

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LIKACIN 250 mg/2 ml soluzione iniettabile
LIKACIN 500 mg/2 ml soluzione iniettabile
LIKACIN 1 g/4 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 flaconcino im iv 250 mg contiene:

Principio attivo:

Amikacina solfato pari a Amikacina mg 250

1 flaconcino im iv 500 mg contiene:

Principio attivo:

Amikacina solfato pari a Amikacina mg 500

1 flaconcino im iv 1000 mg contiene:

Principio attivo:

Amikacina solfato pari a Amikacina mg 1000

Eccipienti con effetti noti:

Questo medicinale contiene 1,421 mmol (o 32,66 mg) di sodio in 4 ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare ed endovenoso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

LIKACIN è indicato nel trattamento a breve termine di infezioni gravi da ceppi sensibili di germi Gram-negativi, comprese le specie di *Pseudomonas*, *E. Coli*, *Proteus indolo +* e *indolo -*, di *Providencia*, del gruppo *Klebsiella-Serratia* e di *Acinetobacter*.

Questo antibiotico si dimostra efficace:

- nella terapia delle batteriemie e delle setticemie (incluse le infezioni legate al coinvolgimento dell'endocardio);
- nella terapia delle infezioni gravi delle vie respiratorie, delle ossa e delle articolazioni, del SNC (inclusa la meningite), delle infezioni intraaddominali (inclusa la peritonite), delle ustioni e delle infezioni postoperatorie (incluse quelle della chirurgia vascolare);
- nella terapia delle infezioni gravi, complicate e ricorrenti, delle vie urinarie, causate da germi Gram-negativi.

Per contro, come gli altri aminoglicosidi, l'Amikacina non è indicata negli episodi infettivi iniziali non complicati del tratto urinario, quando l'agente eziologico è sensibile ad antibiotici potenzialmente meno tossici;

- nella terapia delle infezioni da stafilococco; perciò si può adottare come terapia d'attacco in caso di infezioni stafilococciche accertate o presunte, quando il paziente è allergico ad altri antibiotici, o è presente un'infezione mista da stafilococchi e Gram-negativi;
- nella terapia delle sepsi neonatali, quando il test di sensibilità indica che altri aminoglicosidi non si possono impiegare.

In tali casi può essere indicata anche una terapia concomitante con un antibiotico di tipo penicillinico, a causa della possibilità di sovrinfezione da Gram-positivi (streptococchi o pneumococchi).

LIKACIN è in grado di combattere le infezioni da germi Gram-negativi resistenti alla gentamicina ed alla tobramicina, particolarmente da *Proteus rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens* e *Pseudomonas aeruginosa*.

Si devono tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Somministrazione intramuscolare ed endovenosa.

Alla posologia raccomandata le infezioni meno gravi sostenute da germi sensibili all'Amikacina dovrebbero rispondere entro 24-48 ore. La durata del trattamento è in genere di 3-7 giorni per la somministrazione endovenosa e di 7-10 giorni per la somministrazione intramuscolare.

Se il quadro clinico non si modifica entro 3-5 giorni, prendere in considerazione una terapia alternativa in base ai risultati delle indagini microbiologiche.

Adulti e bambini sopra i 12 anni

Il dosaggio intramuscolare o endovenoso raccomandato per adulti e adolescenti con funzionalità renale normale (clearance della creatinina ≥ 50 ml/min.) è di 15 mg/kg/die da somministrarsi come dose giornaliera singola o frazionato in due dosi uguali, ovvero 7,5 mg/kg ogni 12 ore. La dose giornaliera totale non deve superare 1.5 g. Nei pazienti con endocardite e neutropenia febbrile la posologia dev'essere di due somministrazioni al giorno, in quanto non si dispone di dati sufficienti a supporto della somministrazione giornaliera unica.

Bambini di età compresa tra 4 settimane e 12 anni:

La dose intramuscolare o endovenosa (infusione venosa lenta) raccomandata per i bambini con funzionalità renale normale è di 15-20 mg/kg/die somministrabile come dose unica di 15-20 mg/kg o frazionata in due dosi da 7.5 mg/kg ogni 12 ore. Nei pazienti con endocardite e neutropenia febbrile la posologia dev'essere di due somministrazioni al giorno, in quanto non si dispone di dati sufficienti a supporto della somministrazione giornaliera unica.

Neonati:

Un'iniziale dose di carica di 10 mg/kg seguita da 7,5 mg/kg ogni 12 h (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Neonati prematuri:

La dose raccomandata nei prematuri è di 7,5 mg/kg ogni 12 ore (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Infezioni ad alto rischio e/o sostenute da *Pseudomonas*: la dose iniziale nell'adulto può essere aumentata a 500 mg ogni 8 ore, ma non si deve superare mai la dose di 1,5 g/die né protrarre la terapia per più di 10 giorni. La dose totale massima è di 15 g.

