

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AMİKAVER 250 mg/2 mL IM/IV enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 2 mL’lik ampul, 250 mg amikasin eşdeğer miktarda amikasin sülfat içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum metabisülfid 6,5 mg

Sodyum sitrat25 mg

Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon / infüzyon çözeltisi.

Berrak, renksiz ila açık saman renginde çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Amikasin, yetişkinlerde ve yenidoğanlar da dahil olmak üzere pediatrik hastalarda aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 5.1)

- Ventilatörle ilişkili pnömoni dahil olmak üzere hastane kaynaklı pnömoni
- Piyelonefrit dahil komplike ürogenital sistem enfeksiyonları
- Komplike intraabdominal enfeksiyonlar
- Endokardit (sadece diğer antibiyotiklerle kombinasyon halinde)
- Enfekte yanıklar

Yukarıda listelenen enfeksiyonlardan herhangi biriyle ilişkili olarak ortaya çıkan veya ilişkili

olduğundan şüphelenilen bakteriyemi hastalarının tedavisi.

Amikasin, bakteriyel bir enfeksiyona bağlı olduğundan şüphelenilen ateşi olan nötropenik hastaların tedavisinde kullanılabilir.

Tedavide, antibakteriyel ilaçların doğru kullanımına ilişkin resmi kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi

Doz, vücut ağırlığına ve böbrek fonksiyonuna göre bireysel olarak ayarlanmalı ve serum konsantrasyonu düzenli olarak izlenmelidir.

Böbrek fonksiyonu, serum kreatinin konsantrasyonu ölçülerek veya endojen kreatinin klirens değeri hesaplanarak tahmin edilmelidir. BUN (kan üre azotu) testi bu amaç için çok daha az güvenilirdir. Tedavi sırasında düzenli olarak böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir.

Amikasin intramüsküler veya intravenöz olarak aynı dozda verilebilir. İntravenöz uygulama için, doz uygun infüzyon çözeltisine eklenir (bkz. bölüm 6.6) ve 30-60 dakika boyunca infüzyonla uygulanır.

Amikasin diğer ilaçlarla karıştırılmamalı, önerilen doz ve uygulama yöntemine göre ayrı ayrı uygulanmalıdır.

Çocuklarda intravenöz uygulama için özel öneri:

Pediyatrik hastalarda, seyreltici miktarı hasta tarafından ne kadar amikasin tolere edilebileceğine göre ayarlanır. Çözelti genellikle 30 ila 60 dakika boyunca infüze edilmelidir. Bebeklerde ise 1 ila 2 saatlik bir infüzyonla verilmelidir.

Yetişkinler ve 12 yaş üzeri çocuklar:

Normal böbrek fonksiyonuna sahip (kreatinin klirensi ≥ 50 mL/dak) yetişkinler ve ergenler için önerilen intramüsküler ya da intravenöz doz, günde tek bir doz olarak ya da birkaç eşit doza bölünerek (12 saatte bir 7,5 mg/kg veya her 8 saatte bir 5 mg/kg) uygulanabilen 15 mg/kg/gün'dür.

Toplam günlük doz 1,5 gramı geçmemelidir. Günde bir kere uygulamayı destekleyen yeterli veri mevcut olmadığı için, endokarditi olan hastalarda ve ateşli nötropenik hastalarda doz uygulaması günde iki kere gerçekleştirilmelidir.

4 haftalıktan 12 yaşına kadar olan çocuklar:

Normal böbrek fonksiyonu olan çocuklar için önerilen intramüsküler veya intravenöz (yavaş intravenöz infüzyon) doz 15-20 mg/kg/gün'dür. Bu doz ya tek bir günlük 15-20 mg/kg doz olarak verilir ya da her 12 saatte bir 7,5 mg/kg'lık iki doza bölünür. Endokardit ve ateşli nötroopenik hastalar için, günde bir kez dozlamayı desteklemek için yeterli veri olmadığından bu doz günde iki defada verilmelidir.

Kreatinin klirensi 20 mL/dakika/1,73 m²'den az olan 1 aylıktan büyük çocuklarda günde bir kez / uzatılmış aralıklı doz rejiminden kaçınılmalıdır.

Yenidoğanlar:

10 mg/kg'lık bir başlangıç bolus dozu, daha sonra her 12 saatte bir 7,5 mg/kg (bkz. bölüm 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" ve 5.2 "Farmakokinetik özellikler").

Erken doğmuş bebekler:

Erken doğmuş bebekler için önerilen doz her 12 saatte bir 7,5 mg/kg'dır (bakınız bölüm 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" ve 5.2 "Farmakokinetik özellikler").

Normal tedavi süresi 7-10 gündür. Her iki uygulama yolu için toplam günlük doz 15-20 mg/kg/gün'ü geçmemelidir. 10 günden fazla tedavinin düşünüldüğü şiddetli ve komplike enfeksiyonlarda, amikasin kullanımı yeniden değerlendirilmeli ve tedaviye devam edilirse, böbrek, işitme ve vestibüler fonksiyonların yanı sıra amikasin kan seviyeleri izlenmelidir.

3-5 gün içinde net bir klinik yanıt oluşmazsa, tedavi durdurulmalı ve etken organizmanın antibiyotik duyarlılığı tekrar kontrol edilmelidir. Yanıt vermeme, organizmanın direncine veya cerrahi drenaj gerektiren bir septik odağın varlığına bağlı olabilir.

14 günden daha uzun tedavinin güvenliği belirlenmemiştir.

Endokardit:

Enterococcus faecalis veya alfa streptokokların neden olduğu endokarditte, amikasin sırasıyla ampisilin ve benzil penisilin ile kombine edilmelidir.

Stafilokokların neden olduğu endokardit durumunda, amikasin bir izoksazolil penisilin (Oksasilin, Kloksasilin, Dikloksasilin) ile kombine edilmelidir.

Nötropenik hastalar:

Nötropenik hastaları tedavi ederken, amikasin piperasilin ve tazobaktam ile kombine edilmelidir.

Etiyolojisi bilinmeyen ciddi enfeksiyonlarda, kültür ve direnç raporu beklenirken amikasin bir beta-laktam antibiyotik ile kombine edilmelidir.

