

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Amikacin/Kabi 5 mg/ml διάλυμα για έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml διαλύματος για έγχυση περιέχει 5 mg αμικασίνη (ως θειική αμικασίνη).

Κάθε φιάλη των 50 ml περιέχει 250 mg αμικασίνη.

Κάθε φιάλη των 100 ml περιέχει 500 mg αμικασίνη.

Κάθε φιάλη των 200 ml περιέχει 1000 mg αμικασίνη.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Κάθε ml περιέχει επίσης 3.54 mg νάτριο (ισοδύναμο με 0.154 mmol νάτριο).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση

Διαυγές άχρωμο υδατικό διάλυμα

pH: 3.5 – 5.5

Ωσμωτικότητα: 270 – 330 mOsmol/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Amikacin/Kabi ενδείκνυται για τη θεραπεία των παρακάτω σοβαρών λοιμώξεων σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων των νεογνών) όταν άλλοι αντιμικροβιακοί παράγοντες δεν είναι αποτελεσματικοί (βλ. παράγραφο 5.1)

- Νοσοκομειακές λοιμώξεις της κατώτερης αναπνευστικής οδού συμπεριλαμβανομένης της ενδονοσοκομειακής πνευμονίας (HAP) και της πνευμονίας σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα (VAP),
- Επιπλεγμένες και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας,
- Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της περιτονίτιδας,
- Οξείες βακτηριακές λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων εγκαυμάτων-τραυμάτων,
- Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα (μόνο σε συνδυασμό με άλλα αντιβιοτικά)

Θεραπεία ασθενών με βακτηραιμία, η οποία σχετίζεται, ή είναι ύποπτη να σχετίζεται με κάποια από τις λοιμώξεις που απαριθμούνται παραπάνω.

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Amikacin/Kabi χρησιμοποιείται συνήθως σε συνδυασμό με άλλα κατάλληλα αντιβιοτικά, ώστε να καλύπτεται το βακτηριακό φάσμα της αντίστοιχης λοίμωξης.

Η δοσολογία, καθώς και η χρήση της αμικασίνης θα εξαρτηθεί κυρίως από το είδος της λοίμωξης και την κατάσταση του ασθενούς. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η τοπική θεραπευτική καθοδήγηση.

Ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία

Ενήλικες και έφηβοι > 12 ετών (βάρος σώματος άνω των 33 kg):

Η συνιστώμενη ενδοφλέβια δοσολογία για ενήλικες και εφήβους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 50 ml/λεπτό) είναι 15 mg/kg βάρους σώματος την ημέρα, ή οποία μπορεί να χορηγηθεί ως μία μεμονωμένη ημερήσια δόση ή διαιρεμένη σε 2 ίσες δόσεις π.χ. 7.5 mg/kg βάρους σώματος 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 επαρκή διαθέσιμα στοιχεία να υποστηρίξουν τη δοσολογία μία φορά ημερησίως.

Βρέφη, νήπια και παιδιά (4 εβδομάδων έως 11 ετών):

Η συνιστώμενη ενδοφλέβια (με αργή ενδοφλέβια έγχυση) δόση στα παιδιά με φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι 15-20 mg/kg βάρους σώματος /ημέρα, η οποία μπορεί να χορηγηθεί ως 15-20 mg/kg βάρους σώματος, μία φορά την ημέρα, ή ως 7.5 mg/kg βάρους σώματος κάθε 12 ώρες. Στην ενδοκαρδίτιδα και σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με πυρετό, η δόση θα πρέπει να χορηγείται σε δύο ημερήσιες δόσεις, καθότι δεν υπάρχουν επαρκή διαθέσιμα στοιχεία να υποστηρίξουν τη δοσολογία μία φορά ημερησίως.

Νεογνά (0 έως 27 ημερών):

Αρχική δόση εφόδου 10 mg/kg βάρους σώματος ακολουθούμενη από 7.5 mg/kg βάρους σώματος κάθε 12 ώρες (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Πρόωρα βρέφη:

Η συνιστώμενη δόση στα πρόωρα βρέφη είναι 7.5 mg/kg βάρους σώματος κάθε 12 ώρες (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ογκοί έγχυσης σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία:

Δοσολογία mg ανά kg βάρους σώματος		Βάρος σώματος											
Amikacin 5 mg/ml													
	2.5 kg	5 kg	10 kg	12.5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg
Αμικασίνη 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
10	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
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

Η ακρίβεια της δοσολογίας βελτιώνεται όταν το Amikacin 5 mg/ml διάλυμα για έγχυση χορηγείται με μία αντλία έγχυσης.

Μέγιστη ημερήσια δόση:

Η ημερήσια δόση αμικασίνης βασίζεται στο σωματικό βάρος, συνεπώς η μέγιστη δόση θα πρέπει να βασίζεται στο σωματικό βάρος, εκτός αν υπάρχει διαφορετική αιτιολόγηση.

Σε απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις ή/και λοιμώξεις που προκαλούνται από pseudomonas, acinetobacter ή enterobacteriales η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 1.5 g ανά ημέρα, αλλά δε θα πρέπει να χορηγηθεί για περίοδο μεγαλύτερη των 10 ημερών και μόνο υπό συνεχή παρακολούθηση. Να μην υπερβαίνεται η συνολική μέγιστη δόση των 15 g για ενήλικες, συμπεριλαμβανομένης υποχρεωτικά στον υπολογισμό οποιασδήποτε άλλης αμινογλυκοσιδικής θεραπείας έχει προηγουμένως χορηγηθεί.

Λόγω της ανάγκης για προσαρμογές της δόσης, δε συνιστάται η χορήγηση της αμικασίνης μία φορά ημερησίως σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με πυρετό, νεφρική ανεπάρκεια.