Infezioni del tratto urinario non complicate (escluse le infezioni da *Pseudomonas*): 7,5 mg/kg/die suddivise in due somministrazioni (una ogni 12 ore).

Alterata funzionalità renale: nei pazienti affetti da disfunzione renale, la dose giornaliera dovrebbe essere ridotta e/o aumentati gli intervalli tra una somministrazione e l'altra onde evitare un accumulo del farmaco. Un metodo consigliato per stabilire le dosi da somministrare ai pazienti con una diminuita funzionalità renale, sospetta o accertata, è quello di moltiplicare per 9 le concentrazioni sieriche di creatinina: il risultato ottenuto rappresenta l'intervallo espresso in ore, tra una dose e l'altra.

Posologia normale (7,5 mg/kg) a intervalli prolungati:

CREATININA SIERICA (mg/100 ml)	INTERVALLO (ore)
1,5	x 9 = 13,5
2,0	x 9 = 18
2,5	x 9 = 22,5
3,0	x 9 = 27
3,5	x 9 = 31,5
4,0	x 9 = 36
4,5	x 9 = 40,5
5,0	x 9 = 45
5,5	x 9 = 49,5
6,0	x 9 = 54

Posologia ridotta ad intervalli fissi:
dose iniziale: 7,5 mg/kg

dose di mantenimento (ogni 12 ore): = $\frac{\text{CC del paziente osservata (ml/min)}}{\text{CC del paziente normale (ml/min)}} \times 7,5$

La somministrazione i.m. è preferenziale ma in caso di necessità può essere utilizzata, con identico schema posologico, la somministrazione endovenosa (perfusione venosa).

Somministrazione per infusione endovenosa:

Nell'adulto l'introduzione del preparato per infusione venosa lenta deve essere effettuata utilizzando una quantità di liquido (100-200 ml per la fiala da 500 mg e 200 ml per la fiala da 1000 mg), tale da consentire ciascuna somministrazione in un tempo variabile da 30 a 60 minuti.

E' pertanto necessario diluire il flaconcino in opportuni solventi, quali la soluzione fisiologica, soluzione glucosata 5% e soluzione di Ringer lattato.

Raccomandazione specifica per la somministrazione endovenosa

Nei pazienti pediatrici la quantità di diluenti da usare dipenderà dalla quantità di amikacina tollerata dal paziente. Normalmente la soluzione deve essere infusa in un tempo compreso tra 30 e 60 minuti. I bambini piccoli devono ricevere un'infusione di 1 - 2 ore

I diluenti compatibili per l'infusione sono i seguenti: soluzione fisiologica normale, destrosio 5%, Ringer lattato.

L'Amikacina non deve essere unita ad altre sostanze da infondere ma somministrata da sola, secondo lo schema posologico stabilito.

Le soluzioni, contenenti 2,5 mg/ml di principio attivo, possono essere utilizzate entro le 24 ore se conservate in frigorifero e comunque non al di sopra di 25°C.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

L'amikacina solfato iniettabile è controindicata per i pazienti con allergia nota all'amikacina o ad altro componente della formulazione.

Un'anamnesi di ipersensibilità o reazioni tossiche gravi agli aminoglicosidi possono costituire controindicazione all'uso di qualsiasi aminoglicoside a causa della nota sensibilità crociata dei pazienti a farmaci di questa categoria.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Si richiede cautela nella somministrazione del prodotto a pazienti con preesistente insufficienza renale, o preesistente danno uditivo o vestibolare. I pazienti in terapia con aminoglicosidi parenterali devono essere sottoposti ad attento monitoraggio clinico a causa della potenziale ototossicità e nefrotossicità associati al loro uso. La sicurezza del farmaco per periodi di trattamento superiori a 14 giorni non è stata determinata.

Neurotossicità/ototossicità

Nei pazienti in trattamento con aminoglicosidi può verificarsi neurotossicità che si manifesta sotto forma di ototossicità vestibolare e/o uditiva bilaterale. **Il rischio di ototossicità indotta dagli aminoglicosidi è maggiore nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, o nei pazienti sottoposti a terapia di durata superiore a 5-7 giorni, anche se sani.** Normalmente all'inizio si ha sordità alle alte frequenze che si può rilevare solo con un esame audiometrico. Il paziente può inoltre accusare vertigini che possono essere la manifestazione di un danno vestibolare. Altre manifestazioni di neurotossicità possono comprendere insensibilità, formicolii, spasmi muscolari e convulsioni. I pazienti che sviluppano danno cocleare o vestibolare durante la terapia possono non rilevare sintomi che indichino lo sviluppo di tossicità dell'ottavo nervo cranico, e la sordità bilaterale totale o parziale irreversibile o vertigini invalidanti possono verificarsi dopo la sospensione del farmaco. L'ototossicità indotta dagli aminoglicosidi è generalmente irreversibile.

