

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RYOFEL 1000 mg/4 ml I.M./I.V. Enjeksiyonluk Çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 4 ml'lik flakon, 1000 mg amikasine eşdeğer 1334,972 mg amikasin sülfat içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum sitrat 100,40 mg

Sodyum metabisülfid 24,070 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnsanlara enjeksiyon yoluyla uygulanan çözelti.

Berrak, renksiz çözelti, pratik olarak partikülsüz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Amikasin sülfat, *Pseudomonas* türleri, *Escherichia coli*, indol-pozitif ve indol-negatif *Proteus* türleri, *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* türleri, *Salmonella*, *Shigella*, *Minea-Herellae*, *Citrobacter freundii* ve *Providencia* türlerini de kapsayan geniş bir gram-negatif organizma spektrumuna karşı etkili, aminoglikozid grubu bir antibiyotiktir.

Bu gram-negatif organizmaların gentamisin ve tobramisine karşı dirençli birçok suşu amikasine *in vitro* olarak duyarlılık gösterebilir. Amikasine karşı duyarlı başlıca gram-pozitif organizma, metilisine karşı dirençli suşlar da dahil olmak üzere, *Staphylococcus aureus*'tur. Amikasin, bazı *Streptococcus pyogenes*, *Enterococci* ve *Diplococcus pneumoniae* suşları da dahil, diğer gram-pozitif organizmalara karşı belirli bir düzeyde aktiviteye sahiptir.

RYOFEL, duyarlı gram-negatif bakteri suşlarına bağlı ciddi enfeksiyonların kısa süreli tedavisinde endikedir. Ayrıca, bilinen ya da şüpheli stafilokok kökenli hastalıkların tedavisinde de kullanılabilir.

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi

16 yaş ve üzeri hastalarda:

Normal böbrek fonksiyonuna sahip (kreatinin klerensi ≥ 50 ml/dak) yetişkinler ve ergenler için önerilen intramusküler ya da intravenöz doz, günde tek bir doz olarak ya da 2 eşit doza bölünerek (12 saatte bir 7,5 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, endokarditli ve ateşli nötropenik hastalarda doz günde iki kere olacak şekilde uygulanmalıdır.

Yaşamı tehdit edici enfeksiyonlar ve/veya Pseudomonas kökenli enfeksiyonlar

Yetişkin dozu her 8 saatte bir 500 mg'a çıkarılabilmekle birlikte, günde 1,5 g'ı geçmemeli ya da 10 günden fazla bir süre uygulanmamalıdır. Toplamda maksimum 15 g'lık bir yetişkin dozu geçilmemelidir.

Üriner sistem enfeksiyonları (Pseudomonas enfeksiyonları dışında)

İki eşit doza bölünmüş 7,5 mg/kg/gün (yetişkinlerde günde iki kere 250 mg'a eşdeğer). Amikasinin aktivitesi pH'ın arttırılması ile yükseldiği için, üriner alkalileştirici bir ajan eş zamanlı olarak uygulanabilir.

Endovasküler enfeksiyonlarda tek doz kullanımı önerilmemektedir.

Uygulama şekli

Çoğu enfeksiyon için intramusküler yol tercih edilse de, yaşamı tehdit edici enfeksiyonlarda ya da intramusküler enjeksiyonun uygulanmadığı hastalarda, yavaş bolus (2 ila 3 dakika) ya da infüzyon (30 dakikada %0.25) olarak intravenöz uygulama gerçekleştirilebilir.

Ciddi enfeksiyonlarda (sepsis) ve şokta periferde kan göllenmesi olabileceğinden intramusküler enjeksiyon sonrası ilacın kana geçmesi yavaşlayabilir ve bu nedenle biyoyararlanımı ve etkinliği azalabilir. Bu gibi durumlarda, intravasküler uygulamada ilacın biyoyararlanımının %100 olması beklendiğinden intramusküler uygulama yerine intravasküler uygulama daha uygun bir seçenek olabilir.