Pseudomonas'ın neden olduğu sistemik enfeksiyonlar:

Yetişkin dozu her sekiz saatte bir 500 mg'a çıkarılabilir, ancak günde 1,5 g'ı geçmemeli ya da 10 günden fazla bir süre uygulanmamalıdır. Maksimum toplam günlük doz olan 1,5 g yetişkin dozu aşılmamalıdır.

Pseudomonas aeruginosa'nın neden olduğu sistemik enfeksiyon durumunda, amikasin, *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı etkili bir beta-laktam antibiyotik ile kombine edilebilir.

Hem aerobik hem de anaerobik bakterilerin neden olduğu enfeksiyonları tedavi ederken, amikasin anaerobik bakterilere karşı aktif bir preparat ile birleştirilmelidir.

İdrar yolu enfeksiyonları (psödomonal enfeksiyonlar dışında):

İki eşit bölünmüş dozda 7,5 mg/kg/gün (yetişkinlerde günde iki kez 250 mg'a eşdeğer).

Amikasinin aktivitesi pH'ın artırılması ile yükseldiği için, üriner alkalileştirici bir ajan eş zamanlı olarak uygulanabilir.

Bozulmuş böbrek fonksiyonu

Böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda, amikasin serum konsantrasyonunun düzenli olarak izlenmesi özellikle önemlidir.

Amikasin esas olarak glomerüler filtrasyon ile böbrek tarafından elimine edildiğinden, eliminasyon oranı hastanın böbrek fonksiyonuna bağlıdır ve bu nedenle önerilen günlük doz böbrek fonksiyonuna uyarlanmalıdır. Böbrek fonksiyonu bozulursa ve doz azaltılmazsa ve/veya doz aralıkları uzatılmazsa, birikim nedeniyle kan ve dokularda anormal derecede yüksek ve muhtemelen toksik konsantrasyonlar oluşabilir. Böbrek yetmezliğinin derecesi, serum kreatinin veya kreatinin klirensi ile kontrol edilmelidir.

Aminoglikozitlerin etkisi C_{maks} ile ilişkili olduğundan (bkz. bölüm 5.1), tüm hastalara başlangıçta normal doz (15 mg/kg vücut ağırlığı) verilir.

Hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda, dozlama aralığı çukur değerine dayanır (“Tedavi kontrolü” ne bakınız. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda, yani 48 saat içinde yeterli bir çukur değerine ulaşılmadığında, tekrarlanan doz önerileri için veri yoktur.

Hemodiyaliz

Hemodiyaliz almakta olan hastalarda doz için veriler yetersizdir. Yaygın olarak kullanılan doz, her diyaliz seansından sonra verilen 5 mg/kg vücut ağırlığıdır.

Peritoneal diyaliz

Haftada iki kez periton diyalizi uygulanan hastalara her diyaliz seansından sonra 5 mg/kg dozunda verilir. Gün aşırı periton diyalizi uygulanan hastalara ilk diyaliz seansından sonra 5 mg/kg, sonraki diyaliz seanslarından sonra 2,5 mg/kg verilir.

Günde bir kez / uzatılmış aralıklı dozlama

Böbrek fonksiyonlarının normal olması durumunda günde bir kez dozlamanın uygun olacağı düşünülen böbrek yetmezliği olan hastalara uzun aralıklı dozlama yapılabilir. Başlangıç dozu normal böbrek fonksiyonundakiyle aynı olabilir. Doz aralığı en az 24 saat olmalı ve böbrek yetmezliğinin derecesine ve serum amikasin seviyesi ölçümlerinin sonuçlarına göre uzatılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliğinde, başlangıç dozunun azaltılması gerekebilir. Kreatinin klirensi 20 mL/dakikadan az olan hastalarda günde bir kez veya uzun aralıklı dozlamadan kaçınılmalıdır.

Sabit aralıklarla azaltılmış doz:

Böbrek yetmezliği olan hastalara belirli zaman aralıklarında amikasin verilirse, doz azaltılmalıdır. Bu hastalarda, doğru uygulamayı sağlamak ve aşırı serum konsantrasyonlarını önlemek için serum amikasin konsantrasyonu ölçülmelidir. Serum konsantrasyonunun belirlenmesi mümkün değilse ve hastanın durumu stabil ise, serum kreatinin ve kreatinin klirens oranları, böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesinin ve bunun sonucunda dozdaki azaltmanın en kolay uygulanabilecek göstergeleridir.

Çoklu günlük doz uygulaması

Böbrek fonksiyonu normal olsaydı, sabit aralıklarla birden fazla günlük dozun uygun olduğu düşünülen böbrek yetmezliği olan hastalarda, doz aralığı korunurken doz azaltılmalıdır.

Serum amikasin konsantrasyonları ölçülmeli ve kreatinin klirensi düzenli olarak hesaplanmalıdır. Tedavi, yükleme dozu olarak 7,5 mg/kg’lık normal bir doz uygulanarak

başlatılmalıdır. Bu doz, normal böbrek fonksiyonu olan bir hasta için hesaplanacak olan normalde önerilen doz ile aynıdır. Başlangıçtan 12 saat sonra uygulanacak idame dozlarını belirlemek için, yükleme dozu hastanın kreatinin klirens oranındaki azalma ile orantılı olarak azaltılmalıdır:

$$\text{Her 12 saatte bir idame dozu} = \frac{\text{mL/dakika cinsinden bulunan CrCl} \times \text{mg cinsinden başlangıç dozu}}{\text{mL/dakika cinsinden normal CrCl}}$$

(CrCl = kreatinin klirens hızı)

İntraperitoneal kullanım

Amikasin yerleşik peritonit için eksplorasyon sonrası veya ameliyat sırasında dışkı bulaşmasına bağlı periton kontaminasyonundan sonra, anestezi sonrası iyileşmeden sonra %0,25 (2,5 mg/mL) konsantrasyonlarda irigasyon için kullanılabilir. Yetişkinlerde instilasyonla uygulama istenirse, 500 mg'lık tek bir doz 20 mL steril distile su içinde seyreltilir ve cerrahi kapama sırasında yaraya dikilmiş bir polietilen kateter yoluyla damlatılabilir. Mümkünse, hasta anestezi ve kas gevşetici ilaçların etkilerinden tamamen kurtulana kadar instilasyon ertelenmelidir.

Monitorizasyon

Böbrek fonksiyon durumu, serum kreatinin konsantrasyonunun ölçülmesi veya tercihen kreatinin klirensinin hesaplanmasıyla değerlendirilmelidir. Kan üre azotu (BUN) bu amaç için çok daha az güvenilirdir. Böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi tedavinin başlangıcında yapılmalı ve tedavi sırasında düzenli aralıklarla yeniden değerlendirilmelidir.

Serumdaki amikasin konsantrasyonları, parenteral amikasin alan tüm hastalarda ve obezitede ölçülmelidir. Yaşlılarda ve kistik fibrozda yüksek dozlar veriliyorsa ölçülmelidir. Yeterli ancak aşırı olmayan serum seviyelerini sağlamak için hem tepe hem de çukur serum konsantrasyonları tedavi sırasında aralıklı olarak ölçülmelidir. Günlük dozunu birden fazla defada alan hastalarda 35 µg/mL'nin üzerinde tepe konsantrasyonu (enjeksiyondan 30-90 dakika sonra) ve 10 µg/mL'nin üzerinde çukur konsantrasyonları (bir sonraki dozdan hemen önce) olmasından kaçınılmalıdır.

Günde bir kez (veya uzun aralıklı) doz alan hastalarda, doz öncesi "çukur" konsantrasyon 5mcg/mL'den az olmalıdır. Uygulamadan yaklaşık 60 dakika sonra tepe konsantrasyonlar 35 mcg/mL'yi aşabilir.

Doz öncesi çukur konsantrasyon yüksekse, dozlar arasındaki aralık arttırılmalıdır. Doz sonrası tepe konsantrasyon yüksekse, doz azaltılmalıdır.

İşitsel ve vestibüler fonksiyon da tedavi sırasında, özellikle daha uzun tedavi süresi (7-10 günden fazla) düşünülürse izlenmelidir.

Tedavi Kontrolü

Terapötik, ancak aşırı yüksek olmayan seviyeleri sağlamak için serum amikasin konsantrasyonları izlenmelidir. Serum örneklerinin tedavinin ikinci gününde ve daha sonra tedavi sırasında haftada 2-3 kez düzenli olarak alınması önerilir. Çukur değerleri (bir sonraki dozlama seansından hemen önce) 10 mikrogram/mL'yi geçmemelidir. Çukur değerindeki ilerleyici artış devam eden bir birikimi ortaya çıkarır, bu durumda dozlama aralığının uzatılması gerekir.

Diğer aminoglikozidler gibi amikasin de potansiyel olarak nefrotoksik ve ototoksiktir.

Amikasin tedavisi sırasında böbrek, işitme ve denge fonksiyonları mümkünse düzenli olarak kontrol edilmelidir. Dozaj önerilerine uymak ve hastanın hidrasyonunun iyi olmasının sağlamak son derece önemlidir.

Uygulama şekli

Intramusküler kullanım veya seyreltme sonrası intravenöz kullanım.

İntravenöz kullanım için çözelti, istenen dozun 100 mL veya 200 mL %0,9 sodyum klorür veya %5 dekstroze gibi steril bir çözeltiye veya başka herhangi bir uyumlu çözeltiye eklenmesiyle hazırlanır. Çözelti, yetişkinlere 30 ila 60 dakikalık bir süre boyunca uygulanır.

Pediyatrik hastalarda, kullanılan seyreltici miktarı, hasta tarafından tolere edilen amikasin miktarına bağlı olacaktır. Çözelti normalde 30 ila 60 dakikalık bir süre boyunca infüze edilmelidir. Bebeklere 1 ila 2 saatlik bir infüzyonla uygulanmalıdır.

Amikasin diğer ilaçlarla karıştırılmamalı, ancak önerilen doz ve uygulama yoluna göre ayrı ayrı uygulanmalıdır.

Amikasin seyreltilmesi için bölüm 6.6'ya bakınız.

Diğer uygulama yolları

Amikasin %0,25 (2,5 mg/mL) konsantrasyonlarda, apse boşluklarında, plevral boşlukta, peritonda ve serebral ventriküllerde irigasyon çözeltisi olarak etkili bir şekilde kullanılabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Ürünün bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Bilinen çapraz duyarlılıklar nedeniyle, önceki aşırı duyarlılık reaksiyonları veya herhangi bir aminoglikozit ile ciddi toksik reaksiyonlar, diğer aminoglikozitlerin kullanımı için bir kontrendikasyon olabilir.
- Sülfite içeriği nedeniyle, sülfite aşırı duyarlılığı olan astımlılarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Alerjik reaksiyonlar

Amikasin, anafilaktik semptomlar ve hayatı tehdit eden bronşiyal spazmlar (bronkospazm) dahil olmak üzere duyarlı bireylerde ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilen sodyum metabisülfite içerir. Sülfite duyarlılığı genellikle nadirdir ve astımlı olmayanlara göre astımlılarda daha sık görülür.

Mevcut böbrek yetmezliği olan veya mevcut işitsel veya vestibüler hasarı olan hastalara dikkat edilmelidir. Parenteral aminoglikozitlerle tedavi edilen hastalar, tedavi ile ilişkili potansiyel ototoksisite ve nefrotoksisite nedeniyle yakın klinik gözlem altında olmalıdır. 14 günden daha uzun süre tedavinin güvenliği belirlenmemiştir.

Nörotoksisite / Ototoksisite

Aminoglikozitlerle tedavi edilen hastalarda vestibüler ve/veya bilateral işitsel ototoksisite olarak ortaya çıkan nörotoksisite ortaya çıkabilir. Aminoglikozit kaynaklı ototoksisite riski, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda veya sağlıklı hastalarda bile tedavi süresinin 5-7 günden fazla uzadığı hastalarda daha fazladır. Genellikle ilk önce yüksek frekanslarda sağırılık ortaya çıkar ve yalnızca odyometrik testlerle tespit edilebilir.

Baş dönmesi ortaya çıkabilir ve vestibüler hasarın kanıtı olabilir. Diğer nörotoksisite belirtileri arasında uyuşma, ciltte karıncalanma, kas seğirmesi ve kasılmalar yer alabilir. Koklear veya vestibüler hasar gelişen hastaların, tedavi sırasında onları sekizinci kraniyal sinir hasarı konusunda uyaran semptomları olmayabilir. İlacın kesilmesinden sonra tamamen veya kısmen geri dönüşümsüz bilateral sağırılık veya kısıtlayıcı vertigo ortaya çıkabilir.

Aminoglikozit kaynaklı ototoksisite genellikle geri döndürülemez.

Mitokondriyal DNA mutasyonları (özellikle 12S rRNA genindeki nükleotid 1555 Ato G substitüsyonu) olan hastalarda, tedavi sırasında aminoglikozit serum seviyeleri önerilen aralıkta olsa bile ototoksisite riski artar. Bu tür hastalarda alternatif tedavi seçenekleri düşünülmelidir.

Ailesinde ilgili mutasyonlar veya aminoglikozit kaynaklı sağırılık öyküsü olan hastalarda, uygulamadan önce alternatif tedaviler veya genetik testler düşünülmelidir.

Nöromüsküler toksisite

Aminoglikozitlerin parenteral enjeksiyonu, topikal instilasyon (ortopedik yıkama ve abdominal lavaj veya lokal ampiyem tedavisi gibi) ve oral uygulamasından sonra nöromüsküler blokaj ve solunum felci bildirilmiştir.

Uygulama yolundan bağımsız olarak aminoglikozitleri uygularken solunum felci riski, özellikle anestezi veya nöromüsküler bloker alan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. bölüm 4.5 “Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri”). Nöromüsküler blokaj meydana gelirse, kalsiyum tuzları solunum felcini hafifletebilir, ancak mekanik ventilasyon gerekli olabilir.

Hayvan çalışmalarında, yüksek dozda amikasin uygulandıktan sonra nöromüsküler blokaj ve kas felci bildirilmiştir.

Aminoglikozitler, myastenia gravis veya parkinsonizm gibi kas bozuklukları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır, çünkü bu ilaçlar nöromüsküler kavşak üzerindeki potansiyel kürar benzeri etkileri nedeniyle kas zayıflığını şiddetlendirebilir.

Böbrek toksisitesi:

Aminoglikozitler potansiyel olarak nefrotoksiktir. Renal toksisite, elde edilen zirve plazma düzeylerinden (C_{maks}) bağımsız olarak ortaya çıkar.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve yüksek doz veya uzun süreli tedavi alan hastalarda nefrotoksisite riski artar.

Hastalarda amikasin tedavisi sırasında yeterli hidrasyon sağlanmalı ve tedaviye başlamadan önce ve tedavi süresince günlük olarak böbrek fonksiyonları olağan yöntemlerle

değerlendirilmelidir.

İdrar tahlillerinde silindir, lökosit, eritrosit ve albüminüri görülmesi, azalmış kreatinin klirensi, azalmış idrar özgül ağırlığı, artmış BUN, serum kreatinin veya oligüri gibi böbrek fonksiyon bozukluğu kanıtı ortaya çıkarsa, dozajın azaltılması gerekir. Azotemi artarsa veya idrar çıkışında ilerleyici bir azalma meydana gelirse tedavi durdurulmalıdır.

Yaşlı hastalarda BUN (kan üre azotu) veya serum kreatinin gibi rutin tarama testlerinde görülmeyebilecek şekilde böbrek fonksiyonlarında azalma olabilir. Kreatinin klirensi tayini daha fazla yardımcı olabilir. Aminoglikozitlerle tedavi sırasında yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonunun izlenmesi özellikle önemlidir.

Böbrek fonksiyonu ve sekizinci kraniyal sinirin işlevi, özellikle tedavinin başlangıcında bilinen veya şüphelenilen böbrek yetmezliği olan hastalarda ve ayrıca böbrek fonksiyonu başlangıçta normal olan ancak tedavi sırasında böbrek yetmezliği belirtileri gelişen hastalarda yakından izlenmelidir.

Yeterli seviyeleri sağlamak ve potansiyel toksik seviyelerden kaçınmak için serum amikasin konsantrasyonları izlenmelidir (mümkün olduğunda). İdrar, azalmış yoğunluk, artan protein atılımı ve hücrelerin veya silindirlerin varlığı açısından incelenmelidir. BUN (kan üre azotu), serum kreatinin veya kreatinin klirensi periyodik olarak ölçülmelidir. Özellikle yüksek riskli hastalarda odyogramlar tekrarları (mümkünse) yapılmalıdır. Ototoksisite (baş dönmesi, kulak çınlaması, kulak çınlaması ve işitme kaybı) veya nefrotoksisite kanıtları görülürse, ilaç kesilmeli ya da dozu ayarlanmalıdır.

Diğer nörotoksik veya nefrotoksik ürünlerin, özellikle bazitrasin, sisplatin, amfoterisin B, sefaloridin, paromomisin, viomisin, polimiksin B, kolistin, vankomisin veya diğer aminoglikozitlerin eşzamanlı ve/veya sıralı sistemik, oral veya topikal kullanımından kaçınılmalıdır. Toksisite riskini artırabilecek diğer faktörler ileri yaş ve dehidrasyondur.

Aminoglikozitlerin inaktivasyonu sadece ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda klinik olarak anlamlıdır. Analiz için toplanan vücut sıvısı örneklerinde inaktivasyon devam edebilir ve bu da yanlış aminoglikozit düzey okumalarına neden olabilir. Bu tür numuneler uygun şekilde ele alınmalıdır (hemen analiz edilmeli, dondurulmalı veya beta-laktamaz ile muamele edilmelidir).

Clostridium difficile'nin neden olduğu diyare/psödomembranöz kolit oluşur. Bu nedenle ishalli

hastalar yakından izlenmelidir.

Diğer

Aminoglikozitler, mesane dışındaki cerrahi prosedürlerde topikal olarak uygulandıklarında hızlı ve neredeyse tamamen emilirler. Hem küçük hem de büyük cerrahi alanların bir aminoglikozit preparatı ile irige edilmesinden sonra geri dönüşümsüz sağırılık, böbrek yetmezliği ve nöromusküler blokaja bağlı ölüm bildirilmiştir.

Uzun süreli antibiyotik kullanımı bazen dirençli patojenlerin aşırı büyümesine neden olabilir. Hasta bu konuda sürekli izlenmelidir. Tedavi sırasında bir süper enfeksiyon meydana gelirse, uygun önlemler alınmalıdır.

Amikasinin intravitreal uygulamasını (göze enjeksiyon) takiben bazen kalıcı görme kaybına yol açan makula enfarktüsü bildirilmiştir.

Bu ürün her bir ampulünde 13 mg sodyum metabisülfite içerir. Nadir olarak şiddetli alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) ve bronkospazma neden olabilir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani sodyum içermediği kabul edilebilir.

Pediyatrik kullanım

Aminoglikozitler, bu hastaların renal immatüritesi ve sonuçta bu ilaçların serum yarılanma ömründe ortaya çıkan uzama nedeniyle prematüre ve yenidoğan bebeklerde dikkatle kullanılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer nörotoksik, ototoksik veya nefrotoksik ajanların, özellikle bazitrasin, sisplatin, amfoterisin B, siklosporin, takrolimus, sefaloridin, paromomisin, viomisin, polimiksin B, kolistimetat / kolistin, vankomisin veya diğer aminoglikozitlerin eşzamanlı veya tekrarlanan kullanımından, ilave etki riski nedeniyle sistemik veya lokal uygulamadan kaçınılmalıdır.

Aminoglikozit antibiyotiklerin ve sefalosporinlerin eşzamanlı parenteral uygulamasını takiben artmış nefrotoksisite bildirilmiştir. Bir sefalosporin ile eşzamanlı tedavi, yanlış yüksek kreatininin serum seviyesi tayinlerine de neden olabilir.

Amikasin hızlı etkili diüretik ilaçlarla birlikte kullanıldığında, özellikle de diüretik intravenöz olarak uygulandığında, ototoksisite riski artmaktadır. Diüretikler, serum ve dokudaki antibiyotik konsantrasyonlarını değiştirerek aminoglikozit toksisitesini artırabilir. Bu tür ajanlar arasında furosemid ve kendisi de ototoksik bir ajan olan etakrinik asit bulunur. Geri dönüşü olmayan sağırılık ortaya çıkabilir.

Penisilin tipi ilaçların eş zamanlı kullanımı ile aminoglikozitlerin aktivitesinde bir azalma meydana gelebilir.

Aminoglikozitler bifosfonatlarla uygulandığında hipokalsemi riski artar.

Aminoglikozitler platin bileşikleriyle uygulandığında nefrotoksisite ve muhtemelen ototoksisite riski artar.

Eşzamanlı olarak uygulanan tiamin (B₁ vitamini), amikasin sülfat formülasyonunun reaktif sodyum metabisülfid bileşeni tarafından yok edilebilir.

Anestezik veya kas gevşetici ilaçlar (d-tubokurarin, süksinilkolin, dekametonyum, atrakuryum, roküronyum, veküronyum gibi) alan hastalarda veya masif sitrat-antikoagüle kan transfüzyonu alan hastalarda nöromusküler blokaj ve buna bağlı solunum depresyonu oluşabilir.

Bazı antibiyotikler, nadir durumlarda, bağırsaktaki steroid konjugatlarının bakteriyel hidrolizine ve dolayısıyla konjuge olmayan steroidin yeniden emilmesine müdahale ederek oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltabilir.

Böylece, aktif steroidin plazma seviyeleri azalacaktır. Bu olağandışı etkileşim, steroid konjugatlarının biliyer atılımı yüksek olan kadınlarda ortaya çıkacaktır. Bu etkileşim amikasin için bildirilmemiştir.

İndometazin yenidoğanlarda amikasinin plazma konsantrasyonunu artırabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü/Kontrasepsiyon

Amikasin gebelik sırasında kullanılırsa ya da bu ilacı kullanırken hasta gebe kalırsa, hasta fetusta meydana gelebilecek potansiyel hasar konusunda uyarılmalıdır.

Gebelik dönemi

Aminoglikozitlerin gebelik sırasında kullanımına ilişkin sınırlı düzeyde veri mevcuttur. Aminoglikozitler fetusa zarar verebilir. Aminoglikozitler plasentayı geçebildiğinden, anneleri gebelik sırasında streptomisin kullanan çocuklarda total, geri dönüşümsüz, iki taraflı konjenital sağırlık vakaları bildirilmiştir. Diğer aminoglikozitlerle tedavi edilen gebe kadınlarda fetus ya da yenidoğan üzerinde advers etkiler bildirilmemiş olsa da hasar görme potansiyeli mevcuttur.

Amikasin hamile kadınlarda ve yenidoğanlarda yalnızca kesin olarak endike olduğu durumlarda ve tıbbi gözetim altında kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Hamilelik sırasında amikasin kullanılırsa veya hasta bu ilaçla tedavi sırasında hamile kalırsa, hasta fetüs için olası riskler konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Amikasinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirmeye mi yoksa tedaviye mi son verilmesi gerektiği konusunda bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Farelerde ve sıçanlarda üreme toksisitesi çalışmalarında, fertilite üzerinde herhangi bir etki veya fetal toksisite bildirilmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç kullanma yeteneği ve makine kullanımı ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, bazı yan etkilerin ortaya çıkması (bkz. bölüm 4.8) araç ve makine kullanma yeteneğini bozabilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Tüm aminoglikozidler ototoksosite, renal toksisite ve nöromusküler blokajı indükleyebilir.

Bu toksisitelerin riski, böbrek fonksiyon bozukluğu olan, önerilen dozdan daha fazla alan, uzun süreli tedavi alan hastalarda ve diğer ototoksik veya nefrotoksik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda daha fazladır (bkz. bölüm 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

AMİKAVER kullanımına ilişkin istenmeyen etkiler için aşağıdaki terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır: Çok yaygın (≥ 10); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$

ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$); çok seyrek ($<1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan : Süper enfeksiyon ya da dirençli bakteri veya maya ile kolonizasyon*

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek : Anemi, eozinofili, granülositopeni, lökopeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor : Anafilaktik yanıt (anafilaktik reaksiyon, anafilaktik şok ve anafilaktoid reaksiyon), aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek : Hipomagnezemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın : Baş dönmesi

Seyrek: Tremor*, parestezi*, başağrısı, denge bozuklukları

Bilinmiyor : Akut musküler paralizi*

Göz hastalıkları

Seyrek: Körlük**, retina enfarktüsü**

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Bulantılı vestibüler bozukluklar

Seyrek : Kulak çınlaması*, işitme kaybı*

Bilinmiyor : Sağırılık*, nörosensoryel sağırılık*

Kardiyak hastalıklar

Seyrek : Hipotansiyon, tromboflebit

Vasküler hastalıklar

Seyrek : Hipotoni, taşikardi, miyokardit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor : Apne, bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Kusma, bulantı

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın olmayan : Plazmada karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme (SGOT, SGPT, LDH, alkalen fosfataz ve bilirubin)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan : Döküntü

Seyrek : Kaşıntı; ürtiker

Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları

Seyrek : Artralji, adale kasılmaları*

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın : Proteinüri, üre düzeylerinde artış

Seyrek : Oligüri*, serum kreatin düzeylerinde artış*, albüminüri*, idrarda eritrosit ve lökosit görülmesi*

Bilinmiyor : Akut böbrek yetmezliği, toksik nefropati, idrarda hücre görülmesi*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Seyrek : Ateş

Bilinmiyor: Enjeksiyon bölgesinde ağrı

* Bkz. bölüm 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri"

** Amikasin intravitreal kullanım için formüle edilmemiştir. Amikasinin intravitreal uygulanmasından (göze enjeksiyon) sonra körlük ve retina enfarktüsü bildirilmiştir.

Seçili istenmeyen etkilerin tanımı

Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil olmak üzere deri ve mukozal reaksiyon vakaları bildirilmiştir, ancak belirsiz bir bağlantı vardır.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Nefrotoksisite, tübül epitelinin atılımının artması, silindirüri, β 2-mikroglobulin atılımında artış, idrar yoluyla enzim atılımı (örn. alanin aminopeptidaz, glutamin transferaz, β -galaktosidaz, N-asetil-glukozaminidaz), azotemi, idrar ozmolaritesinde azalma, kan üre azotu ve serum kreatinininde artış, kreatinin klirensinde azalma ile kendini gösterir. Küçük tahrişlerde (albümin, eritrositler, lökositler veya idrarda silindirler) sıvı alımı arttırılmalıdır. İlacın kesilmesinden sonra, böbrek yetmezliği genellikle geri dönüşümlüdür.

Tüm aminoglikozidlerde olduğu gibi, amikasinin ruhsatlandırılmasını takiben nefrotoksisite ve akut böbrek yetmezliğini bildiren raporlar vardır.

Kulak ve labirent bozuklukları

Tedavi edilen hastaların yaklaşık %0,5-5'inde 8. kraniyal siniri tutan ototoksik reaksiyonlar görülür. Bu reaksiyonlar vestibüler veya koklear fonksiyonu içerebilir (bkz. bölüm 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

Amikasin ile tedavi edilirken koklear hasara özel dikkat gösterilmelidir. Bunlar kulak çınlaması, kulaklarda basınç ve akustik algıların başlangıçta sadece konuşma aralığının üzerindeki yüksek frekans aralığında (> 4000 Hertz) odyometrik olarak tespit edilebilir azalması olarak kendini gösterir. Ancak aminoglikozidin kesilmesine rağmen işitme kaybı, tam, geri dönüşü olmayan sağırılığa dönüşebilir. Vestibüler bozukluklar baş dönmesi, bulantı ve kusma gibi ilk semptomlarla kendini gösterir. Klinik muayenede genellikle bir nistagmus tespit edilir. İşitme veya denge bozukluklarının ilk belirtisinde, amikasin tedavisi kesilmelidir.

Sinir sistemi bozukluğu

Nöromüsküler blokajlar:

Aminoglikozitleri kullanırken spesifik riskler çok nadirdir. Solunum durmasına yol açabilen nöromüsküler blokaj oluşumu, özellikle intraplevral veya intraperitoneal uygulama ile ortaya çıkabilir. Aminoglikozitlerin nöromüsküler bloke edici özellikleri, soluma, narkotikler veya kas gevşeticiler veya kürar benzeri ilaçlar ile arttırılır. Özellikle myastenia gravis hastaları risk altındadır. Solunum felci suni solunum gerektirir. Ek olarak, potasyum tuzlarının uygulanması bir karşı önlem olarak düşünülebilir.

Bağıışıklık sistemi bozuklukları

Sülfite içeriği nedeniyle özellikle bronşiyal astımda, bireysel vakalarda kusma, ishal, hırıltılı solunum, akut astım krizi, bilinç bozukluğu veya şok olarak ortaya çıkabilen aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açabilir. Bu reaksiyonlar bireysel olarak büyük ölçüde değişebilir ve

yaşamı tehdit eden durumlara yol açabilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda, nefrotoksik, ototoksik ve nörotoksik (nöromusküler blokaj) reaksiyonlar için önemli bir risk vardır. Solunumsal nöromusküler blokaj, kalsiyumun iyonize formda kalsiyum (örneğin %10-20 çözelti içinde glukonat veya laktobiyonat olarak) uygulanması da dahil olmak üzere derhal tedavi edilmelidir (bkz. bölüm 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri"). Doz aşımı veya toksik reaksiyon durumlarında, amikasin peritoneal diyalizle ya da hemodiyaliz ile kandan uzaklaştırılabilir. Sürekli arteriyo-venöz hemofiltrasyon da amikasinin düzeylerinde azalmaya yol açar. Yenidoğanlarda değişim transfüzyonu düşünülebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antiinfektifler, aminoglikozid antibakteriyeller

ATC Kodu: J01GB06

Amikasin, bakterinin protein sentezini durdurarak çalışan kanamisinin türevi yarı sentetik aminoglikozit bir antibiyotiktir. Bakterisidal bir etkisi vardır.

Etki mekanizması

Amikasinin etki mekanizması, rRNA ile etkileşim ve ardından translasyonun inhibisyonu ile bakteriyel ribozom üzerindeki protein biyosentezinin bozulmasından kaynaklanır.

Bu bakterisidal bir etkiye neden olur.

Farmakokinetik ve farmakodinamik arasındaki ilişki

Etkinlik, esas olarak patojenin maksimum serum konsantrasyonu (C_{maks}) ve minimum inhibitör

konsantrasyonu (MIK) oranına bağlıdır.

Direnç mekanizmaları

Amikasin direnç, aşağıdaki mekanizmalara bağlı olabilir:

- Enzimatik inaktivasyon: Aminoglikozit moleküllerinin enzimatik modifikasyonu, direncin en yaygın mekanizmasıdır. Bundan asetiltransferazlar, fosfotransferazlar veya nükleotidiltransferazlar sorumludur ve bunların çoğu plazmid kodludur. Amikasin, aminoglikozit inaktive edici enzimlere karşı oldukça karardır. Bu nedenle gentamisin ve diğr aminoglikozidlere dirençli olan bakterileri inhibe edebilir.
- Azaltılmış penetrasyon ve aktif dışa akış: Bu direnç mekanizmaları esas olarak *Pseudomonas aeruginosa* 'da bulunur.
- Hedef yapının değışmesi: Ribozomlardaki değışiklikler direncin nedenidir.

Amikasinin diğr aminoglikozit antibiyotiklerle kısmi çapraz direnci vardır.

Eşik değrler

Amikasin testi, olağan seri seyreltme kullanılarak gerçekleştirilir. Hassas ve dirençli patojenler için aşağıdaki minimum inhibitör konsantrasyonlar belirlenmiştir:

Amikasin için EUCAST Klinik MIK Kesme Noktaları (EUCAST Klinik Kesme Noktası tablosu sürüm 13.0, 01-01-2023 tarihinden itibaren geçerlidir).

Patojen	Türle ilgili kırılma noktaları, mg/L amikasin (Duyarlı ≤ / Dirençli >)
Enterobakteriler (sistemik enfeksiyonlar)	8/8 ¹
Enterobakteriler (idrar yolu kaynaklı enfeksiyonlar)	8/8
<i>Pseudomonas</i> türleri (sistemik enfeksiyonlar)	16/16 ¹
<i>Pseudomonas</i> türleri (idrar yolu kaynaklı enfeksiyonlar)	16/16
<i>Acinetobacter</i> türleri (sistemik enfeksiyonlar)	8/8 ¹
<i>Acinetobacter</i> türleri (idrar yolu kaynaklı enfeksiyonlar)	8/8

enfeksiyonlar)	
<i>Staphylococcus</i> türleri (<i>S. aureus</i>)	16/16 ¹
<i>Staphylococcus</i> türleri (koagülaz-negatif stafilokoklar)	16/16
<i>Enterococcus</i> türleri	Not 2 / Not 2
Viridans grubu streptokoklar	Not 2 / Not 2
<i>Haemophilus influenzae</i>	YK / YK
<i>Morexella catarrhalis</i>	YK / YK
Farmakokinetik-farmakodinamikle ilişkili (türden bağımsız) kırılma noktaları	1 / 1

1 Sistemik enfeksiyonlar için, aminoglikozidler diğer aktif tedavi ile kombinasyon halinde kullanılmalıdır. Bu durumda, parantez içindeki değer, yabanıl (wild) tip organizmalar ile edinilmiş direnç mekanizmalarına sahip organizmaları ayırt etmek için kullanılabilir.

Not2 İzolatın penisilin veya glikopeptide duyarlı olması durumunda penisilinler veya glikopeptidlerle sinerji beklenebilir.

YK Yetersiz kanıt

Bireysel türlerin edinilmiş direncinin prevalansı, yere ve zamana göre değişebilir. Bu nedenle, özellikle ciddi enfeksiyonların yeterli tedavisi için direnç durumu hakkında yerel bilgi gereklidir. Lokal direnç durumu nedeniyle amikasinin etkililiği şüpheli ise, uzman danışmanlığına başvurulmalıdır. Özellikle ciddi enfeksiyonlar veya tedavi başarısızlıkları durumunda, patojenin tespiti ve amikaseine duyarlılığı ile mikrobiyolojik bir tanı aranmalıdır.

Duyarlı Türler

Aerop gram-pozitif mikroorganizmalar

Staphylococcus aureus

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Aerop gram-negatif mikroorganizmalar

Koagülaz negatif stafilokoklar

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Providencia

Pseudomonas aeruginosa ¹

Salmonella enterica (enteritis salmonella)

Serratia liquefaciens °

Serratia marcescens

Shigella türleri

Kazanılmış direncin problem olabileceği türler

Anaerob gram-pozitif mikroorganizmalar

Staphylococcus epidermis

Anaerob gram-negatif mikroorganizmalar

Acinetobacter baumannii

Doğal dirençli türler

Aerob gram-pozitif mikroorganizmalar

Enterococcus türleri

Streptococcus türleri

Pneumococcus

Aerob gram-negatif mikroorganizmalar

Burkholderia cepacia

Stenotrophomonas maltophilia

Meningococcus

Anaerop mikroorganizmalar

Bacteroides türleri

Prevotella türleri

Clostridium difficile

Legionella

Diğer mikroorganizmalar

Chlamydia türleri

Chlamydophila türleri

Mycoplasma türleri

Urea plasma urealyticum

o Tablolar yayınlandığında en son veri bulunmuyordu. Duyarlılık düzeyi birincil literatür, standart çalışmalar ve tedavi önerileri dikkate alınarak varsayılmıştır.

1 Belirli hasta gruplarındaki izolatlar için, örneğin kistik fibrozisli hastalar için, direnç oranı $\geq 10\%$ ’dır.

Direnç *Pseudomonas aeruginosa*’da %1 ila %10 oranında oluşur ve koagülaz negatif stafilokoklarda sık görülür ($>10\%$).