Non è nota la potenziale ototossicità dell'Amikacina nei bambini.

Finché non siano a disposizione maggiori dati, questo antibiotico si dovrebbe usare in pediatria solo quando i tests di sensibilità indicano che altri aminoglicosidi non si possono impiegare e quando il bambino può essere controllato strettamente circa l'insorgenza della tossicità a quel livello.

Sussiste un aumento del rischio di ototossicità nei pazienti con mutazioni del DNA mitocondriale (in particolare a livello del nucleotide 1555 con la sostituzione di A con G nel gene 12S rRNA), anche se i livelli sierici di aminoglicosidi rientrano nel range raccomandato durante il trattamento. In questi pazienti devono essere prese in considerazione opzioni terapeutiche alternative.

Nei pazienti con anamnesi familiare di mutazioni rilevanti o sordità indotta da aminoglicosidi devono essere presi in considerazione trattamenti alternativi o test genetici prima della somministrazione.

Neurotossicità muscolare

Blocco neuromuscolare e paralisi respiratoria sono stati riferiti a seguito di iniezione parenterale, instillazione topica (come nel caso di irrigazione ortopedica e addominale o nel trattamento locale dell'empima) e a seguito dell'assunzione orale di aminoglicosidi. La possibilità della paralisi respiratoria va presa in considerazione con la somministrazione di aminoglicosidi per qualsiasi via di somministrazione, particolarmente in pazienti che ricevono anestetici, bloccanti neuromuscolari (vedere capitolo paragrafo 4.5). Se si verifica il blocco neuromuscolare, la somministrazione di sali di calcio può eliminare la paralisi respiratoria, ma può rendersi necessaria la ventilazione artificiale. Il blocco neuromuscolare e la paralisi muscolare sono stati evidenziati in animali di laboratorio a cui erano state somministrate dosi elevate di amikacina.

Gli aminoglicosidi vanno somministrati con cautela in pazienti con disturbi muscolari come la miastenia grave o la malattia di Parkinson, dato che questi farmaci possono aggravare la debolezza muscolare per via del loro potenziale effetto simil-curaro sulla giunzione neuromuscolare.

Tossicità renale

Gli aminoglicosidi sono potenzialmente nefrotossici. La tossicità renale è indipendente dalla concentrazione massima (C_{max}) plasmatica. **Il rischio di nefrotossicità è maggiore nei pazienti con compromissione renale e in quanti ricevono dosi elevate o che sono sottoposti a terapia prolungata.**

Durante il trattamento i pazienti devono essere ben idratati e la loro funzionalità renale deve essere valutata con i consueti metodi prima d'iniziare la terapia e quotidianamente nel corso del trattamento. È necessario procedere ad una riduzione del dosaggio se vi sono prove di disfunzione renale, come la presenza di cilindri urinari, globuli bianchi o rossi, albuminuria, diminuzione della

clearance della creatinina, diminuzione del peso specifico dell'urina, aumento dell'azoto ureico nel sangue, della creatinina serica od oliguria. Se si osserva un aumento dell'azotemia o una progressiva diminuzione della produzione urinaria, il trattamento deve essere sospeso.

I pazienti anziani possono avere una ridotta funzionalità renale non evidenziata dai test di screening di routine come l'indice di azoto ureico nel sangue o la creatinina serica. A tale scopo la determinazione della clearance della creatinina può risultare più utile. Il monitoraggio della funzionalità renale dei pazienti anziani durante il trattamento con aminoglicosidi è particolarmente importante.

La funzionalità dei reni e dell'ottavo nervo cranico va monitorata attentamente specie nei pazienti con compromissione renale nota o sospetta all'inizio della terapia, e anche in coloro la cui funzionalità renale è inizialmente normale, ma sviluppano segni di disfunzione renale nel corso della terapia. Se possibile vanno monitorate le concentrazioni sieriche di amikacina per assicurare che i livelli siano adeguati e per evitare livelli potenzialmente tossici. Nell'esame delle urine bisogna verificare che non vi sia una diminuzione del peso specifico, un aumento dell'escrezione di proteine e la presenza di cellule o cilindri. Anche l'indice di azoto ureico nel sangue, la creatinina sierica o la clearance della creatinina vanno periodicamente misurati. Nei pazienti abbastanza adulti da poter essere testati, è opportuno effettuare audiogrammi seriali, in particolare nei pazienti ad alto rischio. La presenza di ototossicità (capogiri, vertigine, tinnito, acufeni e perdita d'udito) o di nefrotossicità richiede l'interruzione della terapia o un adeguamento del dosaggio.

L'uso concomitante e/o sequenziale di altri prodotti sistemici, orali o topici che possono provocare neurotossicità o nefrotossicità deve essere evitato. Altri fattori che possono accrescere il rischio di tossicità sono l'età avanzata e la disidratazione.

L'inattivazione dell'aminoglicoside assume significatività clinica solo nei pazienti con grave compromissione renale. L'inattivazione può continuare in campioni di fluidi corporei raccolti a scopo di analisi, portando a letture inaccurate dell'aminoglicoside. Tali campioni devono essere trattati in modo adeguato (analizzati immediatamente, congelati o trattati con beta-lattamasi).

Reazioni allergiche

L'amikacina solfato in fiale per iniezione contiene sodio bisolfito, un solfito che in persone sensibili può causare reazioni allergiche compresi sintomi anafilattici ed episodi asmatici potenzialmente fatali o di minor gravità. La prevalenza globale di sensibilità ai solfiti nella popolazione generale non è comune ed è probabilmente bassa. La sensibilità ai solfiti si riscontra con maggior frequenza nei soggetti asmatici rispetto ai non asmatici.

Altro

Gli aminoglicosidi sono assorbiti rapidamente e quasi totalmente quando vengono applicati localmente, ad eccezione della vescica, in relazione a procedure chirurgiche. A seguito di irrigazione con preparati a base di aminoglicosidi di aree chirurgiche sia piccole che grandi sono state riportate sordità irreversibile, insufficienza renale e morte per blocco neuromuscolare.

E' possibile allergia crociata con gli altri aminoglicosidi.

Come con altri antibiotici, l'uso di amikacina può provocare la proliferazione di organismi non suscettibili. In questo caso bisogna istituire una terapia adeguata.

Nei casi in cui l'Amikacina è indicata in associazione con altri antibiotici si deve evitare di miscelare tali agenti sia nelle siringhe sia nei flaconi per l'infusione.

E' consigliabile effettuare un antibiogramma prima di iniziare la terapia.

L'Amikacina può, comunque, essere adottata come terapia iniziale, quando in una infezione si sospetti l'eziologia da Gram - negativi e non siano ancora a disposizione i risultati dell'antibiogramma.

Tuttavia la decisione di continuare la terapia con questo antibiotico dovrebbe basarsi sui risultati dei tests di sensibilità, sulla gravità dell'infezione, sulla risposta del paziente e tenendo presente le avvertenze riportate più avanti.

Gli aminoglicosidi vanno impiegati con cautela nei bambini prematuri e nei neonati a causa dell'immaturità renale di questi pazienti e del conseguente prolungamento dell'emivita sierica di questi farmaci.

L'infarto della macula, talvolta risultante in cecità permanente, è stato riferito a seguito della somministrazione intravitreale (iniezione nell'occhio) di amikacina.

Informazioni sugli eccipienti:

Sodio

LIKACIN 250 mg / 2 ml soluzione iniettabile e LIKACIN 500 mg / 2 ml soluzione iniettabile contengono meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 2 ml, cioè essenzialmente "senza sodio".

LIKACIN 1 g / 4 ml soluzione iniettabile contiene 1,421 mmol (o 32,66 mg) di sodio per 4 ml, equivalente a 1,63% della quantità massima di assunzione giornaliera, raccomandata dalla WHO, di 2 g di sodio per adulto.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La co-somministrazione o l'uso seriale – sia topico che sistemico - di altri agenti neurotossici, ototossici o nefrotossici, in particolare bacitracina, cisplatino, amfotericina B, ciclosporina, tacrolimo, cefaloridina, paromomicina, viomicina, polimixina B, colistina, vancomicina o altri aminoglicosidi (kanamicina, gentamicina, tobramicina, neomicina, streptomina), va evitato a causa dei potenziali effetti additivi. È stato osservato un aumento della nefrotossicità a seguito della co-somministrazione parenterale di antibiotici aminoglicosidici e cefalosporine.

L'uso concomitante di cefalosporine può produrre un falso aumento del livello sierico della creatinina.

Bisogna evitare la concomitante somministrazione di amikacina solfato iniettabile e di potenti diuretici (acido etacrinico o furosemide) in quanto i diuretici possono di per sé causare ototossicità. Inoltre se somministrati per endovena, i diuretici possono potenziare la tossicità dell'aminoglicoside alterando le concentrazioni dell'antibiotico nel siero e nei tessuti.

Una riduzione dell'attività sierica si può verificare anche quando un aminoglicoside o una penicillina vengono somministrati in vivo per vie di somministrazione separate.

Quando gli aminoglicosidi vengono somministrati con i bisfosfonati vi è un maggior rischio di ipocalcemia.

Il rischio di nefrotossicità e la possibilità di ototossicità sono maggiori quando gli aminoglicosidi sono somministrati con composti al platino.

Se somministrata con l'amikacina, la tiamina (vitamina B1) può venir distrutta dal componente reattivo sodio bisolfito della formulazione dell'amikacina solfato.

L'indometacina può aumentare la concentrazione plasmatica dell'amikacina nei neonati.

Nei pazienti che ricevono anestetici, bloccanti neuromuscolari come tubocurarina, succinilcolina, decametonio, atracurio, rocuronio, vecuronio, o nei pazienti che ricevono massicce trasfusioni di sangue anticoagulato con citrato, c'è rischio di paralisi respiratoria.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'amikacina dev'essere somministrata a donne incinte e neonati solo se chiaramente necessario e sotto controllo medico (vedere paragrafo 4.4).

Ci sono dati limitati sull'uso degli aminoglicosidi in gravidanza. Gli aminoglicosidi possono causare danno fetale. Gli aminoglicosidi attraversano la placenta e sono stati riferiti casi di sordità totale, irreversibile, bilaterale, congenita in bambini le cui madri avevano ricevuto streptomina in gravidanza. Sebbene non siano stati riferiti effetti avversi nel feto o nei neonati nati da donne che avevano ricevuto altri aminoglicosidi in gravidanza, il rischio potenziale di danno sussiste. Se l'amikacina viene utilizzata in gravidanza o se la paziente resta incinta durante il trattamento con questo farmaco, la paziente deve essere messa al corrente dei potenziali rischi per il feto.

Allattamento

Non è noto se l'amikacina venga escreta nel latte materno. Per questo motivo occorre decidere se interrompere l'allattamento al seno o la terapia.

Fertilità

Studi di tossicità riproduttiva effettuati su topi e ratti non hanno evidenziato effetti nocivi sulla fertilità o tossicità fetale.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non vi sono studi sugli effetti dell'amikacina sulla capacità di guidare e di usare macchinari. Tuttavia, a causa del verificarsi di alcuni effetti avversi (vedere paragrafo 4.8), la capacità di guidare e di usare macchinari può essere compromessa.

4.8. Effetti indesiderati

Potenzialmente tutti gli aminoglicosidi possono indurre ototossicità, tossicità renale e blocco neuromuscolare. Tale tossicità si verifica più di frequente in pazienti con compromissione renale, in pazienti trattati con altri farmaci ototossici o nefrotossici e in pazienti trattati per periodi di tempo prolungati e/o a dosi superiori a quelle raccomandate (vedere paragrafo 4.4).

Gli effetti indesiderati vengono presentati per classe di sistemi e organi, con la terminologia definita da MedDRA, e per frequenza, utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Termine MedDRA
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Superinfezioni o colonizzazione da parte di batteri o lieviti resistenti ^a
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Anemia, eosinofilia
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Risposta anafilattica (reazione anafilattica, shock anafilattico e reazione anafilattoide), ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Ipomagnesiemia
Patologie del sistema nervoso	Non nota	Paralisi ^a
	Raro	Tremore ^a , parestesia ^a , mal di testa, disturbo dell'equilibrio ^a
Patologie dell'occhio	Raro	Cecità ^b , infarto della retina ^b
Patologie dell'orecchio e del	Raro	Tinnito ^a , ipoacusia ^a

labirinto	Non nota	Sordità ^a , sordità neurosensoriale ^a
Patologie vascolari	Raro	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota	Apnea, broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Non comune	Nausea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Rash
	Raro	Prurito, orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Raro	Artralgia, spasmi muscolari ^a
Patologie renali e urinarie	Non nota	Insufficienza renale acuta, nefropatia tossica, cellule nelle urine ^a
	Raro	Oliguria ^a , aumento della creatinina serica ^a , albuminuria ^a , azotemia ^a , globuli rossi nelle urine ^a , globuli bianchi nelle urine ^a
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro	Piressia

^a Vedere paragrafo 4.4

^b L'amikacina non è formulata per uso intravitale. Sono state riferite cecità e infarto della retina a seguito di somministrazioni intravitreali (iniezione nell'occhio) di amikacina.

I cambiamenti della funzionalità renale sono normalmente reversibili quando il farmaco viene interrotto.

Effetti tossici sull'ottavo nervo cranico possono portare a perdita dell'udito, perdita dell'equilibrio o entrambe. L'amikacina colpisce principalmente la funzione uditiva. Il danno cocleare comprende la sordità alle alte frequenze e solitamente si verifica prima che si riesca a rilevare una perdita clinica dell'udito con test audiometrico (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio vi è un generale rischio di reazioni nefrotossiche, ototossiche e neurotossiche (blocco neuromuscolare). Il blocco neuromuscolare con arresto respiratorio richiede un trattamento appropriato che comprende l'applicazione di calcio ionizzato (p. es. calcio gluconato o lattobionato in soluzione al 10-20%) (vedere paragrafo 4.4). In caso di sovradosaggio o reazione tossica, la dialisi peritoneale o l'emodialisi aiuteranno a rimuovere l'amikacina dal sangue. I livelli di amikacina si possono ridurre anche con emofiltrazione arterovenosa continua. Nel neonato si può prendere in considerazione anche la trasfusione di scambio.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici aminoglicosidici, codice ATC: J01GB06

Meccanismo d'azione

L'Amikacina è un antibiotico semisintetico appartenente al gruppo degli aminoglicosidi. Il meccanismo di azione, di tipo battericida, è analogo a quello degli altri aminoglicosidi e si esplica mediante inibizione della sintesi proteica dei microorganismi per il verificarsi di un legame molto stabile fra antibiotico e punto di attacco ribosomiale.

Effetti farmacodinamici

L'Amikacina possiede "in vitro" un largo spettro di azione che comprende numerosi microorganismi sia Gram-positivi che Gram-negativi: *Staphylococcus aureus* (compresi i ceppi produttori di penicillinasi e quelli meticillino resistenti), *E. Coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* indolo positivo e negativo, *Providentia stuartii*, *Salmonella s.p.p.*, *Shigella s.p.p.*, *Acinetobacter*.

L'Amikacina non viene degradata dalla maggior parte degli enzimi che inattivano gli altri aminoglicosidi, per cui i microorganismi resistenti alla gentamicina, alla tobramicina e alla kanamicina risultano invece sensibili all'Amikacina.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Studi di cinetica hanno messo in evidenza che il picco sierico massimo (22,8 mcg/ml) dopo somministrazione di 7,5 mg/kg i.m. si ottiene in 30-60' ed il tempo di emivita plasmatico del farmaco, in soggetti con normale funzionalità renale, è di 2-3 ore.

Livelli ematici terapeuticamente utili sono mantenuti per 10-12 ore dalla somministrazione. Dopo somministrazione e.v. lenta (7,5 mg/kg in 1-2 h), l'amikacina presenta livelli ematici alla fine dell'infusione di 37,5 mcg/ml con una emivita di circa 2 ore.

Biotrasformazione / Eliminazione

Il farmaco non è metabolizzato dall'organismo e la sua eliminazione avviene attraverso i reni (più del 90% della dose somministrata viene eliminata nelle urine nelle 24 ore).

Distribuzione

Il legame con le proteine sieriche è inferiore al 10%. L'amikacina diffonde rapidamente nei tessuti e fluidi dell'organismo quali cavità peritoneale, liquido pleurico, secrezioni bronchiali, raggiungendo livelli terapeuticamente utili oscillanti fra 10-20% dei livelli sierici. L'amikacina diffonde, in ragione del 10 - 20% dei livelli sierici, attraverso le meningi intatte, raggiungendo livelli pari anche al 50% in caso di meningi infiammate. L'amikacina attraversa la barriera placentare e si ritrova nel sangue fetale e nel liquido amniotico raggiungendo concentrazioni significative.

Popolazione pediatrica

I dati raccolti in studi clinici con dosi giornaliere multiple dimostrano che i livelli del farmaco nel fluido spinale di bambini normali sono all'incirca pari al 10-20% delle concentrazioni sieriche e possono arrivare al 50% in presenza di meningite.

Somministrazione intramuscolare ed endovenosa

Nei neonati, e in particolare nei prematuri, l'eliminazione renale dell'amikacina è ridotta.

In un unico studio effettuato su neonati (1-6 giorni di età postnatale) raggruppati in base al loro peso alla nascita (<2000, 2000-3000 e > 3000 g), l'amikacina è stata somministrata per via intramuscolare e/o endovenosa alla dose di 7.5 mg/kg. La clearance nei neonati >3000 g era di 0.84 ml/min/kg e l'emivita finale era di circa 7 ore. In questo gruppo il volume di distribuzione iniziale e il volume di distribuzione allo steady state erano, rispettivamente, di 0.3 ml/kg e 0.5 ml/kg. Nei gruppi con un peso corporeo più basso alla nascita la clearance/kg era inferiore e l'emivita più lunga. Somministrazioni ripetute ogni 12 ore in tutti i gruppi sopra indicati non producevano accumulo a distanza di 5 giorni.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

La DL₅₀ nel topo è risultata per via i.m. 704 mg/kg.

Nelle prove di tossicità sub-acuta sul cane il farmaco è risultato ben tollerato e non ha provocato la morte di alcun animale (50 mg/kg per i.m.). Anche le prove di tossicità cronica nel ratto non hanno evidenziato sintomatologie tossiche (150 mg/kg per i.m.).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Sodio citrato, Sodio bisolfito, Acido Solforico, Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

Evitare di miscelare l'Amikacina con altri antibiotici nella stessa siringa o nei flaconi di infusione. Fra le precauzioni d'uso e le interazioni medicamentose ed altre sono descritti gli effetti relativi.

6.3. Periodo di validità

24 mesi, a confezionamento integro.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Le soluzioni contenenti 2,5 mg/ml di principio attivo, possono essere utilizzate entro le 24 ore se conservate in frigorifero e comunque non al di sopra dei 25°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Scatola di cartone contenente: flaconcino di vetro sterilizzato munito di tappo in gomma e chiuso con una ghiera di alluminio. Confezioni:

- 1 Flaconcino da 250 mg/2 ml
- 1 Flaconcino da 500 mg/2 ml
- 1 Flaconcino da 1 g/4 ml

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratorio Italiano Biochimico Farmaceutico LISAPHARMA S.p.A.
Via Licinio, 11 - 22036 ERBA (CO)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LIKACIN IM IV 1 FL 250 mg/2 ml	A.I.C. n° 024475030
LIKACIN IM IV 1 FL 500 mg/2 ml	A.I.C. n° 024475055
LIKACIN IM IV 1 FL 1 g/4 ml	A.I.C. n° 024475067

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:
LIKACIN IM IV 1 FL 250 mg/2 ml: 25/06/1981
LIKACIN IM IV 1 FL 500 mg/2 ml: 25/06/1981
LIKACIN IM IV 1 FL 1 g/4 ml: 22/02/1983

Data del rinnovo più recente: Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

LIKACIN 5% Gel

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LIKACIN 5% Gel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni 100 g di gel contengono:

Principio attivo: Amikacina solfato pari a Amikacina g 5,0

Eccipienti con effetti noti: metile-p-idrossibenzoato, propile-p-idrossibenzoato

Per la lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel per uso cutaneo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento a breve termine di infezioni gravi sostenute da germi Gram-negativi sensibili all'antibiotico.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Applicare il gel sulla cute, una volta al dì (3-5 cm o più, a seconda dell'estensione della parte interessata) massaggiare delicatamente.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità individuale già accertata verso l'Amikacina e gli altri aminoglicosidi, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

L'Amikacina è potenzialmente nefrotossica, ototossica, e neurotossica. Per evitare effetti additivi, non associare con altri agenti ototossici o nefrotossici.

-Ototossicità: nei pazienti con insufficienza renale, qualora sia previsto un trattamento superiore ai 5 giorni, è necessario praticare un audiogramma prima di iniziare la terapia e nel corso del trattamento. Qualora si osservassero tinnito auricolare e diminuzione dell'udito o diminuzione della percezione ad alta frequenza, interrompere la somministrazione.

Sussiste un aumento del rischio di ototossicità nei pazienti con mutazioni del DNA mitocondriale (in particolare a livello del nucleotide 1555 con la sostituzione di A con G nel gene 12S rRNA), anche se i livelli sierici di aminoglicosidi rientrano nel range raccomandato durante il trattamento. In questi pazienti devono essere prese in considerazione opzioni terapeutiche alternative.

Nei pazienti con anamnesi familiare di mutazioni rilevanti o sordità indotta da aminoglicosidi devono essere presi in considerazione trattamenti alternativi o test genetici prima della somministrazione.

-Nefrotossicità: poichè si possono verificare alterazioni della funzione renale durante la terapia è consigliabile controllare i livelli di creatinina nel sangue. Per ridurre l'irritazione dei tubuli renali il paziente deve essere ben idratato, essendo l'amikacina presente in alta concentrazione nelle urine, e l'idratazione deve essere aumentata, qualora si dovessero riscontrare segni di insufficienza renale. In questo caso andrà considerata anche l'opportunità di modificare lo schema posologico. Qualora si verificasse l'aumento dell'azotemia o riduzione progressiva della diuresi, il trattamento deve essere sospeso.

-Neurotossicità: poichè l'amikacina ad alte dosi ha evidenziato negli animali da esperimento un'attività paralizzante muscolare, si deve tenere presente la possibilità di blocco neuromuscolare e paralisi respiratoria quando è somministrata contemporaneamente ad anestetici o α bloccanti neuromuscolari, se si verifica il blocco neuromuscolare, i sali di calcio sono in grado di neutralizzare il fenomeno.

E' possibile allergia crociata con altri aminoglicosidi. Come con gli altri antibiotici la terapia con amikacina può indurre comparsa di super-infezione da germi resistenti, in tale evenienza occorre interrompere il trattamento ed adottare un'opportuna terapia.

L'uso, specie se prolungato, dei prodotti per uso topico può dare origine a fenomeni di sensibilizzazione.

Per la presenza di metile p-idrossibenzoato e propile p-idrossibenzoato, il prodotto può provocare orticaria; generalmente si verificano reazioni di tipo ritardato (dermatiti da contatto), raramente reazioni immediate con orticaria e broncospasmo.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Il preparato non deve essere somministrato in associazione con diuretici a rapida azione quali: acido etacrinico, furosemide e mannitolo, per la possibilità di una rapida perdita dell'udito.

Le associazioni con altri aminoglicosidi, cefaloridina, colistina, paromomicina, aumentano il rischio di danno renale e otovestibolare.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Nelle donne in stato di gravidanza e nella primissima infanzia il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

Non si conosce se l'Amikacina venga escreta nel latte materno. Si dovrebbe comunque, come regola generale, in tali casi, evitare l'uso del prodotto o non permettere l'allattamento.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il preparato non ha effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

I principali effetti collaterali che possono comparire in corso di terapia con Amikacina, generalmente associati alla somministrazione di dosi superiori o a periodi di trattamento più lunghi di quelli raccomandati, sono: tossicità a livello dell'VIII paio di nervi cranici (soprattutto ototossicità) con ronzii auricolari, vertigini, sordità parziale e nefrotossicità con albuminuria, presenza di globuli rossi e bianchi e di cilindri nel sedimento, iperazotemia ed oliguria. Oltre agli effetti collaterali sopra descritti sono stati riscontrati casi di rash cutaneo da ipersensibilità, febbre iatrogena, cefalea, parestesie, tremori, nausea e vomito, eosinofilia, anemia, ipotensione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Non sono noti casi di sovradosaggio con l'utilizzo di amikacina per uso topico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibiotici per uso dermatologico

Codice ATC: D06AX12

L'Amikacina è un antibiotico semisintetico appartenente al gruppo degli aminoglicosidi. Il meccanismo d'azione, di tipo battericida, è analogo a quello degli altri aminoglicosidi e si esplica mediante inibizione della sintesi proteica del microorganismo per il verificarsi di un legame molto stabile fra antibiotico e punto di attacco ribosomiale.

L'Amikacina possiede in "vitro" un largo spettro di azione che comprende numerosi microrganismi sia Gram-positivi che Gram-negativi: *Staphylococcus aureus* (compresi i ceppi produttori di penicillinasi e quelli meticillino resistenti), *E. Coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* indolo positivo e negativo, *Providentia stuartii*, *Salmonella s.p.p.*, *Shigella s.p.p.*, *Acinetobacter*.

L'Amikacina non viene degradata dalla maggior parte degli enzimi che inattivano gli altri aminoglicosidi, per cui i microrganismi resistenti alla gentamicina, alla tobramicina ed alla Kanamicina risultano invece sensibili all'Amikacina.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Studi di cinetica hanno messo in evidenza che il picco sierico massimo (22,8 mcg/ml) dopo somministrazione di 7,5 mg/kg i.m. si ottiene in 30-60' ed il tempo di emivita plasmatica del farmaco, in soggetti con normale funzionalità renale, è di 2-3 ore.

Livelli ematici terapeuticamente utili sono mantenuti per 10-12 ore dalla somministrazione.

Dopo somministrazione e.v. lenta (7,5 mg/kg in 1-2 h), l'amikacina presenta livelli ematici alla fine dell'infusione di 37,5 mcg/ml con una emivita di circa due ore; il farmaco non è metabolizzato dall'organismo e la sua eliminazione avviene attraverso i reni (più del 90% della dose somministrata viene eliminata nelle urine delle 24 ore). Il legame con le proteine sieriche è inferiore al 10%.

L'Amikacina diffonde rapidamente nei tessuti e fluidi dell'organismo quali cavità peritoneale, liquido pleurico, secrezioni bronchiali, raggiungendo livelli terapeuticamente utili oscillanti fra il 10-20 % dei livelli sierici.

L'Amikacina diffonde, in ragione del 10-20% dei livelli sierici, attraverso le meningi intatte, raggiungendo livelli pari anche al 50% in caso di meningi infiammate.

L'Amikacina attraversa la barriera placentare e si ritrova nel sangue fetale e nel liquido amniotico raggiungendo concentrazioni significative.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

La DL₅₀ nel topo è risultata per via i.m. 704 mg/kg.

Nelle prove di tossicità sub-acuta sul cane il farmaco è risultato ben tollerato e non ha provocato la morte di alcun animale (50 mg/kg per i.m.). Anche le prove di tossicità cronica nel ratto non hanno evidenziato sintomatologie tossiche (150 mg/kg per i.m.).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Ogni 100 g di gel contengono i seguenti eccipienti:

Idrossietilcellulosa, Metile-p-idrossibenzoato, Propile-p-idrossibenzoato, Glicerina, Acqua depurata.

6.2. Incompatibilità

Nessuna particolare.

6.3. Periodo di validità

36 mesi.

Tale periodo di validità si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Scatola contenente un tubo da 30 g di gel.

6.6. Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Come descritto in posologia e modo di somministrazione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratorio Italiano Biochimico Farmaceutico LISAPHARMA S.p.A.
Via Licinio, 11 – 22036 ERBA (CO)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 024475081

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco