

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Amikacin B. Braun 2,5 mg/ml διάλυμα για έγχυση  
Amikacin B. Braun 5 mg/ml διάλυμα για έγχυση  
Amikacin B. Braun 10 mg/ml διάλυμα για έγχυση

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

2,5mg/ml διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση:

1 ml διαλύματος για έγχυση περιέχει 2,5 mg αμικασίνης, ως θειική αμικασίνη.  
1 φιάλη των 100 ml περιέχει 250 mg αμικασίνης (ως θειική αμικασίνη).

5 mg/ml διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση:

1 ml διαλύματος για έγχυση περιέχει 5 mg αμικασίνης, ως θειική αμικασίνη.  
1 φιάλη των 100 ml περιέχει 500 mg αμικασίνης (ως θειική αμικασίνη).

10 mg/ml διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση:

1 ml διαλύματος για έγχυση περιέχει 10 mg αμικασίνης, ως θειική αμικασίνη.  
1 φιάλη των 100 ml περιέχει 1.000 mg αμικασίνης (ως θειική αμικασίνη).

Έκδοχο: Κάθε 100 ml περιέχουν 15 mmol (354 mg) νάτριο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση  
Διαυγές άχρωμο υδατικό διάλυμα

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Για τη θεραπεία των παρακάτω σοβαρών λοιμώξεων που οφείλονται σε βακτήρια ευαίσθητα στην αμικασίνη (βλέπε παράγραφο 5.1) όταν λιγότερο τοξικοί αντιμικροβιακοί παράγοντες δεν είναι αποτελεσματικοί:

- Νοσοκομειακές λοιμώξεις της κατώτερης αναπνευστικής οδού συμπεριλαμβανομένου της βαριάς πνευμονίας,
- Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένου περιτονίτιδας
- Επιπλεγμένες και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού,
- Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων εγκαυμάτων-τραυμάτων,
- Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα
- Μετεγχειρητικές ενδοκοιλιακές λοιμώξεις,

Το Amikacin B. Braun 2,5 mg/ml, 5 mg/ml, και 10 mg/ml μπορεί να χρησιμοποιηθεί επίσης για τη θεραπεία ασθενών με βακτηριαμία, η οποία σχετίζεται, ή είναι ύποπτη να σχετίζεται με κάποια από τις λοιμώξεις που απαριθμούνται παραπάνω.

Το Amikacin B. Braun 2,5 mg/ml, 5 mg/ml, και 10 mg/ml χρησιμοποιείται συνήθως σε συνδυασμό με άλλα κατάλληλα αντιβιοτικά, ώστε να καλύπτεται το φάσμα των βακτηρίων της αντίστοιχης μόλυνσης.

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες για την ορθολογική χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τα Amikacin B. Braun 2,5 mg/ml, Amikacin B. Braun 5 mg/ml και Amikacin B. Braun 10 mg/ml θα πρέπει να χορηγούνται μόνο με ενδοφλέβια έγχυση. Ο προτεινόμενος χρόνος έγχυσης είναι 30 λεπτά, μπορεί όμως να αυξηθεί έως 60 λεπτά.

*Ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία*

Ενήλικες και εφηβοί άνω των 12 ετών (σωματικό βάρος άνω των 33 kg):

Η συνιστώμενη ενδοφλέβια δοσολογία για ενήλικες και εφήβους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 50$  ml/λεπτό) είναι 15 mg/kg σωματικού βάρους την ημέρα, ή οποία μπορεί να χορηγηθεί ως μία μεμονωμένη ημερήσια δόση ή διαιρεμένη σε 2 ίσες δόσεις π.χ. 7,5 mg/kg σωματικού βάρους κάθε 12 ώρες.

Η συνολική ημερήσια δόση δε θα πρέπει να ξεπερνάει τα 1,5 g. Στην ενδοκαρδίτιδα και σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με πυρετό, η δόση θα πρέπει να χορηγείται σε δύο ημερήσιες δόσεις, καθότι δεν υπάρχουν επαρκείς διαθέσιμα στοιχεία να υποστηρίξουν τη δοσολογία μία φορά ημερησίως.

Βρέφη, νήπια και παιδιά:

Η συνιστώμενη ενδοφλέβια (αργή ενδοφλέβια έγχυση) δόση στα παιδιά με φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι 15-20 mg/kg/ημέρα, η οποία μπορεί να χορηγηθεί ως 15-20 mg/kg, μία φορά την ημέρα, ή ως 7,5 mg/kg κάθε 12 ώρες.

Στην ενδοκαρδίτιδα και σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με πυρετό, η δόση θα πρέπει να χορηγείται σε δύο ημερήσιες δόσεις, καθότι δεν υπάρχουν επαρκείς διαθέσιμα στοιχεία να υποστηρίξουν τη δοσολογία μία φορά ημερησίως.

Νεογνά:

Αρχική δόση εφόδου 10 mg/kg ακολουθούμενη από 7,5 mg/kg κάθε 12 ώρες (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Πρόωρα νεογνά:

Η συνιστώμενη δόση στα νεογνά είναι 7,5 mg/kg κάθε 12 ώρες (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Όγκοι έγχυσης σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία:

Δοσολογία mg ανά kg βάρους σώματος		Βάρος σώματος												
Amikacin B. Braun 2,5 mg / ml (100 ml = 250 mg)														
	2,5kg	5kg	10kg	12,5kg	20kg	30kg	40kg	50kg	60kg	70kg	80kg	90kg	100kg	
Amikacin σε mg														
7,5	7,50	15,00	30,00	37,50	60,00	90,00	120,00	150,00	180,00	210,00	240,00	270,00	300,00	ml
15	15,00	30,00	60,00	75,00	120,00	180,00	240,00	300,00	360,00	420,00	480,00	540,00	600,00	
20	20,00	40,00	80,00	100,00	160,00	240,00	320,00	400,00	480,00	560,00	640,00	720,00	800,00	
Amikacin B. Braun 5 mg / ml (100 ml = 500 mg)														
	2,5kg	5kg	10kg	12,5kg	20kg	30kg	40kg	50kg	60kg	70kg	80kg	90kg	100kg	
Amikacin σε mg														
7,5	3,75	7,50	15,00	18,75	30,00	45,00	60,00	75,00	90,00	105,00	120,00	135,00	150,00	ml
15	7,50	15,00	30,00	37,50	60,00	90,00	120,00	150,00	180,00	210,00	240,00	270,00	300,00	
20	10,00	20,00	40,00	50,00	80,00	120,00	160,00	200,00	240,00	280,00	320,00	360,00	400,00	
Amikacin B. Braun 10 mg / ml (100 ml = 1.000 mg)														
	2,5kg	5kg	10kg	12,5kg	20kg	30kg	40kg	50kg	60kg	70kg	80kg	90kg	100kg	
Amikacin σε mg														
7,5	1,88	3,75	7,50	9,38	15,00	22,50	30,00	37,50	45,00	52,50	60,00	67,50	75,00	ml
15	3,75	7,50	15,00	18,75	30,00	45,00	60,00	75,00	90,00	105,00	120,00	135,00	150,00	
20	5,00	10,00	20,00	25,00	40,00	60,00	80,00	100,00	120,00	140,00	160,00	180,00	200,00	

Η ακρίβεια της δοσολογίας βελτιώνεται όταν το Amikacin B. Braun 2,5 mg/ml, 5 mg/ml, και 10 mg/ml χορηγείται με μία αντλία έγχυσης.

Είναι μία έτοιμη προς χρήση σύνθεση, η οποία δεν πρέπει να αραιωθεί πριν από τη χορήγηση και η οποία προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Για να αποφευχθεί η υπερδοσολογία, ιδιαίτερα στα παιδιά, θα πρέπει να επιλέγεται η καταλληλότερη διαθέσιμη δοσολογία.

#### Ειδικές συστάσεις για ενδοφλέβια χορήγηση

Στους παιδιατρικούς ασθενείς η ποσότητα των διαλυτικών μέσων εξαρτάται από την ποσότητα αμικασίνης που γίνεται ανεκτή από τον ασθενή. Το διάλυμα θα πρέπει κανονικά να εγχύεται για μία χρονική περίοδο 30 έως 60 λεπτών. Τα βρέφη θα πρέπει να λαμβάνουν μία έγχυση 1 έως 2 ωρών.

#### Μέγιστη ημερήσια δόση:

Σε απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 1,5 g την ημέρα, όμως δε θα πρέπει να χορηγείται για περίοδο μεγαλύτερη από 10 ημέρες και μόνο υπό συνεχή παρακολούθηση. Δεν πρέπει να υπερβαίνεται η μέγιστη ολική δόση ενηλίκων των 15 g, θεραπεία με άλλες ανιμογλυκosiδεις, η οποία χορηγήθηκε πριν πρέπει να συμπεριλαμβάνεται σε αυτόν τον υπολογισμό.

Λόγω της ανάγκης για προσαρμογές της δόσης, δε συνιστάται η χορήγηση της αμικασίνης μία φορά ημερησίως για ασθενείς με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα, νεφρική ανεπάρκεια, κυστική ίνωση, ασκίτη, ασθενείς με εκτεταμένα εγκαύματα (πάνω από 20% του δέρματος), ηλικιωμένοι ασθενείς, και στην εγκυμοσύνη.

#### Διάρκεια της θεραπείας

Η συνολική διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να περιορίζεται σε 7 με 10 ημέρες, ανάλογα με τη βαρύτητα της λοίμωξης. Σε βαριές και επιπλεγμένες λοιμώξεις, όπου η θεραπεία με αμικασίνη υπερβαίνει τις 10 ημέρες, θα πρέπει να επανεξετάζεται η καταλληλότητα της θεραπείας με αμικασίνη, καθότι η πιθανή συνέχιση της θεραπείας απαιτεί την παρακολούθηση των επιπέδων αμικασίνης του ορού καθώς και της νεφρικής, ακουστικής και της αιθουσαίας λειτουργίας.

Ασθενείς με λοιμώξεις οι οποίες οφείλονται σε ευαίσθητα μικρόβια θα πρέπει να ανταποκριθούν στη θεραπεία εντός 24 έως 48 ωρών με το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα. Σε περίπτωση που δεν φανεί κλινική ανταπόκριση εντός τριών έως πέντε ημερών, θα πρέπει να αξιολογηθεί η πιθανότητα μίας εναλλακτικής θεραπείας.

#### Παρακολούθηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου

Τα δείγματα αίματος λαμβάνονται στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των δόσεων (κατώτατο επίπεδο) και αμέσως μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης (ανώτατο επίπεδο). Οι συγκεντρώσεις αμικασίνης στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται την δεύτερη ή τρίτη ημέρα μετά από την έναρξη της θεραπείας και έπειτα δύο φορές την εβδομάδα (βλέπε παράγραφο 4.4). Το επίπεδο δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 30 - 35 μικρογραμμάρια/ml σε 30 λεπτά και 90 λεπτά μετά από την έγχυση. Το κατώτατο επίπεδο θα πρέπει να είναι μικρότερο από 10 μικρογραμμάρια/ml. Η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα συνιστάται αυστηρά σε ασθενείς με νεφρική βλάβη.

#### Δοσολογία σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία

**Σημείωση:** Η χορήγηση αμικασίνης μία φορά την ημέρα δε συνιστάται σε ασθενείς με νεφρικές διαταραχές (κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min).

Σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας με πειραματική διήθηση λιγότερο από 70 ml/λεπτό, συνιστώνται μείωση της δόσης ή μεγαλύτερα διαστήματα μεταξύ των δόσεων, καθότι είναι δυνατό να προκύψει συσσώρευση της αμικασίνης. Για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, η δόση εφόδου είναι αμικασίνη 7,5 mg/kg βάρος σώματος. Το διάστημα μεταξύ των δόσεων για κάθε ασθενή εξατομικευμένα υπολογίζεται ως 9 φορές το επίπεδο κρεατινίνης του ορού. Εάν για παράδειγμα η κάθαρση κρεατινίνης είναι 2 mg/100 ml, τότε η συνιστώμενη εξατομικευμένη δόση (7,5 mg/kg βάρος σώματος) πρέπει να χορηγείται κάθε  $2 \times 9 = 18$  ώρες.

Για ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και γνωστή κάθαρση κρεατινίνης, η δόση συντήρησης, χορηγούμενη σε διαστήματα 12 ωρών υπολογίζεται με τον τύπο:

(κάθαρση κρεατινίνης ασθενούς σε ml/λεπτό ÷ φυσιολογική κάθαρση κρεατινίνης σε ml/λεπτό) x αμικασίνη 7,5 mg/kg βάρος σώματος.

Οι τιμές που παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα θα πρέπει να θεωρούνται κατευθυντήριες.

Κάθαρση κρεατινίνης [ml/min]	Ημερήσια δόση αμικασίνης [mg/kg βάρους σώματος ανά ημέρα]	Δόση αμικασίνης ανά 12 ώρες για έναν ασθενή 70 kg βάρους σώματος [mg]
70 – 80	7,6 – 8	266 – 280
60 – 69	6,4 – 7,6	224 – 266
50 – 59	5,4 – 6,4	186 – 224
40 – 49	4,2 – 5,4	147 – 186
30 – 39	3,2 – 4,2	112 – 147
20 – 29	2,1 – 3,1	77 – 112
15 – 19	1,6 – 2,0	56 – 77

Ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση λαμβάνουν μία δόση της μισής κανονικής δοσολογίας στο τέλος της διαδικασίας κάθαρσης.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να χρειάζονται χαμηλότερες δόσεις συντήρησης απ' ό,τι οι νεότεροι ενήλικες, ώστε να επιτευχθούν θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

Η απέκκριση της αμικασίνης γίνεται μέσω της νεφρικής οδού. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται όποτε είναι δυνατή και κατάλληλη η προσαρμογή της δοσολογίας.

#### Παχύσαρκοι ασθενείς

Η αμικασίνη διαχέεται ελάχιστα στο λιπώδη ιστό. Η κατάλληλη δόση μπορεί να υπολογιστεί χρησιμοποιώντας το εκτιμώμενο ιδανικό βάρος σώματος του ασθενή, συν 40 % του επιπλέον βάρους στο οποίο ορίζεται mg/kg. Η προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να γίνεται ανάλογα με την παρακολούθηση του πλάσματος. Δεν πρέπει να υπερβαίνεται η μέγιστη δόση των 1,5 g ανά ημέρα. Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να περιορίζεται σε 7 έως 10 ημέρες.

#### Ασθενείς με ασκίτη

Υψηλότερες δόσεις πρέπει να χορηγούνται για να επιτευχθούν επαρκείς συγκεντρώσεις ορού εν όψει της σχετικά μεγαλύτερης κατανομής στο τμήμα του εξωκυττάριου υγρού.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στην αμικασίνη ή σε άλλες αμινογλυκοσίδες ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Μυασθένεια gravis .

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση σε ασθενείς με νεφρική βλάβη, σε ασθενείς με ακουστική ή αιθουσαία διαταραχή, σε ασθενείς με νευρομυϊκές διαταραχές, και όταν οι ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με άλλες αμινογλυκοσίδες άμεσα πριν από την αμικασίνη.

Οι τοξικές επιδράσεις των αμινογλυκοσίδων, συμπεριλαμβανομένου της αμικασίνης, είναι συχνότερες σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, όταν οι δόσεις που χορηγούνται υπερβαίνουν της συνιστώμενης, και όταν υπερβαίνεται η διάρκεια της θεραπείας. Δεν έχει επιβεβαιωθεί η ασφάλεια της θεραπείας για περιόδους άνω των 14 ημερών. Άλλοι παράγοντες οι οποίοι αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης τοξικότητας από τις αμινογλυκοσίδες είναι η προχωρημένη ηλικία και η αφυδάτωση. Οι ημερήσιες δόσεις θα πρέπει να μειώνονται και/ή το διάστημα μεταξύ των δόσεων να επεκτείνεται σε περίπτωση εμφάνισης σημείων νεφρικής δυσλειτουργίας, όπως: κυλινδρουρία, η εμφάνιση λευκών αιμοσφαιρίων ή ερυθρών αιμοσφαιρίων, λευκωματουρία, μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης, υποπυκνότητα, υπεραζωταιμία, αύξηση της κρεατινίνης ορού και ολιγουρία. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση αύξησης της αζωταιμίας ή εάν ο όγκος των ούρων μειώνεται βαθμιαία. Η θεραπεία με αμικασίνη θα πρέπει να διακόπτεται εάν εξελιχθεί εμβοή ή υποκειμενική απώλεια ακοής ή εάν τα ακουογράμματα παρακολούθησης εμφανίσουν σημαντική απώλεια της απάντησης υψηλών συχνοτήτων.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας ο ασθενής πρέπει να είναι καλά ενυδατωμένος και οι νεφρικές λειτουργίες θα πρέπει να καθορίζονται κατά την έναρξη της θεραπείας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Οι νεφρικές λειτουργίες θα πρέπει να παρακολουθούνται επίσης και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πράγμα το οποίο είναι πολύ σημαντικό για ηλικιωμένους ασθενείς. Συνιστάται να διεξάγονται επαναλαμβανόμενες ακουομετρικές εξετάσεις, ειδικά σε περίπτωση ασθενών υψηλού κινδύνου. Όποτε είναι δυνατό, συνιστάται η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της αμικασίνης του ορού *δύο φορές την εβδομάδα* ώστε να αποφευχθούν υψηλές συγκεντρώσεις, οι οποίες είναι δυνητικά τοξικές (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η χορήγηση αμινογλυκοσίδων σε ασθενείς με νευρομυϊκή πάθηση όπως για παράδειγμα νόσος του Parkinson απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή, καθώς οι αμινογλυκοσίδες δρουν στη νευρομυϊκή συμβολή, όμοια με το κουράριο και με αυτόν τον τρόπο είναι δυνατό να προκληθεί επιδείνωση της μυϊκής αδυναμίας.

Οι αμινογλυκοσίδες οι οποίες εφαρμόζονται τοπικά ως μέρος της χειρουργικής διαδικασίας, απορροφούνται σύντομα και σχεδόν πλήρως ( με εξαίρεση την ουροδόχο κύστη). Σε σχέση με την πλύση του χειρουργικού πεδίου χρησιμοποιώντας παρασκευάσματα αμινογλυκοσίδης (ανεξάρτητα από την έκταση) έχουν αναφερθεί εξέλιξη μη αναστρέψιμης κώφωσης, νεφρική ανεπάρκεια και θάνατος λόγω νευρομυϊκού αποκλεισμού.

#### Παιδιατρική χρήση

Οι αμινογλυκοσίδες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε πρόωρα νεογνά και σε νεογνά λόγω της νεφρικής ανωριμότητας αυτών των ασθενών και την παράταση του χρόνου ημιζωής στο πλάσμα αυτών των φαρμάκων που προκύπτει από αυτό.

Το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 15 mmol (ή 354 mg) νάτριο ανά 100 ml. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς οι οποίοι ακολουθούν δίαιτα ελεγχόμενη για νάτριο

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Μία συνεργική αντιβακτηριακή δράση προκύπτει από το συνδυασμό με αντιβιοτικά φάρμακα β-λακτάμης.

Η ταυτόχρονη ή διαδοχική χορήγηση και η συστηματική ή τοπική χορήγηση άλλων ωτοτοξικών ή νεφροτοξικών ουσιών θα πρέπει να αποφεύγεται εν όψει της πιθανότητας εμφάνισης αθροιστικών φαινομένων. Η τοξικότητα της αμικασίνης μπορεί να αυξηθεί από τις παρακάτω ωτο- και/ή νεφροτοξικές ουσίες:

- Ή Άλλες αμινογλυκοσίδες
- Ή Άλλα αντιλοιμώδη (χημειοθεραπευτικά) φάρμακα π.χ. βακιτρακίνη, αμφοτερικίνη Β, κεφαλοσπορίνες, βανκομυκίνη, καναμυκίνη, παρομομυκίνη, πολυμυξίνη Β, κολιστίνη
- Ή Κυτταροστατικά: καρβοπλατίνη (σε υψηλές δόσεις), σισπλατίνη, οξαλιπλατίνη (ιδιαίτερα σε περιπτώσεις προϋπάρχουσας νεφρικής ανεπάρκειας)
- Ή Ανοσοκατασταλτικά: κυκλοσπορίνη, τακρολίμους
- Ή Διουρητικά με σύντομη δράση π.χ. φουροσεμίδη ή αιθακρινικό οξύ Μπορεί να προκύψει μη αναστρέψιμη κώφωση.

Σε περίπτωση που η αμικασίνη συνδυάζεται με ένα δυνητικά νεφρο- ή ωτοτοξικό σκεύασμα, ή ικανότητα ακοής και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται πολύ στενά. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης με ένα διουρητικό με σύντομη δράση, θα πρέπει να παρακολουθείται η κατάσταση ενυδάτωσης του ασθενή.

#### **Αμικασίνη/ αναισθησία με μεθοξυφλουράνιο**

Οι αμινογλυκοσίδες μπορεί να αυξήσουν την επιβλαβή δράση του μεθοξυφλουρανίου στους νεφρούς. Όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα, είναι δυνατό να εμφανιστούν εξαιρετικά σοβαρές νευροπάθειες.

#### **Αμικασίνη/μυοχαλαρωτικά και άλλες ουσίες**

Κατά την ταυτόχρονη θεραπεία με αμικασίνη και ένα μυοχαλαρωτικό φάρμακο (π.χ. d-τουβοκουραρίνη), σκευάσματα τύπου κουραρίου, αλλαντοτοξίνη, αντιβιοτικά πολυμυξίνης, προκαϊναμίδη, μεγάλες ποσότητες αίματος με κιτρικό άλας ή αναισθησία μέσω εισπνοής (π.χ. αλοθάνιο) πρέπει να αναμένεται ότι θα αυξηθεί ο νευρομυϊκός αποκλεισμός, ο οποίος ασκείται από αυτά τα φάρμακα. Σε περίπτωση χειρουργείου ο αναισθησιολόγος θα πρέπει να πληροφορηθεί ότι έχει χορηγηθεί αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Η ένεση

αλάτων ασβεστίου είναι δυνατό να αναστρέψουν το νευρομυϊκό αποκλεισμό που οφείλεται στις αμινογλυκοσίδες (βλέπε παράγραφο 4.9).

Η ινδομεθακίνη είναι δυνατό να αυξήσει τη συγκέντρωση της αμικασίνης στο πλάσμα, στα νεογνά.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### *Κύηση*

Υπάρχει περιορισμένη ποσότητα στοιχείων από τη χρήση αμινογλυκοσίδων σε έγκυες γυναίκες. Οι αμινογλυκοσίδες είναι δυνατό να προκαλέσουν βλάβη στο έμβρυο. Οι αμινογλυκοσίδες διαπερνούν τον πλακούντα και υπάρχουν αναφορές πλήρους, μη αναστρέψιμης, αμφοτερόπλευρης κώφωσης σε παιδιά των οποίων οι μητέρες έλαβαν στρεπτομυκίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αν και, δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβρυο ή σε νεογέννητα εγκύων γυναικών οι οποίες έλαβαν θεραπεία με άλλες αμινογλυκοσίδες, η πιθανότητα βλάβης δυνητικά υπάρχει. Εάν χρησιμοποιηθεί η αμικασίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια λήψης αυτού του φαρμάκου, η ασθενής θα πρέπει να πληροφορείται σχετικά με τον ενδεχόμενο κίνδυνο του εμβρύου.

Το Amikacin B. Braun 2,5 mg/ml, 5 mg/ml, και 10 mg/ml διάλυμα για έγχυση δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός αν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί τη θεραπεία με αμικασίνη. Εάν η θεραπεία κριθεί απαραίτητη αυτό θα πρέπει να συμβεί μόνο υπό ιατρική επίβλεψη (βλέπε παράγραφο 4.4).

##### *Γαλουχία*

Είναι άγνωστο εάν η αμικασίνη/μεταβολίτες εκκρίνονται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Πρέπει να λαμβάνεται απόφαση για διακοπή του μητρικού θηλασμού ή για διακοπή/αποχή από τη θεραπεία με Amikacin B. Braun 2,5 mg/ml, 5 mg/ml, και 10 mg/ml διάλυμα για έγχυση, αξιολογώντας το όφελος του μητρικού θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Η αμικασίνη πρέπει να χορηγείται σε εγκυμονούσες γυναίκες και νεογνά μόνο όταν είναι απολύτως απαραίτητο και υπό ιατρική επίβλεψη (βλέπε παράγραφο 4.4).

##### *Γονιμότητα*

Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας σε ποντίκια και αρουραίους, δεν αναφέρθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Σε περίπτωση χορήγησης σε εξωτερικούς ασθενείς, πρέπει να δίδεται προσοχή κατά την οδήγηση και το χειρισμό μηχανημάτων λόγω των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως διαταραχές της ισορροπίας.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Κάτω από ορισμένες συνθήκες η αμικασίνη παρουσιάζει ωτοτοξικές και νεφροτοξικές δράσεις. Πρόβλημα στα νεφρά δεν παρατηρείται συχνά σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με αμικασίνη και συνήθως είναι αναστρέψιμο μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

##### Σημαντική σημείωση για τη θεραπεία:

Η νεφρική βλάβη και η βλάβη της ακοής λόγω νευρολογικών δράσεων είναι δυνατό να αποφευχθούν στους περισσότερους ασθενείς με την τήρηση των προληπτικών μέτρων. Έλεγχος της νεφρικής κατάστασης όπως επίσης και της ακοής και της ισορροπίας πριν, κατά τη διάρκεια και μετά από τη θεραπεία. Διατήρηση επαρκούς ενυδάτωσης και παραγωγής ούρων. Παρακολούθηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στον ορό για ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο και προσαρμογή της δόσης αναλόγως (βλέπε παράγραφο 4.2).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν τουλάχιστον πιθανώς σχετιζόμενες με τη θεραπεία, απαριθμούνται παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και απόλυτη συχνότητα.

Η παρακάτω ορολογία χρησιμοποιείται για την ταξινόμηση της εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών:

- Πολύ συχνές (241/10)
- Συχνές (241/100 έως <1/10)
- Όχι συχνές (241/1.000 έως <1/100)
- Σπάνιες (241/10.000 έως <1/1.000)
- Πολύ σπάνιες (<1/10.000)
- Άγνωστες (δεν είναι δυνατό να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα στοιχεία)

<i>Λοιμώξεις και μολύνσεις:</i>	
Σπάνιες:	Επιμόλυνση ή αποίκιση (με ανθεκτικά μικρόβια ή ζυμομύκητες)
<i>Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος:</i>	
Σπάνιες:	αναιμία, λευκοπενία, κοκκιοκυτταροπενία, θρομβοπενία, ηωσινοφιλία
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>	
Σπάνιες:	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας <sup>3</sup>
Πολύ σπάνιες:	Αναφυλακτικό σοκ (μεμονωμένες περιπτώσεις)
Άγνωστες	Αλλεργικές διασταυρούμενες αντιδράσεις μεταξύ αμονογλυκοσίδων
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>	
Σπάνιες:	Υπομαγνησιαμία
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	
Όχι συχνές:	Ζάλη <sup>1</sup> , ίλιγγος <sup>1</sup>
Σπάνιες:	Κεφαλαλγία, ημικρανία, παραισθησία, τρόμος
<i>Οφθαλμικές διαταραχές:</i>	
Όχι συχνές:	Νυσταγμός <sup>1</sup>
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:</i>	
Όχι συχνές:	Εμβοή <sup>1</sup> , πίεση στα αυτιά <sup>1</sup> , βλάβη της ακοής <sup>1</sup>
Πολύ σπάνιες:	Κώφωση <sup>1</sup> (μεμονωμένες περιπτώσεις)
<i>Αγγειακές διαταραχές:</i>	
Σπάνιες:	Υπόταση
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:</i>	
Σπάνιες:	Καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας <sup>4</sup>
Πολύ σπάνιες:	Αναπνευστική παράλυση <sup>4</sup> (μεμονωμένες περιπτώσεις)
<i>Γαστρεντερικές διαταραχές:</i>	
Όχι συχνές:	Ναυτία <sup>1</sup>
Σπάνιες:	Έμετος
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	
Σπάνιες:	Δερματίτιδα, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση (αντιδράσεις υπερευαισθησίας) <sup>3</sup>
<i>Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές του συνδετικού ιστού:</i>	
Σπάνιες:	Αρθραλγία
Πολύ σπάνιες:	Νευρομυϊκός αποκλεισμός
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>	
Όχι συχνές:	Βλάβη των νεφρικών σωληναρίων <sup>2</sup> , νεφρική βλάβη <sup>2</sup>
Πολύ σπάνιες:	Τοξική νεφροπάθεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στο σημείο χορήγησης:</i>	
Σπάνιες:	Πυρετός <sup>3</sup> από το φάρμακο
<i>Εργαστηριακές εξετάσεις:</i>	
Σπάνιες:	Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση (ελαφρώς και παροδικά)

#### Περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες

(1) Αυτές οι αντιδράσεις εμφανίζονται ιδιαίτερα όταν υπερβαίνεται το συνιστώμενο επίπεδο της δόσης, σε θεραπεία η οποία διαρκεί περισσότερο από 10 ημέρες, ή όταν η δόση δεν μειώνεται επαρκώς σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Τα αρχικά συμπτώματα των αιθουσαίων διαταραχών είναι η ζάλη, ναυτία και έμετος. Η κλινική εξέταση αποκαλύπτει συχνά ένα νυσταγμό. Οι αιθουσαίες διαταραχές είναι συνήθως αναστρέψιμες σε κάθε περίπτωση. Τα πρώτα συμπτώματα της κοχλιακής δυσλειτουργίας συμπεριλαμβάνουν συχνά την απώλεια αντίληψης τόνων υψηλής συχνότητας (>4.000 Hertz) αυτό προηγείται της απώλειας της ακοής και ανιχνεύεται μόνο με ακουομετρία.

- (2) Άλλη όχι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η βλάβη των νεφρικών σωληναρίων με νεφρική βλάβη. Στο μηχανισμό της νεφρικής βλάβης συμμετέχει η συσσώρευση στα λυσοσωμάτια, η αναστολή της φωσφολιπάσης και η νέκρωση των κυττάρων των σωληναρίων μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση αμικασίνης. Μία ημερήσια δόση πιθανόν να μειώνει το κίνδυνο νεφροτοξικότητας. Η νεφρική βλάβη είναι αναστρέψιμη σε διάφορους βαθμούς όμως αυξάνει τον κίνδυνο της διαδικασίας συσσώρευσης, η οποία μπορεί να προκαλέσει ωτοτοξικές δράσεις. Είναι πιθανή η παρουσία αυξημένης συγκέντρωσης κρεατινίνης στον ορό, η παρουσία λευκώματος, ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων ή κυλίνδρων στα ούρα, ουραιμία και ολιγουρία.
- (3) Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση και πυρετός από το φάρμακο.
- (4) Σε σπάνιες περιπτώσεις, όταν η ενδοφλέβια έγχυση του φαρμάκου είναι πολύ σύντομη, είναι δυνατό να κατασταλούν σοβαρά οι αναπνευστικές λειτουργίες. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστική παράλυση. Ο κίνδυνος υπάρχει επίσης εάν η αμικασίνη χορηγηθεί σε συνδυασμό με αναισθησία και μυοχαλαρωτικά (βλέπε παράγραφο 4.5).

## 4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία είναι δυνατό να προκαλέσει νεφροτοξικότητα, ωτοτοξικότητα ή μία δράση όμοια με το κουράριο (νευρομυϊκός αποκλεισμός).

### **Θεραπεία**

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ή τοξικών αντιδράσεων, πρέπει να διακόπτεται η έγχυση της αμικασίνης και να προκαλείται αναγκαστική διούρηση, ώστε να επιταχύνεται η απομάκρυνση της αμικασίνης από το αίμα εάν είναι απαραίτητο. Η περιτοναϊκή κάθαρση ή αιμοκάθαρση είναι δυνατό να βοηθήσουν στην αποβολή της αμικασίνης, η οποία συσσωρεύεται στο αίμα. Η αιμοκάθαρση είναι πιο αποτελεσματική στην απομάκρυνση της αμικασίνης από το αίμα από την περιτοναϊκή κάθαρση.

Μία αφαιμαξομετάγγιση μπορεί να είναι σκόπιμη σε νεογνά, ωστόσο, πρέπει να λαμβάνεται συμβουλή από ειδικό πριν υλοποιηθεί ένα τέτοιο μέτρο.

Άλατα ασβεστίου συνιστώνται για την εξουδετέρωση της δράσης κουραρίου. Η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής μπορεί να είναι απαραίτητη σε περίπτωση αναπνευστικής παράλυσης.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλες αμινογλυκοσίδες, κωδικός ATC: J01GB06

Η αμικασίνη είναι ένα ημισυνθετικό αντιβιοτικό αμινογλυκοσίδης που προέρχεται από την καναμυκίνη. Προκύπτει από την ακυλίωση με ένα αμινο-υδροξυβουτυρικό οξύ στην αμινομάδα C-1 στο τμήμα της 2-δεοξυστρεπταμίνης.

### Τρόπος δράσης

Η αμικασίνη δρα μέσω καταστολής της πρωτεϊνοσύνθεσης στα βακτηριακά ριβοσωμάτια δια μέσου αλληλεπίδρασης με το ριβοσωμιακά RNA και διαδοχική καταστολή της μετάφρασης σε ευαίσθητα μικρόβια. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μία βακτηριοκτόνο δράση.

### Σχέση PK/PD

Οι σημαντικότερες παράμετροι PK/PD για την πρόβλεψη της βακτηριοκτόνου δράσης της αμικασίνης είναι η αναλογία της μέγιστης συγκέντρωσης στον ορό ( $C_{max}$ ) και η ελάχιστη συγκέντρωση αναστολής (MIC) του αντίστοιχου αντιγόνου. Η αναλογία  $A C_{max}/MIC$  των 8:1 ή 10:1 θεωρείται ότι δίνει αποτελεσματικό βακτηριακό θάνατο και πρόληψη της βακτηριακής επανανάπτυξης.

Η αμικασίνη εμφανίζει μετα-αντιβιοτική δράση *in vitro* και *in vivo*. Η μετα-αντιβιοτική δράση επιτρέπει την επέκταση του διαστήματος δοσολογίας χωρίς την απώλεια της αποτελεσματικότητας ενάντια στους περισσότερους gram-αρνητικούς βακίλους.



### Μηχανισμός(οι) αντοχής

Η αντοχή στην αμικασίνη μπορεί να οφείλεται στους ακόλουθους μηχανισμούς:

- Ενζυματική απενεργοποίηση: Μία ενζυματική τροποποίηση των μορίων της αμινογλυκοσίδης είναι ο πιο επικρατής μηχανισμός. Σε αυτό μεσολαβούν ακετυλοτρανσφεράσες, φωσφοτρανσφεράσες ή νουκλεοτιδυλοτρανσφεράσες, οι οποίες κωδικοποιούνται συνήθως από πλασμίδια. Η αμικασίνη έχει καταδειχτεί ότι είναι αποτελεσματική έναντι σε πολλά ανθεκτικά στις αμινογλυκοσίδες στελέχη λόγω της ικανότητάς της να ανθίσταται στην αποδόμηση από ένζυμα απενεργοποίησης των αμινογλυκοσίδων.
- Μειωμένη διείσδυση και ενεργή εκροή: Αυτός ο μηχανισμός ανθεκτικότητας παρατηρείται στην ψευδομονάδα (*Pseudomonas aeruginosa*). Πρόσφατα δεδομένα καταδεικνύουν την εμφάνιση όμοιων μηχανισμών ανθεκτικότητας σε στελέχη *Acinetobacter*. Μετατροπή της δομής-στόχου: Τροποποιήσεις εντός των ριβοσωμάτων παρατηρούνται μόνο περιστασιακά ως λόγος της ανθεκτικότητας.

Δεν είναι συνήθης η εμφάνιση ανθεκτικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Υπάρχει μερική διασταυρούμενη ανθεκτικότητα μεταξύ της αμικασίνης και άλλων αμινογλυκοσιδικών αντιβιοτικών.

### **Σημεία διακοπής**

Σύμφωνα με την EUCAST, ισχύουν οι ακόλουθες οριακές τιμές για την αμικασίνη:

Οργανισμός	Σημεία διακοπής EUCAST (mg/l)	
	S $\frac{\mu}{\lambda}$	R >
<i>Enterobacteriaceae</i> ; <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> και <i>Staphylococcus</i>	8	16
Σημεία διακοπής που δε σχετίζονται με τα είδη*	8	16

\*Αυτό βασίζεται κυρίως στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ορού.

### Φάσμα δραστηριότητας της αμικασίνης:

Η εμφάνιση επίκτητης αντοχής μπορεί να διαφοροποιείται γεωγραφικά και χρονικά για επιλεγμένα είδη και είναι επιθυμητή η τοπική πληροφόρηση για την αντοχή, ιδιαίτερα όταν θεραπεύονται σοβαρές λοιμώξεις. Εάν απαιτείται, θα πρέπει να λαμβάνεται καθοδήγηση από ειδικούς όταν η τοπική επίπτωση αντοχής είναι τέτοια ώστε να καθίσταται η χρησιμότητα του παράγοντα αμφισβητήσιμη σε τουλάχιστον κάποιους τύπους λοιμώξεων.

Ευαίσθητα συνήθως είδη
<b>Αερόβιοι Gram-θετικοί μικροοργανισμοί</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) Σταφυλόκοκκοι αρνητικοί στην κοαγκουλάση (MSCNS)
<b>Αερόβιοι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί</b>
<i>Aeromonas spp.</i>
<i>Campylobacter spp.</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>s</sup>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia rettgeri</i>
<i>Providencia stuartii</i>
<i>Salmonella enterica</i>
<i>Serratia liquefaciens</i>

<i>Shigella spp.</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>
<b>Άτυπα βακτήρια</b>
<i>Mycobacterium spp.</i>
<b>Είδη για τα οποία η επίκτητη αντοχή είναι δυνατό να αποτελέσει πρόβλημα</b>
<b>Αερόβιοι Gram-θετικοί μικροοργανισμοί</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) <sup>+</sup>
Σταφυλόκοκκοι αρνητικοί στην κοαγκουλάση (MSCNS) <sup>+</sup>
<b>Αερόβιοι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί</b>
<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>A. baumannii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>1</sup>
<i>Serratia marcescens</i>
<b>Εγγενώς ανθεκτικοί οργανισμοί</b>
<b>Αερόβιοι Gram-θετικοί μικροοργανισμοί</b>
Εντερόκοκκοι
Στρεπτόκοκκοι
- Ομάδα Α πυογενείς
- Ομάδα Β, C, G
- <i>S. pneumoniae</i>
<b>Αερόβιοι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί</b>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>Αναερόβια</b>
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<b>Άλλοι μικροοργανισμοί</b>
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

<sup>§</sup> Η φυσική ευαισθησία των περισσότερων απομονωμένων βρίσκεται εντός του ενδιαμέσου εύρους.

<sup>1</sup> Η αναλογία ανθεκτικότητας των απομονωμένων στελεχών από ειδικές ομάδες ασθενών π.χ. ασθενείς με κυστική ίνωση, είναι  $\geq 10\%$ .

Συνομεύσεις:

MSSA = Ευαίσθητος στη μεθικιλίνη χρυσίζων σταφυλόκοκκος (*Staphylococcus aureus*),

MSSA = Ανθεκτικός στη μεθικιλίνη χρυσίζων σταφυλόκοκκος (*Staphylococcus aureus*),

MSCNS = Ευαίσθητοι στη μεθικιλίνη, κοαγκουλάση αρνητικοί σταφυλόκοκκοι

<sup>+</sup>Υψηλά ποσοστά ανθεκτικότητας (> 50 %) έχουν παρατηρηθεί σε μία ή περισσότερες περιοχές εντός της ΕΕ.

Άλλες σημειώσεις:

Οι αμινογλυκοσίδες είναι κατάλληλες για συνδυασμό με άλλα αντιβιοτικά ενάντια σε gram- θετικούς κόκκους.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση:

Κατά την από του στόματος χορήγηση, δεν απορροφάται πρακτικά καθόλου η αμικασίνη. Μπορεί να χορηγηθεί μόνο παρεντερικά. Τα μέγιστα επίπεδα στις συγκεντρώσεις ορού επιτυγχάνονται 1 – 2 ώρες μετά από την έγχυση. Ο χρόνος ημιζωής ορού είναι 2,2 – 2,4 ώρες. Ένας μεγαλύτερος χρόνος ημιζωής είναι αναμενόμενος για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σε πρόωρα ή σε νεογνά.

Η χορήγηση μίας δόσης 7,5 mg/kg με συνεχή 30λεπτη ενδοφλέβια έγχυση έχει ως αποτέλεσμα μία συγκέντρωση ορού 38 µg/ml στο τέλος της έγχυσης. Σε υγιείς εθελοντές, η χορήγηση μίας δόσης των 15 mg/kg με συνεχή 30λεπτη ενδοφλέβια έγχυση έχει ως αποτέλεσμα μία συγκέντρωση ορού περίπου 77 µg/ml στο τέλος της έγχυσης και 47 µg/ml και 1 µg/ml, 1 και 12 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης, αντίστοιχα. Στους ηλικιωμένους με μέση κάθαρση κρεατινίνης 64 ml/min, η χορήγηση μίας δόσης των 15 mg/kg με 30λεπτη ενδοφλέβια έγχυση έχει ως αποτέλεσμα μία συγκέντρωση ορού 55 µg/ml στο τέλος της έγχυσης και 5,4 µg/ml και 1,3 µg/ml, 12 και 24 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης, αντίστοιχα. Σε μελέτες πολλαπλών δόσεων, δεν έχουν καταδειχτεί δράσεις συσσώρευσης σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία οι οποίοι λάμβαναν μεμονωμένες ημερήσιες δόσεις των 15 έως 20 mg/kg.

#### *Κατανομή*

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής της αμικασίνης είναι περίπου 24 l (28% του βάρους σώματος). Το ποσοστό πρωτεϊνικής σύνδεσης έχει ανιχνευτεί στα 4% - 10%.

Μετά από τη χορήγηση της συνιστώμενης δόσης, θεραπευτικά επίπεδα αμικασίνης βρίσκονται στα οστά, την καρδιά, τη χοληδόχο κύστη, τον πνευμονικό ιστό, τα ούρα, τη χολή, τα βρογχικά εκκρίματα, τα πτύελα, το ενδιάμεσο υγρό, το υπεζωκοτικό υγρό και το αρθρικό υγρό.

Διαχέεται επαρκώς στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε φλεγμένους μήνιγγες. Περίπου 10% έως 20% της συγκέντρωσης ορού διαπερνά τις υγιείς μήνιγγες, το οποίο μπορεί να αυξηθεί σε 50% όταν φλεγμαίνουν οι μήνιγγες.

Η ουσία συσσωρεύεται στο νεφρικό φλοιό και στο εσωτερικό υγρό του ωτός, και αποβάλλεται μόνο αργά από αυτά τα εν τω βάθος διαμερίσματα.

Η αμικασίνη διαπερνά το φραγμό του πλακούντα και εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Οι συγκεντρώσεις στο εμβρυικό αίμα και το αμνιακό υγρό φτάνουν το 20% αυτών που έχουν βρεθεί στη μητέρα.

#### *Βιομετατροπή:*

Η αμικασίνη δε μεταβολίζεται στο ανθρώπινο σώμα.

#### *Αποβολή:*

Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία η μέση κάθαρση ορού της αμικασίνης είναι 100 ml/min και η νεφρική κάθαρση είναι 94 ml/min. Η αμικασίνη αποβάλλεται μέσω σπειραματικής διήθησης ως επικρατούσα οδό αποβολής. Το μεγαλύτερο μέρος του όγκου (60% - 82%) απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα εντός των 6 πρώτων ωρών. Μόνο πολύ μικρές ποσότητες απεκκρίνονται στη χολή. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία 91% και 95% της δόσης αμικασίνης (ενδομυϊκά) απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα εντός 8 και 24 ωρών, αντίστοιχα.

Η αμικασίνη μπορεί να αποβληθεί μέσω αιμοκάθαρσης και σε ένα χαμηλότερο ποσοστό μέσω περιτοναϊκής κάθαρσης. Ανάλογα με τη μέθοδο κάθαρσης 50% (εύρος 29% - 81%) ή 40% - 80% της χορηγούμενης δόσης απομακρύνεται εντός τεσσάρων ή 8 ωρών, αντίστοιχα.

#### Παιδιατρικοί ασθενείς:

Τα δεδομένα από μελέτες πολλαπλών ημερήσιων δόσεων κατέδειξαν ότι τα επίπεδα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε παιδιά είναι περίπου 10 έως 20% της συγκέντρωσης ορού και μπορεί να φτάσει στο 50% στη μηνιγγίτιδα.

#### Ενδοφλέβια χορήγηση

Σε νεογνά και ιδιαίτερα σε πρόωρα μωρά, η νεφρική αποβολή της αμικασίνης είναι μειωμένη.

Σε μία μεμονωμένη μελέτη σε νεογνά (ηλικίας 1-6 ημέρες μετά από τη γέννηση) ομαδοποιημένα σύμφωνα με το βάρος γέννησης (<2000, 2000-3000 και >3000g). Η αμικασίνη χορηγήθηκε ενδομυϊκά και/ή ενδοφλέβια με δόση 7,5 mg/kg. Η κάθαρση σε νεογνά >3000 g ήταν 0,84 ml/min/kg και ο τελικός χρόνος ημιζωής ήταν περίπου 7 ώρες. Σε αυτήν την ομάδα, ο αρχικός όγκος της κατανομής και ο όγκος κατανομής στη σταθερή κατάσταση ήταν 0,3 ml/kg και 0,5 mg/kg, αντίστοιχα. Στις ομάδες με χαμηλότερο βάρος γέννησης η κάθαρση/kg ήταν χαμηλότερη και ο χρόνος ημιζωής μεγαλύτερος. Η επαναλαμβανόμενη δοσολογία κάθε 12 ώρες σε όλες τις παραπάνω ομάδες δεν κατέδειξε συσσώρευση μετά από 5 ημέρες.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, οι κύριες ενέργειες ήταν νεφροτοξικότητα και ωτοτοξικότητα.

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες ενδεχόμενης μεταλλαξιογόνου και καρκινογόνου δράσης της αμικασίνης. Σε μελέτες της αναπαραγωγικής τοξικότητας, η αμικασίνη προκάλεσε σχετιζόμενη με τη δόση νεφροτοξικότητα σε εγκύους αρουραίους και τα έμβρυά τους, και οι μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας στους απογόνους ποντικών, αρουραίων και κουνελιών αποκάλυψαν αυξημένα ποσοστά εμβρυϊκού θανάτου. Υπάρχει δυνητικός κίνδυνος βλάβης του εσωτερικού αυτιού και των νεφρών στο έμβρυο όπως παρατηρήθηκε στην κατηγορία των αμινογλυκοσιδικών αντιβιοτικών.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο  
Υδροξείδιο νατρίου (για ρύθμιση for pH)  
Ενέσιμο ύδωρ

### 6.2 Ασυμβατότητες

Amikacin B. Braun 2,5 mg/ml, 5 mg/ml, και 10 mg/ml είναι έτοιμες προς χρήση συνθέσεις και δεν πρέπει να αναμειγνύονται με κανένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν, όμως πρέπει να χορηγείται ξεχωριστά, σύμφωνα με τη συνιστώμενη δόση και τη μέθοδο χορήγησης.

Σε καμία περίπτωση οι αμινογλυκοσίδες δεν πρέπει να αναμειγνύονται στο διάλυμα προς έγχυση με αντιβιοτικά βήτα-λακτάμης (π.χ. πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες), καθότι αυτό μπορεί να προκαλέσει χημική-φυσική απενεργοποίηση του συντρόφου συνδυασμού.

Χημικές ασυμβατότητες είναι γνωστές για αμφοτερικίνη, χλωροθειαζίδες, ερυθρομυκίνη, ηπαρίνη, νιτροφουραντοΐνη, νοβοβοκίνη, φαινυτοΐνη, σουλφαδιαζίνη, θειοπεντόνη, χλωρτετρακυκλίνη, βιταμίνη Β και βιταμίνη C. Η αμικασίνη δεν πρέπει να προ-αναμειγνύεται με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Απενεργοποίηση μπορεί επίσης να διατηρηθεί όταν οι αμινογλυκοσίδες και τα αντιβιοτικά βήτα-λακτάμης αναμειχθούν, όταν τα δείγματα λαμβάνονται για τη μέτρηση των επιπέδων ορού αντιβιοτικών και μπορεί να προκαλέσουν αξιοσημείωτη υποεκτίμηση με δοσολογικά σφάλματα και κινδύνους τοξικότητας ως μία επίπτωση. Τα δείγματα πρέπει να χειρίζονται σύντομα και να τοποθετούνται σε πάγο ή πρέπει να προστίθεται βήτα-λακταμάση.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό:

3 χρόνια.

Διάρκεια ζωής σε χρήση (μετά το άνοιγμα):

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Εάν δε χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι και συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 έως 8° C.

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Για τις συνθήκες διατήρησης του ανοιγμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3

## 6.5 Φύση και περιεχόμενο του περιέκτη

<sup>35</sup><sub>17</sub> Amikacin B. Braun 2,5 mg/ml:  
Φιάλες χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλενίου, περιέχουν 100 ml, διαθέσιμες σε μεγέθη συσκευασίας των  
10 x 100 ml  
20 x 100 ml

<sup>35</sup><sub>17</sub> Amikacin B. Braun 5 mg/ml:  
Φιάλες χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλενίου, περιέχουν 100 ml, διαθέσιμες σε μεγέθη συσκευασίας των  
10 x 100 ml  
20 x 100 ml

<sup>35</sup><sub>17</sub> Amikacin B. Braun 10 mg/ml:  
Φιάλες χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλενίου, περιέχουν 100 ml, διαθέσιμες σε μεγέθη συσκευασίας των  
10 x 100 ml  
20 x 100 ml

Μπορεί να μη κυκλοφορούν στην αγορά όλες οι συσκευασίες.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλους χειρισμούς

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή άχρηστο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις, άμεσα μετά από τη χρήση.

Για ενδοφλέβια μόνο χρήση.

Μία μόνο χρήση.

Το αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

Το διάλυμα πρέπει να ελέγχεται οπτικά ως προς σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση.

Μόνο διαυγή διαλύματα, ελεύθερα σωματιδίων θα πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Το διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται με αποστειρωμένο εξοπλισμό χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική. Ο εξοπλισμός θα πρέπει να προετοιμάζεται με το διάλυμα ώστε να προλαμβάνεται η εισχώρηση αέρα στο σύστημα.

Για περαιτέρω πληροφορίες παρακαλώ ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

B. Braun Melsungen AG  
Carl-Braun-Strasse 1  
34212 Melsungen  
Γερμανία

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

## 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

<{HH/MM/EEEE}><{HHμήναςEEEE}>

<[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

## 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}

<[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>