İntramusküler ve intravenöz uygulama

Önerilen doz düzeyinde, duyarlı organizmalara bağlı komplike olmayan enfeksiyonlar tedaviye 24 ila 48 saat içerisinde yanıt vermelidir.

3 ila 5 gün içerisinde klinik yanıt elde edilmediği takdirde, alternatif tedavi düşünülmelidir.

İntraperitoneal kullanım

Belirlenmiş peritonit için araştırmayı takiben ya da cerrahi sırasında dışkı yayılmasına bağlı peritoneal kontaminasyondan sonra, RYOFEL, anestezinin etkisi geçtikten sonra irrigasyon ajanı olarak,%0,25 konsantrasyonunda (2,5 mg/ml) kullanılabilir.

Yetişkinlerde damlatma uygulaması isteniyorsa, 500 mg'lık tek bir doz 20 ml steril distile su içerisinde seyreltilerek, yaraya dikilen bir polietilen kateter aracılığıyla damlatılabilir. Mümkünse damlatma, anestezinin ve kas gevşetici ilaçların etkileri tamamen ortadan kalkana kadar ertelenmelidir.

Diğer uygulama yolları

Apse boşlukları, plevral boşluk, periton ve serebral ventriküllerde irrigasyon çözeltisi olarak %0,25 konsantrasyonunda RYOFEL etkili bir şekilde kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek ve karaciğer yetmezliği:

Böbrek fonksiyonu bozukluğu olan hastalarda, ilacın birikmesini önlemek için günlük doz azaltılmalı ve/veya dozlar arasındaki aralıklar arttırılmalıdır. Böbrek fonksiyonunda bilinen ya da şüpheli bir azalma olan hastalarda dozun hesaplanması için önerilen bir yöntem serum kreatinin konsantrasyonunun (mg/100 ml olarak) 9 ile çarpılması ve elde edilen rakamın saat cinsinden dozlar arasındaki aralık olarak kullanılmasıdır.

Serum Kreatinin Konsantrasyonu (mg/100ml)		7.5 mg/kg/IM Amikasin dozları arasındaki aralık (saat)
1.5		13.5
2.0		18
2.5		22.5
3.0		27
3.5		31.5
4.0	X 9 =	36
4.5		40.5
5.0		45
5.5		49.5
6.0		54

Böbrek fonksiyonu tedavi sırasında gözle görülür derecede değişebileceği için, serum kreatinin değeri sıkça ölçülmeli ve doz rejimi gerektiği gibi ayarlanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

16 yaş altında kullanılmamalıdır.

İntravenöz uygulama için özel öneriler:

Pediyatrik hastalarda, kullanılan seyreltici miktarı hastanın tolere ettiği amikasin miktarına bağlıdır. Çözelti normalde 30 ila 60 dakikalık bir sürede infüzyon olarak uygulanmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Amikasin böbrekler yoluyla atılır. Böbrek fonksiyonu mümkün olan her fırsatta değerlendirilmeli ve dozaj yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonu bozukluğunda açıklandığı gibi ayarlanmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Ürünün bileşenlerinden etkin madde ya da 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Aminoglikozidlere karşı aşırı duyarlılık ya da ciddi toksik reaksiyon öyküsü olan hastalarda kontredikedir.

Myasthenia gravis.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Önceden böbrek yetmezliği olan veya önceden var olan işitme veya vestibüler hasara sahip olan hastalara dikkat edilmelidir. Parenteral aminoglikozidlerle tedavi edilen hastalar, kullanımları ile ilişkili potansiyel ototoksisite ve nefrotoksisite nedeniyle yakın klinik gözlem altında olmalıdır. 14 günden uzun tedavi süreleri için güvenlik belirlenememiştir. Doz ve yeterli hidrasyon ile ilgili önlemler dikkate alınmalıdır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu veya glomerüler filtrasyonun azalması olan hastalarda, renal fonksiyon tedaviden önce ve tedavi sırasında periyodik olarak bilinen yöntemlerle değerlendirilmelidir. Normal olmayan bir şekilde amikasinin kanda yüksek düzeylerde birikmesini önlemek ve ototoksisite riskini en aza indirmek için serum kreatinin konsantrasyonlarına göre günlük dozlar azaltılmalı ve / veya dozlar arası süre uzatılmalıdır. Kanda üre ve serum kreatinin düzeyleri gibi rutin tarama testlerinde belirgin olmasa bile böbrek fonksiyonu azalan yaşlı hastalarda serum ilaç konsantrasyonunun ve böbrek fonksiyonunun düzenli olarak izlenmesi özellikle önemlidir.

Tedavinin böbrek yetmezliği olan hastalarda 7 gün veya diğer hastalarda 10 gün veya daha uzun sürmesi beklenirse, tedavi öncesi bir odyogram alınmalı ve tedavi sırasında tekrarlanmalıdır. Eğer tinnitus veya subjektif işitme kaybı gelişirse veya takip edilen odyogramlarda yüksek frekans cevabında kayda değer kayıplar varsa RYOFEL tedavisi durdurulmalıdır.

Nöro / Ototoksisite

Aminoglikozidlerle tedavi edilen hastalarda vestibüler ve / veya bilateral işitsel ototoksisite olarak ortaya çıkan nörotoksisite ortaya çıkabilir. Yüksek doz alan veya tedavisi 5-7 günden fazla uzayan böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda aminoglikozid kaynaklı ototoksisite riski daha fazladır. Yüksek frekanslarda işitme kaybı genellikle ilk önce ortaya çıkar ve sadece odyometrik testle tespit edilebilir. Vertigo ortaya çıkabilir ve vestibüler hasarın bir göstergesi olabilir. Nörotoksisitenin diğer belirtileri uyuşukluk, deride karıncalanma, kas seğirmesi ve konvülsiyonlardır. Aminoglikozidlere bağlı ototoksisite riski, sürekli olarak yüksek pik ya da çukur serum konsantrasyonlarına maruz kalma ile artar. Koklear veya vestibüler hasar gelişen hastalar tedavi boyunca semptom göstermeyebilir. İlaç kesildikten sonra tedavi sekizinci sinir

toksisitesi, total veya kısmi geri dönüşümsüz iki taraflı işitme kaybı veya baş dönmesi olabileceği konusunda hasta uyarılmalıdır. Aminoglikozid kaynaklı ototoksisite genellikle geri dönüşümsüzdür.

Amikasinin aminoglikozidlere karşı alerji öyküsü olan hastalarda ya da geçmişte streptomisin, dihidrostreptomisin, gentamisin, tobramisin, kanamisin, bekanamisin, neomisin, polimiksin B, kolitsin, sefaloridin ya da viomisin gibi nefrotoksik ve/veya ototoksik ajanların uygulanması ile indüklenen subklinik renal ya da sekizinci sinir hasarı olan hastalarda kullanımı ilave bir toksisiteye yol açabileceğinden dikkatle değerlendirilmelidir.

Bu hastalarda, amikasin yalnızca hekimin görüşüne göre tedavinin sağlayacağı avantajlar potansiyel risklerden daha ağır basıyorsa kullanılmalıdır.

Nöromusküler toksisite

Nöromusküler blokaj ve solunum felci, parenteral enjeksiyon, topikal instilasyon (ortopedik ve abdominal irrigasyonda veya ampiyemin lokal tedavisinde olduğu gibi) ve aminoglikozidlerin oral kullanımını takiben rapor edilmiştir. Aminoglikozidler, özellikle anestezi, nöromusküler bloke edici ajanlar (bkz. Bölüm 4.5) alan hastalarda veya düzenli olarak sitratla antikoagüle kan transfüzyonu alan hastalarda herhangi bir yolla uygulanırsa, solunum felci olasılığı düşünülmelidir. Nöromusküler blokaj meydana gelirse, kalsiyum tuzları solunum felcini tersine çevirebilir ancak mekanik solunum desteği gerekli olabilir. Yüksek doz amikasin verilen laboratuvar hayvanlarında nöromusküler blokaj ve kas felci gösterilmiştir.

Amikasin, Myastenia Gravisli hastalarda kullanılmamalıdır. Aminoglikozidler, parkinsonizm gibi kas hastalıkları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır, çünkü bu ilaçlar nöromusküler kavşak üzerindeki potansiyel kürar benzeri etkilerinden dolayı kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilir.

Böbrek toksisitesi

Aminoglikozidler potansiyel olarak nefrotoksiktir. Renal toksisite maksimum plazma konsantrasyonundan (Cmaks) bağımsızdır. Nefrotoksisite riski, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve yüksek doz alanlarda veya tedavisi uzamış olanlarda daha fazladır. Hastalar

tedavi sırasında iyice hidrate edilmelidir ve böbrek fonksiyonu tedaviye başlamadan önce ve tedavi süresince her gün olağan yöntemlerle değerlendirilmelidir. İdrarda mikroskopik olarak görülebilen silindirik yapıların, lökosit veya eritrosit varlığı, albuminüri, azalmış kreatinin klerensi, idrar yoğunluğunda azalma, artmış BUN ve serum kreatinin düzeyleri veya oligüri gibi böbrek fonksiyon bozukluğunu gösteren bulgular ortaya çıkarsa, dozun azaltılması gerekir. Azotemi artarsa veya idrar çıkışında progresif bir azalma olursa, tedavi durdurulmalıdır.

Yaşlı hastalar, BUN veya serum kreatinin gibi rutin tarama testlerinde herhangi bir belirti olmaksızın azalmış renal fonksiyona sahip olabilirler. Bu hastalarda kreatinin klerensinin belirlenmesi daha kullanışlı olabilir. Aminoglikozidlerle tedavi sırasında yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonunun izlenmesi özellikle önemlidir.

Renal ve sekizinci kranyal sinir fonksiyonları, özellikle tedavi başlangıcında bilinen veya şüphe edilen böbrek yetmezliği olan hastalarda ve aynı zamanda renal fonksiyonu başlangıçta normal olan ancak tedavi sırasında böbrek fonksiyon bozukluğu belirtileri gösteren kişilerde yakından izlenmelidir. Yeterli seviyelerin sağlanması ve potansiyel olarak toksik seviyelerin önlenmesi için mümkün olduğunda amikasinin serum konsantrasyonları izlenmelidir. Azalan idrar yoğunluğu, artmış protein atılımı ve idrarda hücrelerin veya kristallerin varlığının belirlenebilmesi için idrar incelenmelidir. Kan üre nitrojeni, serum kreatinini veya kreatinin klerensi periyodik olarak ölçülmelidir. Özellikle yüksek riskli, yaşlı hastalarda uygun yerlerde seri şekilde odyogram alınmalıdır. Ototoksisite kanıtı (baş dönmesi, vertigo, kulak çınlaması, kulaklarda uğultu ve işitme kaybı) veya nefrotoksisite, ilacın kesilmesini veya doz ayarlanmasını gerektirir.

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

Aminoglikozid inaktivasyonu, sadece ciddi şekilde bozulmuş böbrek fonksiyonu olan hastalarda klinik olarak önemlidir. İnaktivasyon, tahlil için toplanan vücut sıvıları örneklerinde devam edebilir, bu da hatalı aminoglikozid düzeyi ölçümlerine neden olur. Bu tür örnekler uygun şekilde ele alınmalıdır (hızlı bir şekilde, dondurularak veya beta-laktamaz uygulanarak)

Alerjik reaksiyonlar

Bu ürün 24,070 mg sodyum metabisülfid içerir. Bu madde, bazı duyarlı kişilerde anafilaktik semptomlar ve yaşamı tehdit eden veya daha az şiddetli astmatik ataklar gibi alerjik tip reaksiyonlara neden olabilir. Genel popülasyonda sülfid duyarlılığının genel prevalansı yaygın değildir. Astım hastalarında sülfid duyarlılığı, nonastmatik olgulardan daha sık görülür.

Diğerleri

Aminoglikozidler, cerrahi prosedürlerle bağlantılı olarak, mesane dışında topikal olarak uygulandıklarında hızla ve neredeyse tamamen emilirler. Hem küçük hem de büyük cerrahi alanların bir aminoglikozid preparatı ile yıkanmasını takiben, nöromusküler blokaja bağlı geri dönüşümsüz işitme kaybı, böbrek yetmezliği ve ölüm bildirilmiştir. Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, amikasin kullanımı, duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalmasına neden olabilir. Böyle bir durumda uygun tedavi başlatılmalıdır. Amikasinin intravitreal uygulaması (göz içine enjeksiyon) sonrasında bazen kalıcı görme kaybına yol açan makula enfarktüsü bildirilmiştir.

Pediyatrik kullanım

16 yaşından küçük çocuklarda amikasinin kullanımı önerilmez.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum içerir; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Potansiyel olarak nörotoksik, nefrotoksik ya da ototoksik diğer etkin maddelerle özellikle basitrasin, sisplatin, amfoterisin B, siklosporin, takrolimus, sefaloridin, paromomisin, viomisin, polimiksin B, kolistin, vankomisin ve diğer aminoglikozidlerin eş zamanlı veya ardışık kullanımından kaçınılmalıdır. Bu mümkün olmadığında, hastalar dikkatle izlenmelidir. Aminoglikozid türevi antibiyotiklerin ve sefalosporinlerin zamanlı parenteral uygulanması sonrasında artmış nefrotoksisite bildirilmiştir. Eş zamanlı sefalosporin kullanımı kreatinin serum seviyelerinin hatalı olarak yüksek tespit edilmesine neden olabilir. Bu nedenle, böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir. Amikasin hızlı etkili diüretik ilaçlarla birlikte kullanıldığında, özellikle de diüretik intravenöz olarak uygulandığında, ototoksisite riski

artmaktadır. Bu maddeler arasında, kendileri de birer ototoksik ajan olan furosemid ve etakrinik asit yer almaktadır. Bu uygulama, geri dönüşümsüz işitme kaybıyla sonuçlanabilir.

Nöromusküler blokaj ve takiben solunum sıkıntısı oluşabileceği için, anestezi ya da kas gevşetici ilaçların (eter, halotan, d-tubokürarin, süksinilkolin dekametonyum, atrakuryum, rokuronyum, vekuronyum içeren veya sitratla antikoagüle edilmiş kan transfüzyonları alan hastalarda) etkisi altında olan hastalarda amikasinin kullanımı önerilmez. Eğer blokaj meydana gelirse, kalsiyum tuzları bu olayı tersine çevirebilir.

Böbrek fonksiyonu şiddetli düzeyde bozulmuş hastalarda, penisilin tipi ilaçların eş zamanlı kullanımı ile aminoglikozidlerin aktivitesinde bir azalma meydana gelebilir.

Beta-laktam antibiyotikler (penisilinler veya sefalosporinler) ile aminoglikozidlerin *in vitro* karışımı, önemli ölçüde inaktivasyona neden olabilir. Bir aminoglikozid veya penisilin türevi ilaç *in vivo* olarak ayrı yollarla uygulandığında serum aktivitesinde bir azalma da meydana gelebilir.

Aminoglikozid inaktivasyonu, sadece ciddi şekilde böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda klinik olarak önemlidir. İnaktivasyon, tahlil için toplanan vücut sıvıları örneklerinde devam edebilir, bu da hatalı aminoglikozid düzeyi ölçümlerine neden olur. Bu tür örnekler uygun şekilde ele alınmalıdır. (hızlı bir şekilde, dondurularak veya beta-laktamaz uygulanarak)

Aminoglikozidler bisfosfonatlarla uygulandığında hipokalsemi riskinde artış vardır.

Aminoglikozidler platin bileşikleriyle uygulandığında, nefrotoksisite ve muhtemelen ototoksisite riski artmaktadır.

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

RYOFEL’le ilgili çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kontrasepsiyon gerekliliğine işaret edecek yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Amikasin’in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

RYOFEL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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

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

Laktasyon dönemi

Amikasinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Kadınlar için tedavinin yararı ve çocuklar için de emzirmenin yararı dikkate alınarak RYOFEL tedavisine devam edip etmemek ya da emzirmeye devam edip etmemek için bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Fare ve sıçanlarda üreme toksisitesi çalışmalarında, fertilite veya fetal toksisite üzerine hiçbir etki bildirilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneğine etkisi üzerine hiçbir çalışma yapılmamıştır.

Bazı advers etkilerin ortaya çıkabilecek olmasından dolayı araç ve makine kullanma yeteneği azalabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

RYOFEL 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: Dirençli bakteri veya mantarlarla kolonizasyon ve süperenfeksiyonlar

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları

Seyrek: Anemi, eozinofili

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktik yanıt (anafilaktik reaksiyon, anafilaktik şok, anafilaktoid reaksiyonlar) hipersensitivite

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Hipomagnezemi

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Paraliz

Seyrek: Tremor, parestezi, başağrısı, denge bozukluğu

Göz hastalıkları

Seyrek: Retinal infarktüs, görme kaybı

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Kulak çınlaması, hipoakuzi

Bilinmiyor: işitme kaybı, nöro-duyusal işitme kaybı

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Hipotansiyon

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Apne, bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bulantı ve kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü

Seyrek : Ürtiker, prurit

Kas-iskelet sistemi, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Seyrek: Artralji ve kas seğirmesi

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Bilinmiyor: Akut böbrek yetmezliği, toksik nefropati, idrarda hücreler

Seyrek: Serum kreatin düzeylerinde artış, albüminüri, idrarda kırmızı ya da beyaz kan hücreleri, azotemi ve oliguri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Yüksek ateş

RYOFEL, intavitreal kullanım için formüle edilmemiştir. Amikasinin intravitöz uygulamalarından sonra (göz içine enjeksiyon) görme kaybı ve retinal enfarktüs bildirilmiştir.

Tüm aminoglikozidler ototoksisite, renal toksisite ve nöromusküler blokajı indüklemeye potansiyeline sahiptir. Bu toksisiteler, diğer ototoksik veya nefrotoksik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda böbrek yetmezliği olan hastalarda ve daha uzun süre tedavi edilen ve / veya önerilen dozdan yüksek doz alan hastalarda daha sık görülür. (bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek fonksiyon değişiklikleri, ilaç kesildiğinde genellikle geri dönüşümlüdür.

Sekizinci kraniyal sinir üzerindeki toksik etkiler işitme kaybına, denge kaybına veya her ikisine de neden olabilir. Amikasin öncelikle işitsel işlevi etkiler. Koklear hasar yüksek frekans işitme kaybını içerir ve genellikle klinik işitme kaybı odyometrik testle tespit edilmeden önce gerçekleşir (bkz. Bölüm 4.4).

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 bildirimeleri 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 nefro-, oto- ve nörotoksik (nöromusküler blokaj) reaksiyonlar için genel risk vardır. Solunum durması ile birlikte nöromusküler blokaj, iyonik kalsiyumun (% 10-20 solüsyonda glukonat veya laktobionat olarak) uygulanmasını içeren uygun tedaviye ihtiyaç duyar. Doz aşımı ya da toksik reaksiyon durumunda, peritoneal diyaliz ya da hemodiyaliz amikasinin kandan uzaklaştırılmasına yardımcı olacaktır.

Amikasin seviyeleri de sürekli arteriovenöz hemofiltrasyon sırasında azalır

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antiinfektifler

ATC Kodu: J01GB06

Amikasin sülfat, *Pseudomonas* türleri, *Escherichia coli*, indol-pozitif ve indol-negatif *Proteus* türleri. *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* türleri, *Salmonella*, *Shigella*, *Minea-Herellae*, *Citrobacter freundii* ve *Providencia* türlerini de kapsayan geniş bir gram-negatif organizma spektrumuna karşı etkili, aminoglikozid grubu bir antibiyotiktir.

Bu gram-negatif organizmaların gentamisin ve tobramisine karşı dirençli birçok suşu amikasine *in vitro* olarak duyarlılık gösterebilir. Amikasine karşı duyarlı başlıca gram pozitif organizma, metilisine karşı dirençli suşlar da dahil olmak üzere, *Staphylococcus aureus*'tur. Amikasin, bazı *Streptococcus pyogenes*, *Enterococci* ve *Diplococcus pneumoniae* suşları da dahil, diğer gram-pozitif organizmalara karşı belirli bir düzeyde aktiviteye sahiptir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

RYOFEL intramusküler enjeksiyonu takiben hızla emilir. 250 mg ve 500 mg'lık i.m. dozların uygulanmasından 1 saat sonra sırasıyla yaklaşık 11 mg/l ve 23 mg/l'lik pik serum düzeylerine ulaşılır. Enjeksiyondan 10 saat sonra gözlenen düzeyler sırasıyla 0,3 mg/l ve 2,1 mg/l'dir.

Dağılım:

Normal yetişkinlere 30 dakikalık bir sürede intravenöz infüzyon olarak uygulanan 500 mg'lık tek doz infüzyonun sonunda ortalama 38 mg/l'lik bir pik serum konsantrasyonu oluşturur. Tekrarlanan infüzyonlar ilaç birikimine neden olmaz.

% 20 ya da daha düşük bir bölümü serum proteinine bağlanmaktadır ve serum konsantrasyonları duyarlı organizmalar için 10 ila 12 saat bakterisidal aralıkta kalmaktadır.

RYOFEL parenteral uygulamayı takiben serebrospinal sıvıda, plevral sıvıda, amniyotik sıvıda ve peritoneal boşlukta saptanmıştır.

Çoklu günlük doz çalışmalarından elde edilen veriler normal bebeklerde spinal sıvı düzeylerinin serum konsantrasyonlarının yaklaşık %10 ila 20'si olduğunu ve menenjitte %50'ye ulaşabileceğini göstermektedir.

Biyotransformasyon:

RYOFEL metabolize olmaz.

RYOFEL ekstraselüler sıvılardan kolaylıkla difüze olmaktadır.

Eliminasyon:

250 mg'lık bir dozun intramusküler uygulamasını takiben, yaklaşık %65'lik bir bölüm 6 saatte ve %91'lik bir bölüm 24 saat içerisinde atılmaktadır. İdrar konsantrasyonları ilk 6 saatte ortalama 563 mg/l ve 6 ila 12 saatte 163 mg/l'dir. 500 mg'lık i.m bir dozu takiben ortalama idrar konsantrasyonları ilk 6 saatte ortalama 832 mg/l'dir.

İdrardan, başlıca glomerüler filtrasyon yoluyla değişmemiş olarak atılmaktadır. Normal renal fonksiyonları olan kişilerde yarılanma ömrü iki ila üç saattir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İlave bilgi mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum sitrat

Sodyum metabisülfid

Derişik sülfürik asit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanabilir değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

RYOFEL 1000 mg/4 ml I.M./I.V. Enjeksiyonluk Çözelti, bromobütıl kauçuk tıpalı, şeffaf alüminyum flip-off kapaklı, 4 ml'lik şeffaf renksiz tip I cam flakonda, kullanma talimatı ile birlikte 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

World Medicine İlaç Sanayi ve Ticaret A. Ş.

Bağcılar/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2022/350

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.06.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