



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Μεσογείων 284

155 62 Χολαργός

Δ/ση : Διοικητικών Υπηρεσιών  
Ελέγχου Προϊόντων

Πληροφορίες: Ελ. Πάτσιου

Τηλέφωνο : 6545525-7

Αθήνα, 30-1-1998

Αριθμός Πρωτ.: 3492

## ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

**ΘΕΜΑ:** Καθορισμός Περιλήψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **AMIKACIN SULFATE**

Έχοντες υπόψη:

- α. Τις διατάξεις του αρθ. 8 της Κοινής Υπουργικής Απόφασης Α6α/9392/91 “Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων”,
- β. Τη Γνωμάτευση του Επιστημ. Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ.Φ. 315/21-7-1997

## Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

1) Η Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **AMIKACIN SULFATE** ορίζεται ως εξής:

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

#### Amikacin sulfate - Θεϊκή Αμικασίνη

1. **ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

2. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** σε δραστικά συστατικά  
Amikacin sulfate

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 (MIMA-

## HERELLEA) SPECIES.

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

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

Οι αμινογλυκοσίδες, περιλαμβανομένης 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.

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 πρέπει να εφαρμοσθεί πριν από την λήψη των αποτελεσμάτων του τεστ ευαισθησίας. Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η αμικασίνη ήταν αποτελεσματική σε λοιμώξεις που οφείλονται σε ανθεκτικά στην γενταμυκίνη ή/και στην τομπραμικίνη 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 θα πρέπει να βασίζεται στα αποτελέσματα του τεστ ευαισθησίας, στην σοβαρότητα της λοίμωξης και στην ανταπόκριση του ασθενούς, καθώς επίσης και σε τυχόν πρόσθετα σημαντικά στοιχεία που θα λάβει υπόψη του ο θεράπων ιατρός.

Η αμικασίνη φαίνεται επίσης ότι είναι αποτελεσματική 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

### Δοσολογία

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. Υπέρμετρες ή παρατεταμένες μέγιστες συγκεντρώσεις και ελάχιστες πυκνότητες άνω των 10mcg/ml πρέπει να

αποφεύγονται. Η δοσολογία πρέπει να προσαρμόζεται κατά τις ενδείξεις.

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.

### **Ενδομυϊκή και ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία**

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

*Πρόωρα:* 7,5mg/kg κάθε 12 ώρες.

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

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

Εναλλακτικά, σε ασθενείς με νεφρική λειτουργία με κάθαρση κρεατινίνης >50ml/min, μία εφάπαξ δόση 15mg/kg ημερησίως ενδοφλέβια στους ενήλικες ή 20mg/kg ημερησίως στα παιδιά ηλικίας άνω των 4 εβδομάδων μπορεί να προταθεί για τις περιπτώσεις μικροβιαμίας, σηψαιμίας, αναπνευστικών λοιμώξεων, επιπλεγμένων ουρολοιμώξεων, ενδοκοιλιακών λοιμώξεων και εμπειρικής χορήγησης στην εμπύρετη ουδετεροπενία. Τα δεδομένα για την εφάπαξ ημερησίως χορήγηση σε ασθενείς με προσβολή άλλων συστημάτων είναι περιορισμένα.

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

Η συνήθης διάρκεια της θεραπείας ανέρχεται σε 7 έως 10 ημέρες. Σε δυσίατες και επιπλεγμένες λοιμώξεις στις οποίες αναμένεται θεραπεία πέραν των 10 ημερών, η χορήγηση της Amikacin πρέπει να επανεκτιμηθεί και, εάν συνεχισθεί, θα 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 επιπλεγμένες 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 αντοχή του μικροοργανισμού ή στην παρουσία σηπτικών εστιών που απαιτούν χειρουργική παροχέτευση.

### **Χορήγηση σε ασθενείς με βλάβη της νεφρικής λειτουργίας**

Σε ασθενείς με ανεπάρκεια 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 έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας με τη χορήγηση των κανονικών δόσεων σε παρατεταμένα ενδιάμεσα χρονικά διαστήματα ή με τη χορήγηση ελαττωμένων δόσεων στα καθορισμένα χρονικά διαστήματα.

*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 μπορεί να υπολογισθεί πολλαπλασιάζοντας την κρεατινίνη ορού του ασθενούς επί εννέα. Για παράδειγμα, εάν η συγκέντρωση της κρεατινίνης του ορού είναι 2mg/100ml, η συνιστώμενη δόση (7,5mg/kg) πρέπει να χορηγείται ανά 18 ώρες.

Ελαττωμένη δοσολογία σε σταθερά χρονικά διαστήματα.

Πρώτα, αρχίζει η θεραπεία με τη χορήγηση μιας φυσιολογικής δόσης, 7,5mg/kg σαν δόση εφόδου.

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= κάθαρση κρεατινίνης)

Ένας εναλλακτικός οδηγός για τον προσδιορισμό της μειωμένης δοσολογίας ανά 12ωρα χρονικά διαστήματα (για ασθενείς των οποίων οι τιμές της κρεατινίνης του ορού σε σταθερή κατάσταση είναι γνωστές) είναι η διαίρεση της φυσιολογικά συνιστώμενης δόσης δια 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 νεογνά θα πρέπει να χορηγείται σε εγχύσεις διάρκειας 1 έως 2 ωρών.

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**

Αναμνηστικό υπερευαισθησίας στην αμικασίνη ή στις αμινογλυκοσίδες γενικότερα.

### **4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την χρήση**

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε παρεντερική θεραπεία με αμινογλυκοσίδες πρέπει να ευρίσκονται 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 παρατεταμένες 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, και ολική ή μερική μη αναστρέψιμη αμφοτερόπλευρη κώφωση ή έντονος ίλιγγος μπορεί να παρατηρηθούν μετά την 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.

Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται καλά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

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 την 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 κυλίνδρων. Η ουρία του αίματος, η κρεατινίνη του ορού ή η κάθαρση της κρεατινίνης πρέπει να μετρούνται περιοδικά. Εάν η ουρία του αίματος αυξηθεί, ή ελαττωθεί προοδευτικά η διούρηση, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί. Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε υπερήλικα άτομα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμινογλυκοσίδες έχει ιδιαίτερη σημασία.

Διαδοχικά ακοογράμματα πρέπει να γίνονται, όταν είναι εφικτό, ιδιαίτερα στους ασθενείς υψηλού κινδύνου που είναι σε ηλικία που μπορούν να εξετάζονται. Ένδειξη ωτοτοξικότητας (ζάλη, ίλιγγος, εμβοές και ελάττωση 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 εμψύματος) και κατόπιν λήψης

αμινογλυκοσιδών από το στόμα. Η πιθανότητα αναπνευστικής παράλυσης πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη, 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.

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.

(Η ακόλουθη παράγραφος να αναγράφεται μόνον όταν τα ιδ/ματα περιέχουν θειώδη άλατα ως έκδοχα)

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

Οι 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.

Όπως και με άλλα αντιβιοτικά, η χρήση της αμικασίνης μπορεί να οδηγήσει σε υπερανάπτυξη μη ευαίσθητων μικροοργανισμών.

### **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 συνεπεία αυτής, παράτασης του χρόνου ημιζωής αυτών των φαρμάκων.

#### **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 βακτριακίνης, 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 Amikacin με ισχυρά διουρητικά (αιθακρυνικό οξύ ή φουροσεμίδη) πρέπει να αποφεύγεται, εφ' όσον τα διουρητικά τα ίδια μπορούν να είναι αιτία ωτοτοξικότητας. Επί πλέον, τα διουρητικά όταν χορηγούνται ενδοφλεβίως, μπορεί να επιτείνουν την τοξική δράση των αμινογλυκοσιδών αλλοιώνοντας τις συγκεντρώσεις του αντιβιοτικού στον ορό και στους ιστούς.

#### 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 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 νεογέννητα 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 ελεγμένες μελέτες σε έγκυες γυναίκες, αλλά η ερευνητική πείρα δεν περιλαμβάνει καμία θετική 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 διάρκεια της γαλουχίας*

Δεν είναι γνωστό, εάν το αντιβιοτικό απεκκρίνεται με το μητρικό γάλα. Γενικός κανόνας είναι να μη λαμβάνει χώρα θηλασμός, όταν η ασθενής λαμβάνει οποιοδήποτε φάρμακο, επειδή πολλά φάρμακα απεκκρίνονται στο 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).

Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε σπάνιες περιπτώσεις είναι δερματικό εξάνθημα, φαρμακευτικός πυρετός, κεφαλαλγία, παραισθησίες, τρόμος, ναυτία και έμετος, ηωσινοφιλία, αρθραλγίες, αναιμία, υπόταση και υπομαγνησιαμία.

#### 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 νεογέννητα 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* (πρώην *Mima-Herellea*) *sp* και *Citrobacter freundii*.

Gram - θετικά βακτήρια: *Staphylococcus sp* που παράγει και που δεν παράγει πενικιλινάση, περιλαμβανομένων στελεχών ανθεκτικών στη μεθικιλίνη. Ωστόσο, οι αμινογλυκοσίδες γενικά αποδείχθηκε ότι έχουν μικρή δραστηριότητα εναντίον άλλων gram - θετικών μικροοργανισμών π.χ. *Streptococcus pyogenes*, *Enterococci*, *Streptococcus pneumoniae*.

## 5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### **Ενδομυϊκή χορήγηση:**

Η Amikacin μετά από ενδομυϊκή χορήγηση απορροφάται γρήγορα και είναι καλά ανεκτή τοπικά. Σε υγιείς ενήλικες εθελοντές, μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό λαμβάνονται μία ώρα μετά από εφάπαξ ενδομυϊκή χορήγηση. 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. Οι μέσες συγκεντρώσεις στα ούρα για 6 ώρες μετά από χορήγηση δόσης 500mg είναι 832mcg/ml.

Μελέτες σε νεογέννητα διαφόρου βάρους στα οποία χορηγήθηκε Amikacin ενδομυϊκώς σε δόση 7,5mg/kg αποκάλυψαν ότι οι τιμές του χρόνου ημίσειας ζωής στον ορό συσχετίζονταν αντίστροφα με την ηλικία του νεογέννητου και τις τιμές της νεφρικής κάθαρσης της αμικασίνης. 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 που χορηγήθηκαν σε φυσιολογικούς εθελοντές με έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έδωσαν μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις ορού στο τέλος της έγχυσης. Το 84% της δόσης που χορηγήθηκε απεκκρίθηκε με τα ούρα σε 9 ώρες.

Σε μελέτες πολλαπλών δόσεων, δεν σημειώθηκε άθροιση του αντιβιοτικού σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις 7,5mg/kg κάθε 12 ώρες ή 15-20mg/kg μία φορά την ημέρα.

### **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%.

Η αμικασίνη απεκκρίνεται κυρίως με σπειραματική διήθηση. Ασθενείς με ανεπαρκή νεφρική λειτουργία ή ελάττωση της σπειραματικής διήθησης απεκκρίνουν το αντιβιοτικό πολύ βραδύτερα, παρατείνοντας τον χρόνο ημιζωής στον ορό. Επομένως, η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά και η δοσολογία να προσαρμόζεται ανάλογα.

Μετά τη χορήγηση στις συνιστώμενες δόσεις, θεραπευτικές στάθμες ανευρίσκονται στα ούρα, 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 του εγκεφαλονωτιαίου υγρού στα φυσιολογικά βρέφη ανέρχονται περίπου



στο 10 έως 20% των συγκεντρώσεων στον ορό και μπορούν να φθάσουν το 50% επί φλεγμονής των μηνίγγων. Η Amikacin αποδείχθηκε ότι διέρχεται τον 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.

### **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 Amikacin, 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 βαρεία 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 την φύλαξη του προϊόντος** Καμία ιδιαίτερη προφύλαξη.

### **6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη**

### **6.6. Οδηγίες χρήσης/Χειρισμοί**

### **6.7. Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας**

## **7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

2) Οι υπεύθυνοι κυκλοφορίας υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.

1) Κατόπιν των ανωτέρω, παύει να ισχύει η Εγκύκλιος του ΕΟΦ υπ' αριθμ. 33065/93/22-2-1994.

**Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΕΟΦ**

**ΓΕΡ.ΚΑΒΒΑΛΙΑΣ**

**ΑΠΟΔΕΚΤΕΣ ΓΙΑ ΕΝΕΡΓΕΙΑ**

1. BRISTOL-MYERS SQUIBB ΑΕΒΕ  
11ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών - Λαμίας, Μεταμόρφωση
2. Υπ. Υγείας & Πρόνοιας  
Δ/νση Φαρμάκων & Φαρμακείων  
Αριστοτέλους 17, 101 87 Αθήνα
3. Υπ. Εργασίας & Κοιν. Ασφαλίσεων  
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων  
Δ/νση Ασφάλισης Ασθένειας & Μητρότητας  
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα
4. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο  
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα
5. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών  
Κορυζή 6, 117 43 Αθήνα
6. Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο  
Χαλκοκονδύλη 1, 106 77 Αθήνα
7. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων  
Μιχαλακοπούλου 99, 115 27 Αθήνα
8. ΙΚΑ-Φαρμ/κή Υπηρεσία  
Αγ. Κων/νου 8, 102 41 Αθήνα
9. ΟΓΑ Κλάδος Φαρμακευτικής Περίθαλψης  
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα
10. Οίκος Ναύτου Πειραιώς  
Κ. Παλαιολόγου 15, 185 35 Πειραιάς
11. Οίκος Ναύτου Αθήνας  
Σατωβριάνδου 20, 104 31 Αθήνα
12. Κέντρο Δηλητηριάσεων  
Νοσοκομείο Παιδων "Π. & Α. Κυριακού", 115 27 Γουδί
13. ΣΦΕΕ  
Τσόχα 15, 115 21 Αθήνα
14. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας  
Δεληγιώργη 12, 104 37 Αθήνα
15. Σύλλογο Αντ/πων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων  
Λ. Κηφισίας 32, ATRINA CENTER , 151 25 Μαρούσι
16. Δελτίο Αγορανομίας

Πανεπιστημίου 42, 106 79 Αθήνα

17. Μη μέλη Συλλόγων  
(όπως ο πίνακας)

#### **ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ**

1. Δ/ση Αξιολόγησης Προϊόντων
2. Δ/ση Πληροφόρησης & Δημ. Σχέσεων
3. Δ/ση Φαρ/κών Μελετών & Έρευνας
4. Δ/ση Εργαστηρίων
5. Δ/ση Ελέγχου Παραγωγής & Κυκλοφορίας Προϊόντων
6. Δ/ση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
  - α) Τμήμα Γενικού Αρχείου
  - β) Τμήμα Μηχ. Ενημέρωσης
  - γ) Τμήμα Έκδοσης Αδειών & Κωδ. Αποφάσεων
7. Γραμματεία Δευτεροβαθμίου Επιστημονικού Συμβουλίου (Δ.Ε.Σ)
8. Επιτροπή Περιοδικών Εντύπων ΕΟΦ