Bir beta-laktam antibiyotik ile kombinasyon halinde, streptokok ve enterokoklar dahil olmak üzere çoğu bakteriye karşı sinerjik bir etki elde edilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Amikasin intramusküler enjeksiyonu takiben hızla emilir. İntramusküler olarak 250 mg ve 500 mg’lık dozların uygulanmasından 1 saat sonra sırasıyla yaklaşık 12 mikrogram/mL ve 21 mikrogram/mL’lik pik serum düzeylerine ulaşılır. Enjeksiyondan 10 saat sonra gözlenen düzeyler sırasıyla 0,3 mikrogram/mL ve 2,1 mikrogram/mL’dir.

Otuz dakika boyunca 500 mg (7,5 mg/kg) intravenöz infüzyonunda, infüzyondan hemen sonra ortalama 38 mikrogram/mL maksimum serum konsantrasyonu ve infüzyonun bitiminden 30 dakika sonra 24 mikrogram/mL’lik bir konsantrasyon elde edilir. 15 mg/kg infüzyon durumunda, karşılık gelen konsantrasyonlar sırasıyla 77 mikrogram/mL ve 47

mikrogram/mL'dir.

Dağılım:

Amikasinin plazma proteinlerine bağlanması düşüktür ve %0 ila %11 arasında değişir. Dağılım hacmi bir yetişkinde yaklaşık 24 litre veya vücut ağırlığının yaklaşık %28'idir. Amikasin, parenteral uygulamadan sonra hızla farklı dokulara dağılır. Sağlam meninkslerde amikasin küçük miktarlarda beyin omurilik sıvısına geçerken, menenjitte kan-BOS bariyerini daha kolay geçer. Tekrarlanan dozlar ile birikim yoktur.

Biyotransformasyon:

Amikasin metabolize edilmez ve hemen hemen sadece glomerüler filtrasyon ile aktif formda atılır. Normal böbrek fonksiyonunda, yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir.

Birden fazla günlük dozla yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, normal çocuklarda beyin omurilik sıvısı seviyelerinin serum konsantrasyonunun yaklaşık %10-20'si olduğunu ve menenjitte %50'ye kadar çıkabileceğini göstermektedir.

Eliminasyon:

Amikasin hemen hemen sadece glomerüler filtrasyon ile aktif formda atılır. Belirli bir dozun %92'si 8 saat içinde idrarda değişmeden atılır ve %98'i 24 saat içinde idrarla atılır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda, atılım önemli ölçüde gecikir.

İntramusküler ve intravenöz uygulama

Yenidoğanlarda ve özellikle de prematüre bebeklerde, amikasinin renal eliminasyonu azalmaktadır.

Çocuklarda deneyimler

Günlük olarak yapılan doz çalışmalarından elde edilen veriler, normal çocuklarda BOS seviyelerinin serum konsantrasyonlarının yaklaşık %10 ila 20'si olduğunu ve menenjitte %50'ye ulaşabileceğini göstermektedir.

Yenidoğanlarda ve özellikle de prematüre bebeklerde, amikasinin renal eliminasyonu azalmaktadır.

Yenidoğanlarda (1-6 günlük) yapılan bir çalışmada, çocuklar doğum ağırlığına göre gruplandırıldı (<2000 g, 2000-3000 g ve >3000 g). Amikasin intramusküler ve/veya intravenöz olarak 7,5 mg/kg'lık bir dozda verildi. 3000 g'ın üzerindeki neonatal klirens 0,84 mL/dak/kg

ve terminal yarılanma ömrü yaklaşık 7 saat olarak bulunmuştur. Bu grupta, başlangıç dağılım hacmi 0,3 mL/kg ve kararlı durumda dağılım hacmi 0,5 mL/kg idi. Düşük doğum ağırlığı gruplarında, klirens/kg daha düşüktü ve yarılanma ömrü daha uzundu. Belirtilen tüm gruplarda her 12 saatte bir tekrarlanan dozlamayla, 5 gün sonra birikim göstermedi.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Amikasinin kanserojen veya mutajenik potansiyeli değerlendirmek için uzun süreli bir çalışma yapılmamıştır.

Sıçanlarda yapılan çalışmalar, insanlar için önerilen dozun 10 katına kadar günlük dozların erkek ve kadın doğurganlığı üzerinde herhangi bir olumsuz etkiye neden olmadığını göstermiştir.

Laboratuvar hayvanlarında yüksek dozlardan sonra nöromüsküler blokaj görülmüştür (bkz. bölüm 4.4).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum metabisülfid (E223)

Sodyum sitrat dihidrat

Enjeksiyonluk su

Sülfürik asit (pH ayarı için)

6.2. Geçimsizlikler

Amikasin gibi aminoglikozidler diğer ilaçlarla birlikte uygulanmamalı, ayrı olarak uygulanmalıdır. Aminoglikozidler ve penisilinler, antibakteriyel aktivite kaybı ile *in vitro* olarak birbirlerini etkisiz hale getirebilir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

Tek kullanımlıktır. Kalan miktarlar atılmalıdır.

Seyreltmeden sonra:

25 °C'de 36 saat, -15 °C'de 30 gün ve 4 °C'de 60 gün boyunca kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında, ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanım sırasındaki saklama süreleri ve kullanımdan önceki koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ve kontrollü ve doğrulanmış aseptik koşullarda seyreltme gerçekleşmedikçe, normalde 2 °C ila 8 °C arasında 24 saatten uzun olmayacaktır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Özel bir saklama koşulu bulunmamaktadır.

15-30 °C arasında saklanmalıdır. Ampul dondurulmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

2 mL'lik renksiz cam ampul (hidrolitik sınıf, tip I)

2 mL'lik ampuller 1, 50 veya 100 ampul içeren kutularda sunulmaktadır.

6.6. Tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

OSEL İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Akbaba Mah. Maraş Cad. No:52

Beykoz/İSTANBUL

Tel: (0216) 320 45 50

Faks: (0216) 320 45 56

8. RUHSAT NUMARASI

192/3

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.06.1999

Ruhsat yenileme tarihi: --

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