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, καθώς η πιθανή συνέχιση της θεραπείας απαιτεί πέραν της παρακολούθησης των επιπέδων αμικασίνης στον ορό και την παρακολούθηση της νεφρικής, ακουστικής και 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 σαφής κλινική ανταπόκριση εντός τριών έως πέντε ημερών, θα πρέπει να εξεταστεί εναλλακτική θεραπεία.

Συμβουλές παρακολούθησης

Η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να πραγματοποιείται κατά την έναρξη της θεραπείας και να επαναξιολογείται σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων αμικασίνης στο πλάσμα συνιστάται σε όλους τους ασθενείς, και ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους, στα νεογέννητα, στους παχύσαρκους ασθενείς και στους ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία ή κυστική ίνωση.

Οι συγκεντρώσεις αμικασίνης στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται τη δεύτερη ή την τρίτη ημέρα μετά την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια δύο φορές την εβδομάδα και μετά από μεταβολή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4). Τα δείγματα αίματος λαμβάνονται στο τέλος ενός διαστήματος δοσολογίας (ελάχιστο επίπεδο) και 30-90 λεπτά μετά το πέρας της έγχυσης (μέγιστο επίπεδο). Σε περίπτωση πολλαπλών ημερήσιων δόσεων, τα μέγιστα επίπεδα δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 30-35 μικρογραμμάρια/ml. Το ελάχιστο επίπεδο πρέπει να είναι μικρότερο των 10 μικρογραμμάρων/ml. Για δοσολογικά σχήματα μίας φορές ημερησίως, θα πρέπει να εξεταστούν οι τοπικές κατευθυντήριες γραμμές για την παρακολούθηση της συγκέντρωσης στον ορό.

Ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία

Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν αμικασίνη και υποχρεωτικά στους ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία

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

Για διαταραγμένη νεφρική λειτουργία με ρυθμό σπειραματικής διήθησης λιγότερο από 70 ml/minute, συνιστάται μείωση των δόσεων ή παρατεταμένα χρονικά διαστήματα μεταξύ των δόσεων, επειδή μπορεί να προκληθεί συσσώρευση αμικασίνης. Σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, η δόση εφόδου αμικασίνης είναι 7.5 mg/kg βάρους σώματος. Το δοσολογικό μεσοδιάστημα για μεμονωμένους ασθενείς υπολογίζεται ως 9 φορές το επίπεδο κρεατινίνης του ορού. Εάν για παράδειγμα η κάθαρση κρεατινίνης είναι 2 mg/100 ml, τότε η συνιστώμενη εξατομικευμένη μεμονωμένη δόση (7.5 mg/kg βάρους σώματος) πρέπει να χορηγείται κάθε 2 x 9 = 18 ώρες.

Για ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και γνωστή κάθαρση κρεατινίνης, η δόση συντήρησης που δίνεται ανά διαστήματα 12 ωρών υπολογίζεται από τον τύπο:

(κάθαρση κρεατινίνης ασθενούς σε ml/minute ÷ κανονική κάθαρση κρεατινίνης σε ml/minute) x αμικασίνη 7.5 mg/kg βάρους σώματος.

Οι τιμές που παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα μπορούν να ληφθούν ως κατευθυντήριες

Κάθαρση κρεατινίνης [ml/min]	Ημερήσια δόση αμικασίνης [mg/kg βάρους σώματος ανά ημέρα]		Δόση αμικασίνης ανά 12 ώρες για έναν ασθενή βάρους σώματος 70 kg [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 αιμοδιύλιση ή περιτοναϊκή διύλιση λαμβάνουν το ήμισυ της κανονικής δόσης στο τέλος της διαδικασίας διύλισης.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Σε ηλικιωμένους ασθενείς η νεφρική λειτουργία μπορεί να είναι διαταραγμένη.

Δεδομένου ότι η αμικασίνη απεκκρίνεται από τη νεφρική οδό, η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται όποτε είναι δυνατόν και η δόση να προσαρμόζεται όπου ενδείκνυται.

Παχύσαρκοι ασθενείς

Η αμικασίνη διαχέεται ελάχιστα στο λιπώδη ιστό. Η κατάλληλη δόση μπορεί να υπολογιστεί χρησιμοποιώντας ως το βάρος με το οποίο υπολογίζονται τα mg/kg, το εκτιμώμενο ιδανικό βάρος σώματος του ασθενή, συν 40 % του επιπλέον βάρους. Η προσαρμογή της δόσης 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 με 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.

Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χορήγηση μόνο.

Το Amikacin/Kabi θα πρέπει να χορηγείται μόνο με ενδοφλέβια έγχυση. Το προτιμώμενο χρονικό διάστημα για μια έγχυση είναι 30 λεπτά αλλά ενδέχεται να διαρκέσει έως 60 λεπτά.

Ειδική σύσταση για ενδοφλέβια χορήγηση σε παιδιατρικούς ασθενείς

Σε παιδιατρικούς ασθενείς η ποσότητα των χρησιμοποιούμενων διαλυμάτων αραίωσης θα εξαρτηθεί από την ανεκτή ποσότητα αμικασίνης από τον ασθενή. Το διάλυμα θα πρέπει φυσιολογικά να εγχέεται σε διάστημα διάρκειας 30 έως 60 λεπτών. Τα βρέφη θα πρέπει να λαμβάνουν έγχυση διάρκειας 1 έως 2 ωρών.

Σε περίπτωση που ενδείκνυται αραίωση για παιδιατρικούς ασθενείς, το διάλυμα για έγχυση παρασκευάζεται με την προσθήκη της ποσότητας που αντιστοιχεί στην επιθυμητή δόση σε ισοδύναμη ποσότητα (1 + 1 αραίωση) ενός εκ των διαλυμάτων αραίωσης που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6 για λήψη διαλύματος 0,25% (2.5 mg/ml) αμικασίνης (βλ. παράγραφο 6.6).

Όγκοι έγχυσης του αραιωμένου διαλύματος αμικασίνης 2.5 mg/ml:

Δοσολογία mg ανά kg βάρους σώματος		Βάρος σώματος												
Αραιωμένο σε Amikacin 2.5 mg/ml														
	2.5 kg	5 kg	10 kg	12.5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg	
Αμικασίνη 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
10	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	
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	

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στην δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Υπερευαισθησία σε άλλες αμινογλυκοσίδες.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Νευρο/ωτοτοξικότητα

Νευροτοξικότητα, που εκδηλώνεται ως αιθουσαία ή/και αμφοτερόπλευρη ακουστική ωτοτοξικότητα, μπορεί να παρουσιαστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αμινογλυκοσίδες. Ο κίνδυνος ωτοτοξικότητας που προκαλείται από τις αμινογλυκοσίδες είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, ή σε εκείνους των οποίων η αγωγή παρατείνεται άνω των 5-7 ημερών θεραπείας, ακόμα και σε υγιείς ασθενείς. Συνήθως, πρώτα εμφανίζεται κώφωση στις υψηλές συχνότητες που μπορεί να ανιχνευθεί μόνο με ακουομετρική δοκιμασία. Ίλιγγος και απώλεια ισορροπίας ενδέχεται να παρατηρηθούν και μπορεί να αποτελούν ένδειξη αιθουσαίας βλάβης.

Άλλες εκδηλώσεις νευροτοξικότητας ενδέχεται να περιλαμβάνουν αιμωδία, μυρμηκίαση στο δέρμα, μυϊκές συσπάσεις και σπασμούς. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν κοχλιακή ή αιθουσαία βλάβη ενδέχεται να μην εμφανίσουν συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας που να τους προειδοποιούν για την ανάπτυξη τοξικότητας στην όγδοη συζυγία, και να παρουσιάσουν ολική ή μερική μη αναστρέψιμη αμφοτερόπλευρη κώφωση ή έντονο ίλιγγο αφού έχει διακοπεί η χορήγηση του φαρμάκου. Η ωτοτοξικότητα που προκαλείται από τις αμινογλυκοσίδες είναι συνήθως μη αναστρέψιμη.

Η χρήση αμικασίνης θα πρέπει να εξετάζεται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας σε αμινογλυκοσίδες ή σε ασθενείς στους οποίους μπορεί να έχει προκληθεί υποκλινική βλάβη στους νεφρούς ή στην όγδοη συζυγία από προηγούμενη χορήγηση νεφροτοξικών και/ ή/ ωτοτοξικών παραγόντων, καθώς η τοξικότητα μπορεί να είναι αθροιστική.

Σε αυτούς τους ασθενείς η αμικασίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν, κατά τη γνώμη του ιατρού, τα θεραπευτικά οφέλη υπερτερούν των ενδεχόμενων κινδύνων.

Νεφρική τοξικότητα

Οι αμινογλυκοσίδες είναι δυνητικά νεφροτοξικές. Η νεφρική τοξικότητα είναι ανεξάρτητη από τη μέγιστη συγκεντρωση στο πλάσμα (C_{max}).

Ο κίνδυνος εμφάνισης τοξικότητας λόγω αμινογλυκοσιδών, συμπεριλαμβανομένης της αμικασίνης, είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, σε εκείνους που χορηγούνται υψηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις, και σε εκείνους στους οποίους παρατείνεται η θεραπεία. Η ασφάλεια της θεραπείας για περιόδους μεγαλύτερες των 14 ημερών δεν έχει καθοριστεί. Άλλοι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο τοξικότητας των αμινογλυκοσιδών είναι η προχωρημένη ηλικία και η αφυδάτωση. Απαιτείται μείωση των ημερήσιων δόσεων και/ή επέκταση του διαστήματος μεταξύ των δόσεων σε περίπτωση εμφάνισης σημείων διαταραγμένης νεφρικής λειτουργίας, όπως: κυλινδρουρία, παρουσία στα ούρα λευκοκυττάρων ή ερυθρών αιμοσφαιρίων, λευκωματουρία, ελαττωμένη κάθαρση κρεατινίνης, χαμηλό ειδικό βάρος των ούρων, υπεραζωταιμία, αυξημένη κρεατινίνη ορού και ολιγουρία. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση αύξησης της αζωταιμίας ή εάν ο όγκος των ούρων ελαττώνεται βαθμιαία.

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

Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται καλά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και η νεφρική λειτουργία να αξιολογείται κατά την έναρξη της θεραπείας, ειδικά σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει επίσης να είναι υπό στενή παρακολούθηση καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Διαδοχικά ακουογράμματα συνιστάται να λαμβάνονται, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Οι συγκεντρώσεις αμικασίνης στον ορό συνιστάται να παρακολουθούνται δύο φορές εβδομαδιαίως όταν είναι εφικτό προκειμένου να αποφεύγονται δυνητικά τοξικές υψηλές συγκεντρώσεις (βλ. παράγραφο 4.2). Αποδείξεις ωτοτοξικότητας (ζάλη, ίλιγγος, εμβοές, βούισμα στα αυτιά, και απώλεια ακοής) ή νεφροτοξικότητας απαιτούν διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος ή προσαρμογή της δοσολογίας.

Η αδρανοποίηση των αμινογλυκοσιδών έχει κλινική σημασία μόνο σε ασθενείς με βαριά ανεπάρκεια νεφρικής λειτουργίας. Η αδρανοποίηση μπορεί να συνεχισθεί και στα δείγματα σωματικών υγρών που θα

ληφθούν για ποσοτικό έλεγχο, με αποτέλεσμα τις ανακριβείς μετρήσεις των αμινογλυκοσιδών. Πρέπει να γίνεται κατάλληλος χειρισμός αυτών των δειγμάτων (άμεση εξέταση, κατάψυξη ή επίδραση β-λακταμάσης).

Νευρομυϊκή τοξικότητα

Νευρομυϊκός αποκλεισμός και αναπνευστική παράλυση έχουν αναφερθεί έπειτα από παρεντερική ένεση, τοπική ενστάλαξη (όπως σε ορθοπεδική και κοιλιακή καταιόνηση ή σε τοπική θεραπεία εμπύματος), και έπειτα από στόματος χρήση αμινογλυκοσιδών. Η πιθανότητα αναπνευστικής παράλυσης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν οι αμινογλυκοσίδες χορηγούνται μέσω οποιασδήποτε οδού, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν αναισθητικά ή παράγοντες που προκαλούν νευρομυϊκό αποκλεισμό (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν παρουσιαστεί νευρομυϊκός αποκλεισμός, τα άλατα ασβεστίου ενδέχεται να αναστρέψουν την αναπνευστική παράλυση, αλλά ενδέχεται να απαιτείται μηχανική αναπνευστική υποστήριξη. Ο νευρομυϊκός αποκλεισμός και η μυϊκή παράλυση έχουν καταδειχθεί σε πειραματόζωα στα οποία δόθηκαν υψηλές δόσεις αμικασίνης.

Οι αμινογλυκοσίδες πρέπει να χορηγούνται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με νευρομυϊκές διαταραχές όπως μυασθένεια gravis ή παρκινσονισμό, καθώς επιδρούν στη νευρομυϊκή σύναψη με δράση όμοια του κουραρίου και ως εκ τούτου ενδέχεται να επιδεινώσουν τη μυϊκή αδυναμία.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι αμινογλυκοσίδες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε πρόωρα και σε νεογέννητα βρέφη λόγω της νεφρικής ανωριμότητας αυτών των ασθενών και της κατά συνέπεια παράτασης του χρόνου ημιζωής στο πλάσμα αυτών των δραστικών ουσιών.

Το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 177/354/708 mg νάτριο ανά 50/100/200 ml, που ισοδυναμεί με το 8.85/17.7/35.4 % της συνιστώμενης, από τον ΠΟΥ, μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε συνδυασμό με β-λακταμικά αντιβιοτικά προκύπτει συνεργιστική αντιβακτηριακή δράση

Ταυτόχρονη ή διαδοχική και συστηματική ή τοπική χορήγηση άλλων νευροτοξικών, 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 νευρο- ή/και ωτο- ή/και νεφροτοξικές ουσίες:

- Άλλες αμινογλυκοσίδες
- Άλλα αντιλοιμώδη χημειοθεραπευτικά φάρμακα π.χ. βακιτρακίνη, αμφοτερικίνη Β, κεφαλοσπορίνες, βανκομυκίνη, καναμυκίνη, παρομομυκίνη, πολυμυξίνη Β, κολιστίνη
- Υπάρχει υψηλός κίνδυνος νεφροτοξικότητας και πιθανώς ωτοτοξικότητας με ταυτόχρονη χορήγηση αμινογλυκοσιδών και κυτταροστατικών πλατίνης: καρβοπλατίνη (σε υψηλές δόσεις), σισπλατίνη, οξαλιπλατίνη (ιδιαίτερα σε περιπτώσεις προϋπάρχουσας νεφρικής ανεπάρκειας)
- Ανοσοκατασταλτικά: κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους
- Διουρητικά ταχείας δράσης π.χ. φουροσεμίδη, αιθακρινικό οξύ (λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια λόγω αφυδάτωσης, ενδεχόμενη εγγενής ωτοτοξικότητα). Ενδέχεται να προκύψει μη αναστρέψιμη κώφωση.

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

Αμικασίνη / αναισθησία με μεθοξυφλουράνιο

Οι αμινογλυκοσίδες ενδέχεται να αυξήσουν τη βλαπτική επίδραση του μεθοξυφλουρανίου στους νεφρούς. Όταν χορηγείται ταυτόχρονα, είναι πιθανή η εμφάνιση εξαιρετικά βαριών νευροπαθειών.

Αμικασίνη/ μνοχαλαρωτικά και άλλες ουσίες

Κατά την ταυτόχρονη θεραπεία με αμικασίνη και μνοχαλαρωτικές δραστικές ουσίες (π.χ. d-τουμποκουραρίνη), κουραρικούς παράγοντες, αλλαντική τοξίνη, αντιβιοτικά πολυμυξίνης, προκαϊναμίδη, μεγάλες ποσότητες αίματος με κιτρικό άλας ή αναισθησίας εισπνοής (π.χ. αλοθάνιο) πρέπει να αναμένεται ότι θα αυξηθεί ο νευρομυϊκός αποκλεισμός, ο οποίος ασκείται από αυτές τις δραστικές ουσίες. Σε περίπτωση χειρουργείου ο αναισθησιολόγος θα πρέπει να πληροφορηθεί ότι έχει χορηγηθεί αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Η ένεση αλάτων ασβεστίου είναι δυνατό να αναστρέψει το νευρομυϊκό αποκλεισμό που οφείλεται στις αμινογλυκοσίδες (βλέπε παράγραφο 4.9).

Μείωση στη δραστηριότητα του ορού ενδέχεται να παρουσιαστεί όταν η αμινογλυκοσίδα ή κάποιο φάρμακο τύπου πενικιλίνης χορηγούνται in vivo μέσω ξεχωριστών οδών χορήγησης.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υπασβεστιαϊμίας όταν χορηγούνται αμινογλυκοσίδες με διφωσφονικά.

Η ταυτόχρονα χορηγούμενη θειαμίνη (βιταμίνη Β1) μπορεί να καταστραφεί από το δραστικό διθειώδες νάτριο που υπάρχει στη σύνθεση της θειικής αμικασίνης.

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση αμινογλυκοσίδων στις έγκυες γυναίκες. Οι αμινογλυκοσίδες μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στο έμβρυο. Οι αμινογλυκοσίδες διαπερνούν τον πλακούντα και υπάρχουν αναφορές πλήρους, μη αναστρέψιμης, αμφοτερόπλευρης εκ γενετής κώφωσης σε παιδιά των οποίων οι μητέρες έλαβαν στρεπτομυκίνη κατά τη διάρκεια της κύησης. Αν και, δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε έμβρυα ή σε νεογνίδια εγκύων γυναικών οι οποίες έλαβαν θεραπεία με άλλες αμινογλυκοσίδες, η πιθανότητα βλάβης δυνητικά υπάρχει. Εάν χρησιμοποιηθεί αμικασίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια λήψης αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, η ασθενής θα πρέπει να πληροφορείται σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο. Το Amikacin/Kabi δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με αμικασίνη. Εάν η θεραπεία κριθεί απαραίτητη αυτό θα πρέπει να συμβεί μόνο υπό ιατρική επίβλεψη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αμικασίνη/ οι μεταβολίτες απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία με Amikacin/Kabi, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Η αμικασίνη θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες και νεογνά μόνο όταν κρίνεται σαφώς απαραίτητο και υπό ιατρική επίβλεψη (βλ. παράγραφο 4.4).

Γονιμότητα

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας σε ποντίκια και αρουραίους, δεν κατέδειξαν επιδράσεις στη γονιμότητα ή εμβρυϊκή τοξικότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες για την επίδραση 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 διαταραχών της ισορροπίας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Υπό συνθήκες η αμικασίνη παρουσιάζει ωτοτοξικές ή/και νεφροτοξικές δράσεις. Όχι συχνά, παρατηρείται διαταραγμένη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με αμικασίνη και είναι συνήθως αναστρέψιμη με τη διακοπή του φαρμάκου.

Σημαντική σημείωση για τη θεραπεία:

Η διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και η έκπτωση της ακουστικής οξύτητας λόγω νευρολογικών επιπτώσεων μπορούν κατά το μεγαλύτερο μέρος να αποφευχθούν με την τήρηση προληπτικών μέτρων. Να ελέγχεται η νεφρική κατάσταση καθώς και οι αισθήσεις της ακοής και της ισορροπίας πριν, κατά και μετά τη θεραπεία. Να διατηρούνται σε επαρκή επίπεδα η ενυδάτωση και η παραγωγή ούρων. Να παρακολουθείται η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας στον ορό για ασθενείς με ιδιαίτερο κίνδυνο και να προσαρμόζεται ανάλογα η δοσολογία (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν τουλάχιστον πιθανώς σχετιζόμενες με τη θεραπεία, απαριθμούνται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και απόλυτη συχνότητα. Για την κατηγοριοποίηση της εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες ορολογίες:

- | | |
|----------------|---|
| - Πολύ συχνές | ($\geq 1/10$) |
| - Συχνές | ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) |
| - Όχι συχνές | ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$) |
| - Σπάνιες | ($\geq 1/10000$ έως $< 1/1000$) |
| - Πολύ σπάνιες | ($< 1/10000$) |
| - Μη γνωστές | (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) |

<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:</i>	
Όχι συχνές:	Επιλοιμώξεις ή αποικισμός (με ανθεκτικά βακτήρια ή ζυμομύκητες)
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:</i>	
Σπάνιες:	Αναιμία, λευκοπενία, κοκκιοκυτταροπενία, θρομβοπενία, ηωσινοφιλία
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>	
Σπάνιες:	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας ³
Πολύ σπάνιες:	Αναφυλακτικό σοκ
Μη γνωστές:	Διασταυρούμενη αλλεργία μεταξύ αμινογλυκοσιδών
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>	
Σπάνιες:	Υπομαγνησιαμία
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	
Όχι συχνές:	Ζάλη ¹ , ίλιγγος ¹
Σπάνιες:	Κεφαλαλγία, ημικρανία, παραισθησία, τρόμος
<i>Οφθαλμικές διαταραχές:</i>	
Όχι συχνές:	Νυσταγμός ¹
Σπάνιες:	Τύφλωση ⁵ , έμφρακτο του αμφιβληστροειδούς ⁵
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:</i>	
Όχι συχνές:	Εμβοές ¹ , πίεση στα ώτα ¹ , έκπτωση της ακουστικής οξύτητας
Πολύ σπάνιες:	Κώφωση ¹
<i>Αγγειακές διαταραχές:</i>	
Σπάνιες:	Υπόταση
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:</i>	
Σπάνιες:	Καταστολή αναπνευστικής λειτουργικότητας ⁴
Πολύ σπάνιες:	Αναπνευστική παράλυση ⁴
Μη γνωστές:	Άπνοια, βρογχόσπασμος
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	
Όχι συχνές:	Ναυτία ¹
Σπάνιες:	Έμετος
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	
Σπάνιες:	Δερματικό εξάνθημα, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση (αντιδράσεις υπερευαισθησίας) ³
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και 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 ² , νεφρική δυσλειτουργία ²
Πολύ σπάνιες:	Τοξική νεφροπάθεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	
Σπάνιες:	Πυρετός σχετιζόμενος με το φάρμακο ³
<i>Παρακλινικές εξετάσεις:</i>	
Σπάνιες:	Ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αμινοτρανσφεράση της Αλανίνης αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αυξημένη (ελαφρά και παροδικά)

Περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες

(1) Οι συγκεκριμένες ενέργειες παρατηρήθηκαν ειδικότερα κατόπιν υπέρβασης της συνιστώμενης δοσολογίας, σε θεραπεία διάρκειας μεγαλύτερης των 10 ημερών, ή όταν η δόση δεν μειώθηκε επαρκώς για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Τα αρχικά συμπτώματα των αιθουσαίων διαταραχών είναι ζάλη, ναυτία και έμετος. Συχνά παρουσιάζεται νυσταγμός κατά την κλινική εξέταση. Οι αιθουσαίες διαταραχές είναι αναστρέψιμες σχεδόν σε κάθε περίπτωση. Τα πρώτα συμπτώματα κοχλιακής δυσλειτουργίας συχνά περιλαμβάνουν απώλεια αντίληψης υψηλών συχνοτήτων (≥ 4.000 Hertz) που προηγείται της απώλειας ακοής και ανιχνεύεται μόνο με ακοομετρική δοκιμασία.

(2) Μια άλλη όχι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η βλάβη των νεφρικών σωληναρίων συνοδευόμενη με νεφρική δυσλειτουργία. Ο μηχανισμός της νεφρικής βλάβης περιλαμβάνει λυσοσωματική συσσώρευση, αναστολή της φωσφολιπάσης και νέκρωση των σωληναριακών κυττάρων μετά από επανειλημμένη χορήγηση αμικασίνης. Η μεμονωμένη ημερήσια δοσολογία μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας. Η νεφρική βλάβη είναι αναστρέψιμη σε διάφορους βαθμούς, αλλά επιδεινώνει τον

κίνδυνο μιας διαδικασίας σώρευσης η οποία μπορεί να προκαλέσει ή να εντείνει οπτοτοξικές δράσεις. Είναι δυνατή η αύξηση της συγκέντρωσης κρεατινίνης ορού, η παρουσία λευκωμάτων, ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων ή κυλίνδρων στα ούρα, η ουραιμία και η ολιγουρία.

(3) Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως εξάνθημα, φαγούρα, κνίδωση, και πυρετό σχετιζόμενο με το φάρμακο.

(4) Σε σπάνιες περιπτώσεις, εάν η ενδοφλέβια έγχυση του φαρμακευτικού προϊόντος είναι πολύ γρήγορη, οι αναπνευστικές λειτουργίες ενδέχεται να επηρεαστούν σοβαρά. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις αυτό μπορεί να καταλήξει σε αναπνευστική παράλυση. Κίνδυνος υπάρχει επίσης κατά τη συγχρόνηση της αμικασίνης σε συνδυασμό με αναισθησία και μυοχαλαρωτικά (βλ. παράγραφο 4.5).

(5) Η αμικασίνη δεν είναι μορφοποιημένη για ενδοϋαλώδη ένεση. Τύφλωση και έμφρακτο του αμφιβληστροειδούς έχουν αναφερθεί έπειτα από ενδοϋαλώδη χορήγηση (ένεση μέσα στο μάτι) αμικασίνης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (για την Ελλάδα), Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> ή τις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες (για την Κύπρο) Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs.

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία είναι δυνατό να προκαλέσει νεφροτοξικότητα, οπτοτοξικότητα ή μία δράση όμοια με του κουραρίου (νευρομυϊκός αποκλεισμός).

Θεραπεία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ή τοξικών αντιδράσεων πρέπει να διακοπεί η έγχυση αμικασίνης και αν κριθεί απαραίτητο μπορεί να εφαρμοστεί αναγκαστική διούρηση, ώστε να επιταχυνθεί η απομάκρυνση της αμικασίνης από το αίμα. Περιτοναϊκή διύλιση ή αιμοδιύλιση μπορούν να υποβοηθήσουν στην αποβολή της αμικασίνης που συσσωρεύεται στο αίμα. Η αιμοδιύλιση είναι περισσότερο αποτελεσματική στην απομάκρυνση της αμικασίνης από το αίμα σε σύγκριση με την περιτοναϊκή διύλιση.

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

Τα άλατα ασβεστίου ενδείκνυνται για την εξουδετέρωση της δράσης του κουραρίου. Η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής μπορεί να είναι απαραίτητη σε περίπτωση αναπνευστικής παράλυσης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιβιοτικά για συστηματική χορήγηση, αντιβακτηριακές αμινογλυκοσίδες, 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.

Μηχανισμός δράσης

Η αμικασίνη δρα μέσω αναστολής της πρωτεϊνσύνθεσης στο βακτηριακό ριβόσωμα δια μέσου αλληλεπίδρασης με το ριβοσωμικό RNA και επακόλουθης αναστολής της μετάφρασης σε ευαίσθητα μικρόβια. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μία βακτηριοκτόνο δράση.

ΦΚ/ΦΔ

Οι σημαντικότερες παράμετροι ΦΚ/ΦΔ για την πρόβλεψη της βακτηριοκτόνου δράσης της αμικασίνης είναι η αναλογία της μέγιστης συγκέντρωσης στον ορό (C_{max}) και της ελάχιστης συγκέντρωσης αναστολής

(MIC) για το αντίστοιχο παθογόνο. Μια αναλογία C_{max}/MIC της τάξης 8:1 ή 10:1 θεωρείται ότι δίνει αποτελεσματικό βακτηριακό θάνατο και πρόληψη της βακτηριακής επανανάπτυξης.

Η αμικασίνη παρουσιάζει μετα-αντιβιοτική δράση *in vitro* και *in vivo*. Η μετα-αντιβιοτική δράση επιτρέπει την παράταση του δοσολογικού μεσοδιαστήματος χωρίς την απώλεια της αποτελεσματικότητας έναντι των περισσότερων Gram-αρνητικών βάκιλων.

Μηχανισμοί ανθεκτικότητας

Η ανθεκτικότητα στην αμικασίνη μπορεί να οφείλεται στους ακόλουθους μηχανισμούς:

- Ενζυματική αδρανοποίηση: Μία ενζυματική τροποποίηση των μορίων της αμινογλυκοσίδης είναι ο πιο επικρατής μηχανισμός ανθεκτικότητας. Σε αυτό μεσολαβούν ακετυλοτρανσφεράσες, φωσφοτρανσφεράσες ή νουκλεοτιδυλοτρανσφεράσες, οι οποίες κωδικοποιούνται συνήθως από πλασμίδια. Η αμικασίνη έχει καταδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική έναντι σε πολλά ανθεκτικά στις αμινογλυκοσίδες στελέχη λόγω της ικανότητάς της να ανθίσταται στην αποδόμηση από ένζυμα αδρανοποίησης των αμινογλυκοσίδων.
- Μειωμένη διείσδυση και ενεργή εκροή: Αυτός ο μηχανισμός ανθεκτικότητας παρατηρείται στην *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 αιτία ανθεκτικότητας.

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

Οριακά σημεία

Σύμφωνα με την EUCAST (έκδοση 10.0, έγκυρη από 2020-01-01), ισχύουν οι ακόλουθες οριακές τιμές για την αμικασίνη:

Οργανισμός	Οριακά σημεία EUCAST*	
	(mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Enterobacterales</i> ¹		
- συστηματικές λοιμώξεις	8 ²	8 ²
- λοιμώξεις των ουροφόρων οδών	8	8
<i>Pseudomonas spp.</i>		
- συστηματικές λοιμώξεις	16 ²	16 ²
- λοιμώξεις των ουροφόρων οδών	16	16
<i>Acinetobacter spp.</i>		
- συστηματικές λοιμώξεις	8 ²	8 ²
- λοιμώξεις των ουροφόρων οδών	8	8
<i>Staphylococcus spp.</i>		
- <i>S. aureus</i> ³	8 ²	8 ²
- Κοαγκουλάση-αρνητικοί staphylococci ³	8 ²	8 ²
Οριακά σημεία μη συσχετιζόμενων ειδών	1	1

¹ Τα οριακά σημεία δεν ισχύουν για τον *Plesiomonas shigelloides*, καθώς οι αμινογλυκοσίδες έχουν χαμηλή ενδογενή δραστηριότητα έναντι αυτού του είδους.

² Για συστηματικές λοιμώξεις, οι αμινογλυκοσίδες πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με άλλη δραστική θεραπεία. Σε αυτή την περίπτωση, το οριακό σημείο/ECOFF σε παρενθέσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση μεταξύ οργανισμών με και χωρίς επίκτητους μηχανισμούς ανθεκτικότητας. Για απομονωμένα στελέχη χωρίς μηχανισμούς ανθεκτικότητας, συμπεριλάβετε ένα σχόλιο στην έκθεση: "Οι αμινογλυκοσίδες χορηγούνται συχνά σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες, είτε για να υποστηριχθεί η αμινογλυκοσιδική δραστηριότητα ή για να διευρυνθεί το φάσμα της θεραπείας. Σε συστηματικές λοιμώξεις, η αμινογλυκοσίδες πρέπει να υποστηρίζονται από άλλη δραστική θεραπεία." Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο http://www.eucast.org/guidance_documents/.

³ Η ανθεκτικότητα στην αμικασίνη καθορίζεται με μεγαλύτερη αξιοπιστία με δοκιμή με καναμυκίνη (MIC > 8 mg/L). Η αντίστοιχη διάμετρος ζώνης για το δίσκο καναμυκίνης 30 μg είναι R <18 mm για τον *S. aureus* και R <22 mm για κοαγκουλάση-αρνητικούς σταφυλόκοκκους.

Φάσμα δραστηριότητας της αμικασίνης:

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

Συνήθη ευαίσθητα είδη
<i>Αερόβιοι Gram-θετικοί μικροοργανισμοί</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁰
<i>Αερόβιοι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί</i>
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i> ⁰
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹
<i>Salmonella enterica (Enteritis-Salmonellen)</i> ⁰
<i>Serratia liquefaciens</i> ⁰
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella spp.</i>
Είδη για τα οποία η επίκτητη ανθεκτικότητα είναι δυνατό να αποτελέσει πρόβλημα
<i>Αερόβιοι Gram-θετικοί μικροοργανισμοί</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Αερόβιοι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
Εγγενώς ανθεκτικοί οργανισμοί
<i>Αερόβιοι Gram-θετικοί μικροοργανισμοί</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
<i>Αερόβιοι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Αναερόβια</i>
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Άλλοι μικροοργανισμοί</i>
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

⁰ Κατά τη στιγμή της δημοσίευσης του πίνακα, δεν υπήρχαν διαθέσιμα επικαιροποιημένα δεδομένα. Στην πρωτογενή βιβλιογραφία, σε πρότυπα βιβλία αναφοράς και συστάσεις θεραπείας η ευαισθησία θεωρείται δεδομένη.

¹ Το ποσοστό ανθεκτικότητας απομονωμένων στελεχών από ειδικές ομάδες ασθενών π.χ. ασθενείς με κυστική ίνωση, είναι $\geq 10\%$.

Άλλες πληροφορίες:

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 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 που 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 στο πλάσμα έχει ανιχνευτεί στα 4% - 10%.

Μετά από 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, το πτύελο, το διάμεσο υγρό, το υπεζωκοτικό υγρό και το αρθρικό υγρό.

Διαχέεται επαρκώς στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε φλεγμαίνουσες 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. Έχουν βρεθεί συγκεντρώσεις στο εμβρυϊκό αίμα και το αμνιακό υγρό που φτάνουν στο 20% αυτών που έχουν βρεθεί στη μητέρα.

Βιομετασχηματισμός

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 επικρατούσας οδού αποβολής. Το μεγαλύτερο μέρος του όγκου (60% - 82%) απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα εντός των πρώτων 6 ωρών. Μόνο πολύ μικρές ποσότητες απεκκρίνονται στη χολή. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία 91% και 95% της δόσης της αμικασίνης (ενδομυϊκά) απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα εντός 8 και 24 ωρών, αντίστοιχα.

Η αμικασίνη μπορεί να αποβληθεί μέσω αιμοδιύλισης και σε μικρότερο ποσοστό μέσω περιτοναϊκής διύλισης. Ανάλογα με τη μέθοδο αιμοδιύλισης 50% (εύρος 29%-81%) ή 40%-80% της χορηγούμενης δόσης αποβάλλεται εντός 4 ή 8 ωρών, αντίστοιχα.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Τα δεδομένα από μελέτες πολλαπλών ημερήσιων δόσεων καταδεικνύουν ότι τα επίπεδα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε φυσιολογικά βρέφη 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 ημερών μετά από τη γέννηση) που ομαδοποιήθηκαν σύμφωνα με το βάρος γέννησης (<2000, 2000-3000 και >3000 g) χορηγήθηκε αμικασίνη ενδομυϊκά ή/και ενδοφλέβια, με δόση 7.5 mg/kg. Η κάθαρση σε νεογνά >3000 g ήταν 0.84 ml/min/kg και ο τελικός χρόνος ημιζωής περίπου 7 ώρες. Σε αυτήν την ομάδα, ο αρχικός όγκος κατανομής και ο όγκος κατανομής σε 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. 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 αναπαραγωγικής τοξικότητας, η αμικασίνη προκάλεσε σχετιζόμενη με τη δόση νεφροτοξικότητα σε εγκύους αρουραίους και στα έμβρυά τους, και μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε απογόνους ποντικών, αρουραίων και κουνελιών κατέδειξαν αυξημένα ποσοστά εμβρυϊκής θνησιμότητας. Υπάρχει δυνητικός κίνδυνος βλάβης του έσω ωτός και των νεφρών στο έμβρυο, όπως παρατηρήθηκε για την κατηγορία των αμινογλυκοσιδικών αντιβιοτικών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο

Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση pH)

Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση pH)

Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Το Amikacin/Kabi είναι ένα έτοιμο προς χρήση σκεύασμα και δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6) αλλά πρέπει να χορηγείται ξεχωριστά, σύμφωνα με τη συνιστώμενη δόση και τη μέθοδο χορήγησης.

Σε καμία περίπτωση δεν πρέπει να αναμειγνύονται στο διάλυμα προς έγχυση αμινογλυκοσίδες με αντιβιοτικά β-λακτάμης (π.χ. πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες), καθότι μπορεί να προκληθεί χημική-φυσική αδρανοποίηση των συμμετεχόντων στο συνδυασμό.

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

Η αδρανοποίηση που οφείλεται στην ανάμειξη αμινογλυκοσιδών και αντιβιοτικών β-λακτάμης ενδέχεται να διατηρηθεί ακόμα και όταν λαμβάνονται δείγματα για τη μέτρηση των επιπέδων των αντιβιοτικών στον ορό και συνεπακόλουθα να προκαλέσει αξιοσημείωτη υποεκτίμηση, με δοσολογικά σφάλματα και κινδύνους τοξικότητας. Τα δείγματα πρέπει να χειρίζονται γρήγορα και να τοποθετούνται σε πάγο ή πρέπει να προστίθεται β-λακταμάση.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Διάρκεια ζωής κατά τη χρήση (μετά το πρώτο άνοιγμα/αραίωση):

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 6 ώρες στους 25 ° C.

Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος ανοίγματος/αραίωσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Εάν δε χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση είναι στην υπευθυνότητα του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το διάλυμα για έγχυση παρουσιάζεται σε φιάλες από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας σφραγισμένες με πώμα που περιέχει ελαστικό δίσκο για να επιτρέπει την εισαγωγή της βελόνας.

Μεγέθη συσκευασιών: 10 x 50 ml, 10 x 100 ml και 10 x 200 ml διάλυμα για έγχυση.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το διάλυμα πρέπει να εξετάζεται οπτικά για την ύπαρξη σωματιδίων 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.

Το αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

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

Το Amikacin/Kabi είναι συμβατό με τα κάτωθι διαλύματα για έγχυση:

- Ringer's διάλυμα
- Lactated Ringer διάλυμα
- Sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) ενέσιμο διάλυμα
- Glucose 5 mg/ml (5 %) ενέσιμο διάλυμα
- Glucose 10 mg/ml (10 %) ενέσιμο διάλυμα

Οδηγίες για την αραίωση

Για να επιτευχθεί συγκέντρωση αμικασίνης 2.5 mg/ml, η ανάλογη ποσότητα (σε ml) Amikacin 5 mg/ml για την επιθυμητή δόση πρέπει να αναμιγνύεται με ίση ποσότητα ενός από τα παραπάνω διαλύματα για έγχυση.

Για περαιτέρω πληροφορίες παρακαλώ ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Fresenius Kabi Hellas A.E.

Λ. Μεσογείων 354

15341 Αγία Παρασκευή

Τηλ: +30 210 6542909

Fax: +30 210 6548909

e-mail: FKHinfo@fresenius-kabi.com

Τοπικός αντιπρόσωπος του ΚΑΚ στην Κύπρο

Innopro Healthcare Ltd

Τηλ. +357 22483000

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα:

Κύπρος:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ελλάδα:

Κύπρος:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Ελλάδα:

Κύπρος: