

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RYOFEL 250 mg/2 ml İ.M./İ.V. enjeksiyonluk çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 2 ml'lik flakon, 250 mg amikasin eşdeğer 333.743 mg amikasin sülfat içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum sitrat 25.100 mg

Sodyum metabisülfat 6.0175 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

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, aminoglikozit grubu bir antibiyotiktir.

Bu gram-negatif organizmaların gentamisin ve tobramisinine karşı dirençli birçok suşu amikasinine *in vitro* olarak duyarlılık gösterebilir. Amikasinine 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 vadeli 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

Yetişkinler ve 12 yaş üzeri çocuklar:

Normal böbrek fonksiyonuna sahip (kreatinin klirensi ≥ 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 nütropenik hastalarda doz uygulaması günde iki kere gerçekleştirilmelidir.

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.

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.

Intramusküler 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.

Intraperitoneal kullanım

Belirlenmiş peritonit için araştırmayı takiben ya da cerrahi sırasında dışkı yayılmasına bağlı peritoneal kontaminasyondan sonra, RYOFEL anestezinin etkisi geçtikten sonra irigasyon 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 irigasyon çözeltisi olarak %0,25 konsantrasyonunda RYOFEL etkili bir şekilde kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/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	X 9 =	13.5
2.0		18
2.5		22.5
3.0		27
3.5		31.5
4.0		36
4.5		40.5
5.0		45
5.5		49.5
6.0		54

Böbrek fonksiyonu tedavi sırasında gözle görünür derecede değişebileceği için, serum

kreatinin değeri sıkça ölçülmeli ve doz rejimi gerektiği gibi ayarlanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

4 haftalık ile 12 yaş arası çocuklar:

Normal böbrek fonksiyonuna sahip çocuklar için önerilen intramusküler ya da intravenöz doz (yavaş intravenöz infüzyon), günde bir kere 15-20 mg/kg ya da 12 saatte bir 7,5 mg/kg olarak uygulanabilen 15-20 mg/kg/gün'dür. Günde bir kere uygulamayı destekleyen yeterli veri mevcut olmadığı için, endokarditli ve ateşli nötropenik hastalarda doz uygulaması günde iki kere gerçekleştirilmelidir.

Yenidoğanlar:

Önerilen doz 10 mg/kg'lık bir başlangıç yükleme dozunu takiben, 12 saatte bir 7,5 mg/kg'dır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Prematüre bebekler:

Prematüre bebeklerde önerilen doz 12 saatte bir 7,5 mg/kg'dır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Intravenöz 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. Bebeklere 1 ila 2 saatlik bir infüzyon uygulanmalıdır.

Geriatrik 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

RYOFEL aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

Ürünün bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde Myasthenia gravis'de.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hastalarda amikasin tedavisi sırasında yeterli hidrasyon sağlanmalıdır.

Böbrek fonksiyonu bozukluğu ya da azaltılmış glomerüler filtrasyonu olan hastalarda, amikasin dikkatle kullanılmalıdır. Bu hastalarda, böbrek fonksiyonu tedaviden önce ve tedavi sırasında periyodik olarak olağan yöntemlerle değerlendirilmelidir. Günlük dozlar, anormal derecede yüksek kan düzeylerinin birikmesini önlemek ve ototoksisite riskini minimuma indirmek için, serum kreatinin konsantrasyonlarına göre azaltılmalı ve/veya dozlar arasındaki aralık uzatılmalıdır.

Diğer aminoglikozitlerde olduğu gibi, amikasin kullanımına bağlı olarak ototoksisite ve/veya nefrotoksisite ortaya çıkabilir; dozaj ve yeterli hidrasyonla ilgili önlemler uygulanmalıdır.

Böbrek iritasyonuna dair belirtiler (albümin, silindir, kırmızı ya da beyaz kan hücreleri) ortaya çıktığı takdirde, hidrasyon artırılmalıdır; ayrıca dozajda bir azaltma uygun olabilir. Bu bulgular genellikle tedavi tamamlandığında ortadan kalkar. Fakat azotemi ya da idrar çıkışında ilerleyici bir azalma meydana geldiği takdirde, tedavi kesilmelidir.

İlave bir toksisite oluşabileceği için, amikasinin aminoglikozite 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 olabilecek hastalarda kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir.

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

Aminoglikozitler nöromusküler iletimi bozabileceği için, parkinsonizm gibi musküler bozuklukları olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Cerrahi sırasında verilen yüksek dozlar geçici bir miyastenik sendroma neden olmuştur.

Bu ürün 6.0175 mg sodyum metabisülfid (E223) 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 yeni doğan bebeklerde dikkatle kullanılmalıdır.

Küçük çocuklarda amikasinin intraperitoneal kullanımı önerilmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Potansiyel olarak nefrotoksik ya da ototoksik diğer etkin maddelerle eş zamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır. Bu mümkün olmadığında, hastalar dikkatle izlenmelidir. 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 frusemid ve etakrinik asit yer almaktadır. Geri dönüşümsüz sağırlıkla sonuçlanabilir.

Nöromusküler blokaj ve takiben solunum sıkıntısı oluşabileceği için, anestezi ya da kas gevşetici ilaçların (eter, halotan, d-tubokürarin, süksinilkolin ve dekametonyum) etkisi altında olan hastalarda amikasinin intraperitoneal kullanımı önerilmez.

İndometazin yenidoğanlarda amikasinin plazma konsantrasyonunu arttırabilir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

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

Amikasinin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Amikasin gebe kadınlara yalnızca kesinlikle gerekli olduğunda ve tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

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 sağırılık vakaları bildirilmiştir. Diğer aminoglikozitlerle tedavi edilen gebe kadınlarda fetus ya da yeni doğan üzerinde advers etkiler bildirilmemiş olsa da, hasar görme potansiyeli mevcuttur.

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

Laktasyon dönemi

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

Amikasin gebe kadınlara ve yenidoğan bebeklere yalnızca kesinlikle gerekli olduğunda ve tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Üreme yeteneği/Fertilite

Bu konuda çalışma yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Herhangi bir etki belirtilmemiştir.

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)

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Akut müsküler paraliz

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: İntravitreal amikasin enjeksiyonunu takiben retinal toksisite

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Kulak çınlaması, vertigo, kısmi geri dönüşümlü ya da dönüşümsüz sağırılık

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Apne, bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bulantı ve kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Bilinmiyor: Renal iritasyon ile ilişkili üriner belirtiler (serum kreatin düzeylerinde artış, albüminüri, silindir ve kırmızı ya da beyaz kan hücreleri), azotemi ve oliguri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Deri döküntüsü, ilaç ateşi, baş ağrısı, parestezi, eozinofili, artralji, anemi ve hipotansiyon

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 ya da toksik reaksiyon durumunda, peritoneal diyaliz ya da hemodiyaliz amikasinin kandan atılmasına yardımcı olacaktır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Aminoglikozid antibakteriyeller

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, aminoglikozit grubu bir antibiyotiktir.

Bu gram-negatif organizmaların gentamisin ve tobramisine karşı dirençli birçok suşu amikasinine *in vitro* olarak duyarlılık gösterebilir. Amikasinine karşı duyarlı başlıca gram pozitif organizma, metisiline 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.

RYOFEL parenteral uygulamayı takiben serebrospinal sıvıda, pleural 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:

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

RYOFEL ekstraselüler sıvılardan kolaylıkla yayılmakta ve başlıca glomerüler filtrasyon yoluyla idrardan değişmemiş olarak atılmaktadır. Normal renal fonksiyonları olan kişilerde yarılanma ömrü iki ila üç saattir.

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.

İntramusküler ve intravenöz uygulama

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

Doğum ağırlıklarına göre gruplandırılan (<2000, 2000-3000 ve >3000g) yeni doğanlarda gerçekleştirilen tek bir çalışmada (postnatal yaş: 1-6 gün), Amikasin 7.5 mg/kg'lık bir dozda intramusküler ve/veya intravenöz olarak uygulanmıştır. 3000 g'ın üzerindeki yeni doğanlarda klirens 0.84 ml/dak/kg ve terminal yarılanma ömrü yaklaşık 7 saat bulunmuştur. Bu grupta,

başlangıç dağılım hacmi ve kararlı durumdaki dağılım hacmi sırasıyla 0.3 ml/kg ve 0.5 mg/kg olarak saptanmıştır. Daha düşük doğum ağırlığına sahip gruplarda, klirens/kg daha düşük ve yarılanma ömrü daha uzun saptanmıştır. Yukarıdaki tüm gruplarda 12 saatte bir tekrarlanan doz uygulaması 5 günün sonunda birikmeye neden olmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik 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. Seyreltikten sonra 25°C'nin altında 24 saat olarak saklanmalıdır. Mikrobiyolojik olarak ürün seyreltikten sonra hemen kullanılmalıdır. Derhal kullanılmadığı durumlarda sorumluluk kullanıcıya ait olmak üzere 2-8°C'de 24 saat olarak saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

RYOFEL 250 mg/2 ml İ.M./İ.V. Enjeksiyonluk Çözelti, 1 ve 10 flakon olarak bromobütil kauçuk tıpalı, şeffaf alüminyum flip-off kapaklı, 2 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

2022/348

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.06.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