πολλαπλασιάζοντας την κρεατινίνη ορού του ασθενούς επί εννέα. Για παράδειγμα, εάν η συγκέντρωση της κρεατινίνης ορού είναι 2 mg/100 ml, η συνιστώμενη εφάπαξ δόση (7,5 mg/kg) πρέπει να χορηγείται ανά 18 ώρες.

Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας που εμφανίζεται με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min, δεν είναι επιθυμητή η χορήγηση της συνιστώμενης ολικής ημερήσιας δόσης της αμικασίνης εφάπαξ ημερησίως γιατί αυτοί οι ασθενείς θα εκτεθούν παρατεταμένα σε υψηλές ελάχιστες συγκεντρώσεις (trough concentrations).

Βλέπε παρακάτω για προσαρμογές της δοσολογίας σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας.

Σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, στους οποίους χορηγείται η συνήθης δόση σε δύο ή τρεις χορηγήσεις ημερησίως, πρέπει να παρακολουθούνται οι συγκεντρώσεις της αμικασίνης στον ορό με τις κατάλληλες μεθόδους προσδιορισμού. Οι δόσεις πρέπει να προσαρμόζονται στους ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας με τη χορήγηση των κανονικών δόσεων σε παρατεταμένα ενδιάμεσα χρονικά διαστήματα ή με τη χορήγηση ελαττωμένων δόσεων σε σταθερά χρονικά διαστήματα.

Οι δύο μέθοδοι βασίζονται στις τιμές κάθαρσης της κρεατινίνης ή της κρεατινίνης ορού επειδή έχει βρεθεί ότι αυτές συσχετίζονται με το χρόνο ημιζωής των αμινογλυκοσιδών στους ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Αυτά τα δοσολογικά σχήματα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με προσεκτική κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση του ασθενούς και πρέπει να τροποποιούνται εάν είναι απαραίτητο, περιλαμβανομένης της τροποποίησης όταν διενεργείται αιμοκάθαρση.

Ελαττωμένη δοσολογία σε σταθερά χρονικά διαστήματα.

Όταν σε διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας είναι επιθυμητή η χορήγηση αμικασίνης σε σταθερά χρονικά διαστήματα, η δόση πρέπει να μειωθεί. Στους ασθενείς αυτούς, πρέπει να μετρώνται οι συγκεντρώσεις της αμικασίνης στον ορό για να διασφαλιστεί η ακριβής χορήγηση και να αποφευχθούν οι υπερβολικές συγκεντρώσεις στον ορό. Εάν δεν είναι διαθέσιμες μέθοδοι προσδιορισμού στον ορό και η κατάσταση του ασθενούς είναι σταθερή, οι τιμές κάθαρσης της κρεατινίνης ή της κρεατινίνης ορού είναι οι άμεσα διαθέσιμοι δείκτες του βαθμού της διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως οδηγός της δοσολογίας.

Πρώτα, αρχίζει η θεραπεία με τη χορήγηση μιας κανονικής δόσης, 7,5 mg/kg σαν δόση εφόδου. Η δόση αυτή είναι η ίδια με τη φυσιολογικά συνιστώμενη δόση που θα υπολογιζόταν για ασθενή με φυσιολογική νεφρική λειτουργία όπως περιγράφεται παραπάνω.

Για τον προσδιορισμό του μεγέθους των δόσεων συντήρησης που θα χορηγούνται κάθε 12 ώρες, η δόση εφόδου πρέπει να μειωθεί ανάλογα με το ρυθμό της ελάττωσης της κάθαρσης της κρεατινίνης του ασθενούς:

Δόση συντήρησης ανά 12ωρο =

$$\frac{\text{Μετρηθείσα CrCL σε ml/min} \times \text{υπολογισθείσα δόση εφόδου σε mg}}{\text{Φυσιολογική CrCL σε ml/min}}$$

(CrCl= ρυθμός κάθαρσης κρεατινίνης)

Ένας εναλλακτικός οδηγός για τον προσδιορισμό της μειωμένης δοσολογίας ανά 12ωρα χρονικά διαστήματα (για ασθενείς των οποίων οι τιμές της κρεατινίνης ορού σε σταθερή κατάσταση είναι γνωστές) είναι η διαίρεση της φυσιολογικά συνιστώμενης δόσης διά της κρεατινίνης ορού του ασθενούς.

Τα παραπάνω δοσολογικά σχήματα δεν προορίζονται να αποτελέσουν άκαμπτες συστάσεις, αλλά παρέχονται σαν οδηγοί για τη δοσολογία, όταν η μέτρηση της στάθμης της αμικασίνης του ορού δεν είναι εφικτή.

Τρόπος χορήγησης

Ενδομυϊκή χορήγηση

Για τις περισσότερες λοιμώξεις προτιμάται η ενδομυϊκή οδός, οπότε μέγιστα επίπεδα επιτυγχάνονται σε μία ώρα από τη χορήγηση. Σε απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις ή σε ασθενείς στους οποίους δεν είναι δυνατή η ενδομυϊκή χορήγηση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η ενδοφλέβια οδός.

Ενδοφλέβια χορήγηση

Στους ενήλικες και τους παιδιατρικούς ασθενείς μπορεί να χορηγηθεί είτε ως έχει (2-3 λεπτά) είτε με βραδεία έγχυση μέσα σε χρονικό διάστημα 30 έως 60 λεπτών. Στα βρέφη θα πρέπει να χορηγείται σε εγχύσεις διάρκειας 1 έως 2 ωρών.

Για την προετοιμασία διαλυμάτων για την ενδοφλέβια έγχυση βλέπετε παράγραφο 6.6 Οδηγίες Χρήσης / Χειρισμού.

Η αμικασίνη δεν θα πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φάρμακα, αλλά μπορεί να χορηγείται χωριστά σύμφωνα με τη συνιστώμενη δόση και την οδό χορήγησης.

4.3 Αντενδείξεις

Η αμικασίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή αλλεργία στην αμικασίνη ή σε οποιοδήποτε συστατικό του προϊόντος. Ιστορικό υπερευαισθησίας ή σοβαρές τοξικές αντιδράσεις στις αμινογλυκοσίδες μπορεί να αποτελούν αντένδειξη στη χρήση οποιασδήποτε αμινογλυκοσίδης λόγω της γνωστής διασταυρούμενης ευαισθησίας των ασθενών στα φάρμακα αυτής της κατηγορίας.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε παρεντερική θεραπεία με αμινογλυκοσίδες πρέπει να βρίσκονται κάτω από στενή κλινική παρακολούθηση λόγω της ενδεχόμενης ωτοτοξικότητας και νεφροτοξικότητας που συνοδεύει τη χρήση τους. Η ασφάλεια για χρονικά διαστήματα θεραπείας μεγαλύτερα των 14 ημερών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Νευροτοξικότητα, που εκδηλώνεται σαν αιθουσαία και/ή αμφοτερόπλευρη ακουστική ωτοτοξική βλάβη μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αμινογλυκοσίδες. **Ο κίνδυνος εμφάνισης ωτοτοξικότητας από τις αμινογλυκοσίδες είναι μεγαλύτερος στους ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, στους ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις ή σε εκείνους σε παρατεταμένη θεραπεία.** Συνήθως εμφανίζεται πρώτα κώφωση στις υψηλές συχνότητες που μπορεί να ανιχνευθεί μόνο με ακοομετρική δοκιμασία. Ίλιγγος μπορεί να παρατηρηθεί και να αποτελεί ένδειξη αιθουσαίας βλάβης. Άλλες εκδηλώσεις νευροτοξικότητας μπορεί να είναι αιμωδία, μυρμηκιάσεις, μυϊκές συσπάσεις και σπασμοί. Ο κίνδυνος εμφάνισης ωτοτοξικότητας από αμινογλυκοσίδες αυξάνει με τον βαθμό της έκθεσης σε παρατεταμένα υψηλές μέγιστες ή υψηλές ελάχιστες συγκεντρώσεις ορού. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν κοχλιακή ή αιθουσαία βλάβη μπορεί να μην εμφανίζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας συμπτώματα που να τους προειδοποιούν για την ανάπτυξη τοξικότητας από την 8η συζυγία, καθολική ή μερική μη αναστρέψιμη αμφοτερόπλευρη κώφωση ή έντονος ίλιγγος μπορεί να παρατηρηθούν μετά τη διακοπή του αντιβιοτικού. Η ωτοτοξικότητα από τις αμινογλυκοσίδες είναι συνήθως μη αναστρέψιμη.

Οι αμινογλυκοσίδες είναι δυνητικά νεφροτοξικές. **Ο κίνδυνος εμφάνισης νεφροτοξικότητας είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, σε εκείνους που λαμβάνουν υψηλές δόσεις ή σε εκείνους στους οποίους παρατείνεται η θεραπεία.**

Η λειτουργία των νεφρών και της 8ης εγκεφαλικής συζυγίας πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ιδιαίτερα σε ασθενείς με έκπτωση ή με υποψία έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας κατά την αρχή της θεραπείας, καθώς και στους ασθενείς στους οποίους η νεφρική λειτουργία είναι αρχικά φυσιολογική αλλά αναπτύσσουν σημεία νεφρικής δυσλειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι συγκεντρώσεις της αμικασίνης στον ορό πρέπει, όταν είναι εφικτό να παρακολουθούνται, για να εξασφαλίζονται επαρκείς στάθμες και να αποφεύγονται στάθμες που είναι δυνατόν να προκαλέσουν τοξικότητα. Τα ούρα πρέπει να εξετάζονται για ελάττωση του ειδικού βάρους, αύξηση της αποβολής λευκώματος και την παρουσία επιθηλίων ή κυλινδρών. Το άζωτο ουρίας αίματος, η κρεατινίνη ορού ή η κάθαρση της κρεατινίνης πρέπει να μετρούνται περιοδικά. Διαδοχικά ακοογράμματα πρέπει να γίνονται, όπου είναι εφικτό σε ασθενείς που είναι σε ηλικία που μπορούν να εξετάζονται, ιδιαίτερα στους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Ένδειξη ωτοτοξικότητας (ζάλη, ίλιγγος, εμβοές και απώλεια ακοής) ή νεφροτοξικότητας απαιτεί διακοπή του αντιβιοτικού ή προσαρμογή της δοσολογίας.

Νευρομυϊκός αποκλεισμός και αναπνευστική παράλυση αναφέρθηκαν μετά την παρεντερική χορήγηση, την τοπική ενστάλλαξη (όπως σε ορθοπεδικές και κοιλιακές πλύσεις ή κατά την τοπική θεραπεία του εμπυήματος) και κατόπιν λήψης αμινογλυκοσιδών από το στόμα. Η πιθανότητα αναπνευστικής παράλυσης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, εάν οι αμινογλυκοσίδες χορηγούνται από οποιαδήποτε οδό, ειδικότερα σε ασθενείς που τους χορηγούνται αναισθητικά, φάρμακα που προκαλούν νευρομυϊκό αποκλεισμό, όπως τουβοκουραρίνη, σουκκινυλοχολίνη, δεκαμεθόνιο ή σε ασθενείς που τους χορηγούνται μαζικές μεταγγίσεις αίματος με κιτρικά σαν αντιπηκτικά. Εάν παρατηρηθεί νευρομυϊκός αποκλεισμός, τα άλατα του ασβεστίου μπορούν να αναστρέψουν την αναπνευστική παράλυση, αλλά μπορεί να απαιτηθεί μηχανική αναπνευστική υποστήριξη.

Το «όνομα προϊόντος» περιέχει διθειώδες νάτριο, ένα θειώδες που μπορεί να προκαλέσει σε ορισμένα ευαίσθητα άτομα αντιδράσεις αλλεργικού τύπου, όπως αναφυλακτικά συμπτώματα και απειλητικά για τη ζωή ή λιγότερο βαρέα ασθματικά επεισόδια. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης ευαισθησίας στα θειώδη στο γενικό πληθυσμό είναι ασυνήθης και πιθανώς χαμηλή. Η ευαισθησία στα θειώδη παρατηρείται συχνότερα σε ασθματικά παρά σε μη ασθματικά άτομα.

Ο αμινογλυκοσίδες απορροφώνται ταχέως και σχεδόν πλήρως κατά την τοπική εφαρμογή, εκτός από την ουροδόχο κύστη, σε συνδυασμό με χειρουργικές μεθόδους. Μη αναστρέψιμη κώφωση, νεφρική ανεπάρκεια και θάνατος από νευρομυϊκό αποκλεισμό αναφέρθηκαν μετά από πλύση τόσο μικρών όσο και μεγάλων χειρουργικών πεδίων με ένα σκεύασμα αμινογλυκοσίδης.

Νεφροτοξικότητα

Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται καλά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και η νεφρική λειτουργία να αξιολογείται με τις συνήθεις μεθόδους πριν την έναρξη της θεραπείας και καθημερινά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Απαιτείται μείωση της δοσολογίας (βλέπε 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης) εάν εμφανισθούν στοιχεία νεφρικής δυσλειτουργίας όπως η παρουσία στα ούρα, κυλίνδρων, λευκο- ή ερυθροκυττάρων, λευκωματουρία, ελαττωμένη κάθαρση κρεατινίνης, μείωση του ειδικού βάρους των ούρων, αυξημένη BUN, κρεατινίνη στον ορό ή ολιγουρία. Εάν αυξηθεί η αζωθαιμία ή εμφανισθεί προοδευτική μείωση της διούρησης, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας η οποία δεν είναι εμφανής στους ελέγχους ρουτίνας όπως BUN ή κρεατινίνης ορού. Ο προσδιορισμός της κάθαρσης κρεατινίνης μπορεί να είναι πιο χρήσιμος. Είναι ιδιαίτερα σημαντική η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε ηλικιωμένους ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμινογλυκοσίδες.

Νευροτοξικότητα

Νευρομυϊκός αποκλεισμός και μυϊκή παράλυση έχουν εκδηλωθεί σε πειραματόζωα στα οποία χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις αμικασίνης. Πρέπει να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο νευρομυϊκού αποκλεισμού και αναπνευστικής παράλυσης όταν η αμικασίνη χορηγείται ταυτόχρονα με αναισθητικά ή φάρμακα που προκαλούν νευρομυϊκό αποκλεισμό. Στην περίπτωση αποκλεισμού, τα άλατα ασβεστίου μπορεί να αναστρέψουν το φαινόμενο αυτό.

Οι αμινογλυκοσίδες πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με μυϊκές διαταραχές, όπως βαρεία μυασθένεια ή παρκινσονισμό, εφόσον τα φάρμακα αυτά μπορούν να επιδεινώσουν τη μυϊκή αδυναμία λόγω της ενδεχόμενης δράσης τύπου κουραρίου που ασκούν στη νευρομυϊκή σύναψη.

Άλλες

Όπως και με άλλα αντιβιοτικά, η χρήση της αμικασίνης μπορεί να οδηγήσει σε υπερανάπτυξη μη ευαίσθητων μικροοργανισμών. Στην περίπτωση αυτή πρέπει να ξεκινήσει η κατάλληλη αγωγή.

Παιδιατρική χρήση

Οι αμινογλυκοσίδες πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε πρόωρα και σε τελειόμηνα νεογνά λόγω της ανωριμότητας του νεφρού των νεογνών αυτών και της κατά συνέπεια παράτασης του χρόνου ημιζωής αυτών των φαρμάκων στον ορό.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ταυτόχρονη και/ή διαδοχική συστηματική, από το στόμα ή τοπική χρήση άλλων νευροτοξικών ή νεφροτοξικών προϊόντων, ιδιαίτερα βακιτρακίνης, σισπλατίνης, αμφοτερικίνης Β, κεφαλοριδίνης, παρομομυκίνης, βιομυκίνης, πολυμυξίνης Β, κολιστίνης, βανκομυκίνης ή άλλων αμινογλυκοσιδών θα πρέπει να αποφεύγεται. Άλλοι παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο τοξικότητας είναι η προχωρημένη ηλικία και η αφυδάτωση.

Η ταυτόχρονη χρήση της αμικασίνης με ισχυρά διουρητικά (αιθακρυνικό οξύ ή φουροσεμίδη) πρέπει να αποφεύγεται, εφόσον τα διουρητικά τα ίδια μπορούν να είναι αιτία ωτοτοξικότητας. Επιπλέον, τα διουρητικά όταν χορηγούνται ενδοφλεβίως, μπορεί να επιτείνουν την τοξική δράση των αμινογλυκοσιδών αλλοιώνοντας τις συγκεντρώσεις του αντιβιοτικού στον ορό και στους ιστούς.

Η ταυτόχρονη ή συνεχής συστηματική ή τοπική χρήση άλλων ωτοτοξικών ή νεφροτοξικών παραγόντων πρέπει να αποφεύγεται λόγω του ενδεχομένου αθροιστικών δράσεων. Έχει αναφερθεί αυξημένη νεφροτοξικότητα μετά από ταυτόχρονη παρεντερική χορήγηση αμινογλυκοσιδών και κεφαλοσπορινών. Η ταυτόχρονη χρήση κεφαλοσπορίνης μπορεί να δώσει ψευδώς αυξημένες τιμές της κρεατινίνης ορού.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση

Οι αμινογλυκοσίδες μπορούν να προκαλέσουν βλάβη του εμβρύου κατά τη χορήγηση σε έγκυες γυναίκες. Οι αμινογλυκοσίδες διέρχονται τον πλακούντα και υπάρχουν αρκετές ανακοινώσεις ολικής μη αναστρέψιμης, αμφοτερόπλευρης συγγενούς κώφωσης σε παιδιά των οποίων οι μητέρες έλαβαν στρεπτομυκίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μολονότι δεν αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στα βρέφη ή τα νεογνήματα κατά τη θεραπεία εγκύων γυναικών με άλλες αμινογλυκοσίδες, ο ενδεχόμενος κίνδυνος υφίσταται. Μελέτες αναπαραγωγής με την αμικασίνη που έγιναν σε αρουραίους και ποντικούς δεν αποκάλυψαν ενδείξεις έκπτωσης της γονιμότητας ή βλάβης στο έμβρυο λόγω της αμικασίνης. Δεν υπάρχουν καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες, αλλά η ερευνητική πείρα δεν περιλαμβάνει καμία ένδειξη ανεπιθύμητων ενεργειών στο έμβρυο. Εάν το αντιβιοτικό αυτό χρησιμοποιηθεί κατά την εγκυμοσύνη ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος, ενώ της χορηγείται το αντιβιοτικό αυτό, η ασθενής πρέπει να ενημερωθεί για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο.

Χρήση κατά τη γαλουχία

Δεν είναι γνωστό, εάν το αντιβιοτικό απεκκρίνεται με το μητρικό γάλα.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Προς το παρόν δεν υπάρχουν σχετικά στοιχεία

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Όλες οι αμινογλυκοσίδες έχουν τη δυνατότητα πρόκλησης ωτοτοξικότητας, νεφροτοξικότητας και εκδηλώσεων νευρομυϊκού αποκλεισμού (Βλέπε παράγραφο 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση). Οι τοξικές αυτές δράσεις εμφανίζονται πιο συχνά σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, ασθενείς που λαμβάνουν άλλα ωτοτοξικά ή νεφροτοξικά φάρμακα και ασθενείς στους οποίους παρατείνεται η θεραπεία/και ή λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις από τις συνιστώμενες.

Νευροτοξικότητα – Ωτοτοξικότητα

Η τοξική δράση στην 8^η εγκεφαλική συζυγία μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της ακοής, απώλεια της ισορροπίας ή και στα δύο. Η αμικασίνη επηρεάζει κυρίως την ακουστική

λειτουργία. Η κοχλιακή βλάβη περιλαμβάνει κώφωση στις υψηλές συχνότητες και συνήθως εμφανίζεται πριν ανιχνευθεί κλινικά η απώλεια της ακοής με ακοομετρική δοκιμασία.

Νευροτοξικότητα – Νευρομυϊκός αποκλεισμός

Οξεία μυϊκή παράλυση και άπνοια μπορεί να εμφανισθεί σε θεραπεία με αμινογλυκοσίδες.

Νεφροτοξικότητα

Μπορεί να εμφανισθεί αύξηση της κρεατινίνης ορού, λευκωματουρία, παρουσία ερυθροκυττάρων, λευκοκυττάρων ή κυλινδρών στα ούρα, αζωθαιμία και ολιγουρία. Οι μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας είναι συνήθως αναστρέψιμες με τη διακοπή του φαρμάκου. Όπως αναμένεται με κάθε αμινογλυκοσίδη, έχουν ληφθεί αναφορές τοξικής νεφροπάθειας και οξείας νεφρικής ανεπάρκειας κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία.

Άλλες

Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε σπάνιες περιπτώσεις είναι δερματικό εξάνθημα, φαρμακευτικός πυρετός, κεφαλαλγία, παραισθησίες, τρόμος, ναυτία και έμετος, ηωσινοφιλία, αρθραλγίες, αναιμία, υπόταση και υπομαγνησισαιμία. Αναφυλακτική απάντηση (αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτική καταπληξία και αναφυλακτοειδής αντίδραση), βρογχόσπασμος, υπερευαισθησία, κνησμός και κνίδωση έχουν αναφερθεί κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία. Έμφραγμα της ωχράς κηλίδας που οδηγεί μερικές φορές σε μόνιμη απώλεια της όρασης έχει αναφερθεί μετά από ενδοϋαλοειδική χορήγηση αμικασίνης.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπέρβασης της δοσολογίας ή τοξικής αντίδρασης, η περιτοναϊκή κάθαρση ή η αιμοκάθαρση θα υποβοηθήσουν στην απομάκρυνση της αμικασίνης από το αίμα. Οι στάθμες της αμικασίνης ελαττώνονται επίσης κατά τη συνεχή αρτηριοφλεβική αιμοδιήθηση. Στα νεογνίδια μπορεί επίσης να γίνει αφαιμαξομετάγγιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Μικροβιολογία

Η αμικασίνη δρα *in vitro* εναντίον των παρακάτω βακτηρίων:

Gram-αρνητικά βακτήρια: *Pseudomonas* sp, *Escherichia coli*, *Proteus* sp (θετικοί και αρνητικοί στην ινδόλη), *Providencia* sp, *Klebsiella* – *Enterobacter* – *Serratia* sp, *Acinetobacter* sp και *Citrobacter freundii*.

Όταν στελέχη των παραπάνω μικροοργανισμών είναι ανθεκτικά σε άλλες αμινογλυκοσίδες όπως στη γενταμικίνη, τομπραμικίνη και καναμικίνη, πολλά είναι ευαίσθητα *in vitro* στην αμικασίνη. Η αμικασίνη ανθίσταται στην αποδόμηση από τα περισσότερα ένζυμα που αδρανοποιούν τις αμινογλυκοσίδες που ως γνωστόν επηρεάζουν τη γενταμικίνη, τομπραμικίνη και καναμικίνη.

In vitro μελέτες έδειξαν ότι η αμικασίνη σε συνδυασμό με ένα β-λακταμικό αντιβιοτικό δρα συνεργικά εναντίον πολλών κλινικά σημαντικών gram-αρνητικών μικροοργανισμών. Επίμονη καταστολή της βακτηριακής ανάπτυξης πολλών gram-αρνητικών μικροοργανισμών εμφανίζεται μετά την *in vitro* έκθεση στην αμικασίνη.

Gram-θετικά βακτήρια: *Staphylococcus* sp που παράγει και που δεν παράγει πενικιλινάση, περιλαμβανομένων στελεχών ανθεκτικών στη μεθικιλίνη. Ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA) μπορεί να μην είναι πλήρως ευαίσθητος στην αμικασίνη. Οι αμινογλυκοσίδες γενικά αποδείχθηκε ότι έχουν μικρή δραστηριότητα εναντίον άλλων gram-θετικών μικροοργανισμών π.χ. *Streptococcus pyogenes*, enterococci και *Streptococcus pneumoniae*.

Δοκιμασίες ευαισθησίας με δίσκο

Ποσοτικές μέθοδοι που απαιτούν μέτρηση των διαμέτρων ζώνης παρέχουν ακριβείς εκτιμήσεις της ευαισθησίας στο αντιβιοτικό. Μια τέτοια διαδικασία με δίσκους συνιστάται να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο της ευαισθησίας στην αμικασίνη. Η ερμηνεία περιλαμβάνει συσχέτιση των διαμέτρων που λαμβάνονται στη δοκιμασία με το δίσκο με τις MIC τιμές της αμικασίνης. Όταν ο υπεύθυνος μικροοργανισμός ελέγχεται με την Kirby-Bauer μέθοδο του δίσκου ευαισθησίας, ένα δίσκος 30 mcg αμικασίνης πρέπει να δώσει ζώνη 17 mm ή μεγαλύτερη για να δείξει ευαισθησία. Μεγέθη ζώνης 14 mm ή λιγότερο δείχνουν αντοχή. Μεγέθη ζώνης 15 έως 16 mm δείχνουν μέτρια ευαισθησία. Με τη διαδικασία αυτή, η αναφορά «ευαίσθητος» από το εργαστήριο υποδεικνύει ότι ο παθογόνος μικροοργανισμός είναι πιθανόν να ανταποκριθεί στη θεραπεία. Η αναφορά «ανθεκτικός» υποδεικνύει ότι ο παθογόνος μικροοργανισμός δεν είναι πιθανόν να ανταποκριθεί στη θεραπεία. Η αναφορά «μέτρια ευαίσθητος» υποδεικνύει ότι ο μικροοργανισμός θα ήταν ευαίσθητος εάν η λοίμωξη περιοριζόταν στους ιστούς και στα υγρά (π.χ. ούρα) στα οποία επιτυγχάνονται υψηλές συγκεντρώσεις του αντιβιοτικού.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Γενικά:

Σε φυσιολογικά ενήλικα άτομα, ο μέσος χρόνος ημιζωής στον ορό υπερβαίνει ελαφρά τις 2 ώρες με μέσο ολικό φαινομενικό όγκο κατανομής 24 λίτρων, περίπου 28% του σωματικού βάρους. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του ορού κυμαίνεται από 0 έως 11%. Ο μέσος ρυθμός κάθαρσης στον ορό είναι περίπου 100 ml/min και ο ρυθμός της νεφρικής κάθαρσης είναι 94 ml/min σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Η αμικασίνη απεκκρίνεται κυρίως με σπειραματική διήθηση. Ασθενείς με ανεπαρκή νεφρική λειτουργία ή ελάττωση της σπειραματικής διήθησης απεκκρίνουν το αντιβιοτικό πολύ βραδύτερα, παρατείνοντας το χρόνο ημιζωής στον ορό. Επομένως, η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά και η δοσολογία να προσαρμόζεται ανάλογα (βλ. 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης, Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας).

Μετά τη χορήγηση στις συνιστώμενες δόσεις, θεραπευτικές στάθμες ανευρίσκονται στα οστά, την καρδιά, τη χοληδόχο κύστη και τον πνευμονικό ιστό μαζί με σημαντικές συγκεντρώσεις στα ούρα, τη χολή, τα πτύελα, τις βρογχικές εκκρίσεις, το διάμεσο, το πλευριτικό και το αρθρικό υγρό.

Δεδομένα από κλινικές μελέτες πολλαπλών ημερησίων δόσεων αποδεικνύουν ότι οι στάθμες στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε φυσιολογικά βρέφη ανέρχονται περίπου στο 10 έως 20% των συγκεντρώσεων στον ορό και μπορούν να φθάσουν το 50% επί φλεγμονής των μηνίγγων. Η αμικασίνη αποδείχθηκε ότι διέρχεται το φραγμό του πλακούντα και παρέχει σημαντικές συγκεντρώσεις στο αμνιακό υγρό. Η μέγιστη συγκέντρωση στον ορό του εμβρύου ανέρχεται περίπου στο 16% της μέγιστης συγκέντρωσης στον ορό της μητέρας και οι χρόνοι ημιζωής στον ορό της μητέρας και του βρέφους είναι περίπου 2 και 3,7 ώρες, αντίστοιχα.

Ενδομυϊκή χορήγηση:

Η αμικασίνη μετά από ενδομυϊκή χορήγηση απορροφάται γρήγορα και είναι καλά ανεκτό τοπικά. Σε υγιείς ενήλικες εθελοντές, μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό περίπου 12, 16 και 21 mcg/ml λαμβάνονται μία ώρα μετά από εφάπαξ ενδομυϊκή χορήγηση δόσεων 250 mg (3,7 mg/kg), 375 mg (5 mg/kg) και 500 mg (7,5 mg/kg), αντίστοιχα. Σε 10 ώρες, τα επίπεδα στο πλάσμα είναι περίπου 0,3 mcg/ml, 1,2 mcg/ml και 2,1 mcg/ml, αντίστοιχα. Όταν το φάρμακο χορηγείται στη συνιστώμενη δοσολογία, δεν υπάρχει ένδειξη άθροισης με την επανάληψη των δόσεων επί 10 ημέρες.

Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία το 91,9 % μιας ενδομυϊκής δόσης απεκκρίνεται αναλλοίωτο με τα ούρα τις πρώτες 8 ώρες και το 98,2% μέσα σε 24 ώρες. Οι μέσες

συγκεντρώσεις στα ούρα για 6 ώρες είναι 563 mcg/ml μετά από χορήγηση δόσης 250 mg, 697 mcg/ml μετά από χορήγηση δόσης 375 mg και 832 mcg/ml μετά από χορήγηση δόσης 500 mg.

Μελέτες σε νεογννήτα διαφόρου βάρους (λιγότερο από 1,5 kg, 1,5 έως 2,0 kg, πάνω από 2 kg) στα οποία χορηγήθηκε η αμικασίνη ενδομυϊκά σε δόση 7,5 mg/kg αποκάλυψαν, όπως και στην περίπτωση άλλων αμινογλυκοσιδών, ότι οι τιμές του χρόνου ημίσειας ζωής στον ορό συσχετιζόνταν αντίστροφα με την ηλικία του νεογέννητου και τις τιμές της νεφρικής κάθαρσης της αμικασίνης. Ο όγκος κατανομής υποδεικνύει ότι η αμικασίνη παραμένει κυρίως στο χώρο του εξωκυττάριου υγρού των νεογνών. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση ανά 12ωρο, επί 5 ημέρες, δεν εμφανίσθηκε άθροιση.

Ενδοφλέβια χορήγηση:

Εφάπαξ δόσεις 500 mg (7,5 mg/kg) που χορηγήθηκαν σε φυσιολογικούς ενήλικες εθελοντές με έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έδωσαν μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις ορού 38 mcg/ml στο τέλος της έγχυσης και συγκεντρώσεις 24 mcg/ml, 18 mcg/ml και 0,75 mcg/ml στα 30 λεπτά, 1 ώρα και 10 ώρες μετά την έγχυση, αντίστοιχα. Το 84% της δόσης που χορηγήθηκε απεκκρίθηκε με τα ούρα σε 9 ώρες και το 94% σε 24 ώρες. Επαναλαμβανόμενες εγχύσεις 7,5 mg/kg κάθε 12 ώρες σε φυσιολογικούς ενήλικες ήταν καλά ανεκτές και δεν προκάλεσαν άθροιση του φαρμάκου.

Ενδοφλέβια χορήγηση εφάπαξ δόσεων 15 mg/kg σε διάστημα μεγαλύτερο των 30 λεπτών σε ενήλικες εθελοντές με φυσιολογική νεφρική λειτουργία είχε ως αποτέλεσμα μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό 77 mcg/ml και επίπεδα 47 mcg/ml και 1 mcg/ml σε 1 και 12 ώρες, αντίστοιχα, μετά την έγχυση. Παρατηρούνται μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό της τάξης των 55 mcg/ml μετά από έγχυση 15 mg/kg σε διάστημα 30 λεπτών σε ηλικιωμένους ασθενείς (μέση κάθαρση κρεατινίνης 64 ml/min) με συγκεντρώσεις στον ορό της τάξης των 5,4 mcg/ml σε 12 ώρες και 1,3 mcg/ml σε 24 ώρες μετά την έγχυση. Σε μελέτες με πολλαπλές δόσεις, δεν παρατηρήθηκε άθροιση σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία που έλαβαν δόσεις 15 έως 20 mg/kg μία φορά την ημέρα.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Καρκινογένεση, μεταλλαξιογόνος δράση, έκπτωση της γονιμότητας

Δεν έχουν γίνει μακροχρόνιες μελέτες σε πειραματόζωα για την εκτίμηση του ενδεχομένου καρκινογένεσης, και η μεταλλαξιογόνος δράση δεν έχει μελετηθεί. Η αμικασίνη, μετά από χορήγηση σε αρουραίους σε δόσεις μέχρι 10πλάσιες της ημερήσιας δόσης στον άνθρωπο, δεν προκάλεσε διαταραχή της γονιμότητας στα άρρενα ή τα θήλεα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

6.2 Ασυμβατότητες

Η πρόσμιξη αμινογλυκοσιδών με β-λακταμικά αντιβιοτικά (πενικιλίνες ή κεφαλοσπορίνες) *in vitro* μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αμοιβαία αδρανοποίηση. Ελάττωση της δραστηριότητας στον ορό μπορεί επίσης να παρατηρηθεί, όταν μία αμινογλυκοσίδη ή ένα αντιβιοτικό τύπου πενικιλίνης χορηγείται *in vivo* από χωριστή οδό. Η αδρανοποίηση των αμινογλυκοσιδών έχει κλινική σημασία μόνο σε ασθενείς με βαριά ανεπάρκεια της νεφρικής λειτουργίας. Η αδρανοποίηση μπορεί να συνεχισθεί και στα δείγματα σωματικών υγρών που ελήφθησαν για προσδιορισμούς, με αποτέλεσμα τις ανακριβείς μετρήσεις των αμινογλυκοσιδών. Πρέπει να γίνεται κατάλληλος χειρισμός των δειγμάτων (άμεση εξέταση, κατάψυξη ή επίδραση β-λακταμάσης).

6.3 Διάρκεια ζωής

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού

Τα προϊόντα για παρεντερική χρήση πρέπει να εξετάζονται οπτικά για την ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση, όποτε το διάλυμα και ο περιέκτης το επιτρέπουν.

Οι αμινογλυκοσίδες που χορηγούνται με οποιοδήποτε τρόπο δεν πρέπει να αναμειγνύονται με άλλα φάρμακα αλλά πρέπει να χορηγούνται ξεχωριστά.

Λόγω της ενδεχόμενης τοξικής επίδρασης των αμινογλυκοσιδών, οδηγίες για τη χορήγηση 'σταθερών δόσεων' που δεν υπολογίζονται στο σωματικό βάρος, δεν συνιστώνται. Είναι απαραίτητος ο υπολογισμός της δοσολογίας ώστε να αρμόζει στις ανάγκες κάθε ασθενούς.

Ενδοφλέβια χορήγηση: Παρασκευή των διαλυμάτων

Το διάλυμα για ενδοφλέβια χρήση παρασκευάζεται με την προσθήκη της επιθυμητής δόσης σε 100 ml ή 200 ml στείρου διαλύτη όπως διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή 5% δεξτρόζη σε νερό ή οποιοδήποτε άλλο συμβατό διάλυμα.

Στους παιδιατρικούς ασθενείς, η ποσότητα του υγρού που θα χρησιμοποιηθεί εξαρτάται από την ποσότητα που θα γίνει ανεκτή από τον ασθενή. Θα πρέπει να είναι μία ποσότητα επαρκής για την έγχυση της αμικασίνης μέσα σε χρονικό διάστημα 30 έως 60 λεπτών.

6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

Δικαιούχος Σήματος:

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας στην Ελλάδα:

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

3. Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.
4. Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η εγκύκλιός μας με αρ.3492/30-1-1998

Κοινοποίηση:

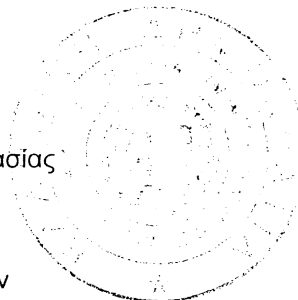
Ετ. : ΒΙΑΝΕΞ ΑΕ
ΟΔΟΣ ΤΑΤΟΙΟΥ , 18^ο ΧΛΜ.ΕΘΝ.
ΟΔΟΥ ΑΘΗΝΩΝ ΛΑΜΙΑΣ
14671 Ν. ΕΡΥΘΡΑΙΑ


Η ΠΡΟΙΣΤΑΜΕΝΗ Δ/ΝΣΗΣ ΔΔΥΕΠ

Ε. ΚΡΗΤΙΚΟΥ

Αποδέκτες για ενέργεια :

1. ΓΕΕΘΑ/ΔΥΓ
Λ. Μεσογείων 136
155 61 Αθήνα
2. Υπ. Εργασίας Απασχόλησης & Κοινωνικής Προστασίας
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων
Δ/ση Ασφάλισης Ασθένειας & Μητρότητας
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των Ασφαλιστικών Ταμείων που παρέχουν Υγειονομική Περίθαλψη)
3. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των τοπικών Ιατρικών Συλλόγων της χώρας).
4. Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο
Πειραιώς 134 & Αγαθημέρου
118 54 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των τοπικών Φαρμακευτικών Συλλόγων της χώρας)
5. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων
Μιχαλακοπούλου 99, 115 27 Αθήνα
6. ΙΚΑ-Φαρμ/κή Υπηρεσία
Αγ.Κων/νου 8, 102 41 Αθήνα
7. ΟΓΑ Κλάδος Φαρμακευτικής Περίθαλψης
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα
8. Οίκος Ναύτου Πειραιώς
Κ.Παλαιολόγου 15
185 35 Πειραιάς
9. Οίκος Ναύτου Αθήνας
Γλαύστιωνος 2 & Πατησίων



ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ ΤΗΣ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗΣ
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΗΣ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗΣ
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΗΣ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗΣ
Κ.Ε.Ο.Ε.

ΕΞΕΤΑΣΤΡΙΑ ΚΟΝΤΟΥΛΙΑΣ

- 106 77 Αθήνα
10. Κέντρο Δηλητηριάσεων
Νοσοκομείο Παιδων "Π. & Α. Κυριακού"
115 27 Γουδί Αθήνα
 11. ΣΦΕΕ
Λ. Κηφισίας 280 & Αγρινίου 3
152 32 Χαλάνδρι Αττικής
 12. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας
Λάμψα 7, 115 24 Αμπελόκηποι, Αθήνα
 13. Σύλλογο Αντίπτων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων
Οδός Τατσιού
18ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας
146 10 Ν. ΕΡΥΘΡΑΙΑ ΑΤΤΙΚΗΣ
 14. Δελτίο Αγορανομίας
Πανεπιστημίου 42, 106 79 Αθήνα
 15. ΤΕΒΕ – Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Αγ. Κωνσταντίνου 5
103 51 ΑΘΗΝΑ
 16. Μη μέλη Συλλόγων
(όπως ο πίνακας)

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:

1. Δ/ση Αξιολόγησης Προϊόντων
 - α) Τμήμα Αξιολόγησης Φαρμακευτικών Προϊόντων
 - β) Γραμματεία Α' τμήματος Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων
2. Δ/ση Φαρ/κών Μελετών & Έρευνας
3. Δ/ση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
4. Γραμματεία Δευτεροβάθμιου Επιστημονικού Συμβουλίου
Β/ ΕΓΚ 2011