

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amikacina B. Braun 2,5 mg/ml, soluzione per infusione

Amikacina B. Braun 5 mg/ml, soluzione per infusione

Amikacina B. Braun 10 mg/ml, soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Soluzione per infusione endovenosa da 2,5 mg/ml:

1 ml di soluzione per infusione contiene 2,5 mg di amikacina, come amikacina solfato.

1 flacone da 100 ml contiene 250 mg di amikacina (come amikacina solfato).

Soluzione per infusione endovenosa da 5 mg/ml:

1 ml di soluzione per infusione contiene 5 mg di amikacina, come amikacina solfato.

1 flacone da 100 ml contiene 500 mg di amikacina (come amikacina solfato).

Soluzione per infusione endovenosa da 10 mg/ml:

1 ml di soluzione per infusione contiene 10 mg di amikacina, come amikacina solfato.

1 flacone da 100 ml contiene 1000 mg di amikacina (come amikacina solfato).

Eccipienti con effetti noti:

ogni 100 ml contengono 15 mmol (354 mg) di sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Soluzione acquosa limpida, incolore

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Per il trattamento delle seguenti infezioni gravi causate da batteri sensibili all'amikacina (vedere paragrafo 5.1) quando agenti antimicrobici meno tossici non sono efficaci:

- infezioni ospedaliere delle basse vie respiratorie compresa la polmonite grave,
- infezioni intra-addominali, compresa la peritonite,
- infezioni complicate e ricorrenti delle vie urinarie,
- infezioni della cute e dei tessuti molli comprese le infezioni di ustioni e ferite,
- endocardite batterica,
- infezioni intra-addominali postoperatorie.

La soluzione per infusione di Amikacina B. Braun da 2,5 mg/ml, 5 mg/ml e 10 mg/ml può essere utilizzata anche nel trattamento di pazienti con batteriemia associata a una qualunque delle infezioni elencate sopra (o di cui si sospetti l'associazione).

La soluzione per infusione di Amikacina B. Braun da 2,5 mg/ml, 5 mg/ml e 10 mg/ml si utilizza comunemente in combinazione con altri antibiotici appropriati per coprire lo spettro batterico presente nella rispettiva infezione.

Si deve tenere conto delle linee guide ufficiali all'uso appropriato degli agenti antibatterici.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

### **Posologia**

Per il calcolo del dosaggio corretto è necessario conoscere il peso corporeo pre-trattamento del paziente.

### **Monitoraggio della concentrazione del medicinale**

Lo stato della funzionalità renale deve essere stimato misurando la concentrazione di creatinina sierica o calcolando il tasso di clearance della creatinina endogena. A tale scopo, l'azoto ureico nel sangue (BUN) è molto meno affidabile. La rivalutazione della funzionalità renale deve essere condotta periodicamente durante la terapia. Ogni volta che sia possibile, le concentrazioni di amikacina nel siero devono essere misurate per garantire livelli adeguati ma non eccessivi. È desiderabile misurare le concentrazioni di picco e di valle nel siero in maniera intermittente durante la terapia.

Le concentrazioni di picco (30-90 minuti dopo l'iniezione) superiori a 35 mcg/ml e le concentrazioni di valle (appena prima della dose successiva) superiori a 10 mcg/ml devono essere evitate.

Il dosaggio deve essere regolato come indicato. Nei pazienti con funzionalità renale normale, può essere usato il dosaggio di una volta al giorno; le concentrazioni di picco in questi casi possono eccedere i 35 microgrammi/ml. Il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche è fortemente raccomandato nei pazienti con compromissione renale.

### **Pazienti con funzionalità renale normale (clearance della creatinina $\geq$ 50 ml/min)**

#### ***Dosaggio in pazienti con funzionalità renale normale***

##### Adulti, adolescenti e bambini oltre i 12 anni (più di 33 kg di peso corporeo):

Il dosaggio endovenoso raccomandato per gli adulti e gli adolescenti con funzionalità renale normale (clearance della creatinina  $\geq$  50 ml/min) è di 15 mg/kg di peso corporeo al giorno. Questo dosaggio può essere somministrato in un'unica dose giornaliera o suddiviso in 2 dosi identiche, vale a dire 7,5 mg/kg di peso corporeo ogni 12 ore.

La dose giornaliera totale non deve superare 1,5 g. Nei pazienti con endocardite o neutropenia febbrile si deve somministrare il medicinale due volte al giorno, dal momento che non si dispone di dati sufficienti a sostegno della monosomministrazione giornaliera.

##### Infanti, divezzi e bambini (da 4 settimane a 12 anni):

Il dosaggio endovenoso (per infusione endovenosa lenta) raccomandato nei bambini con funzionalità renale normale è di 15-20 mg/kg PC/die. Questo dosaggio può essere somministrato come 15-20 mg/kg PC una volta al giorno o come 7,5 mg/kg PC ogni 12 ore. Nei pazienti con endocardite o neutropenia febbrile si deve somministrare il medicinale due volte al giorno, dal momento che non si dispone di dati sufficienti a sostegno della monosomministrazione giornaliera.

##### Neonati:

Una dose da carico iniziale di 10 mg/kg PC seguita da 7,5 mg/kg PC ogni 12 ore (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### Neonati prematuri:

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

Volumi di infusione nei pazienti con funzionalità renale normale:

Dosaggio in mg per kg di peso corporeo														
Peso corporeo														
<b>Amikacina B. Braun 2,5 mg/ml (100 ml = 250 mg)</b>														
	2,5 kg	5 kg	10 kg	12,5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg	
Amikacina in mg														
7,5	7,50	15,00	30,00	37,50	60,00	90,00	120,00	150,00	180,00	210,00	240,00	270,00	300,00	m l
15	15,00	30,00	60,00	75,00	120,00	180,00	240,00	300,00	360,00	420,00	480,00	540,00	600,00	
20	20,00	40,00	80,00	100,00	160,00	240,00	320,00	400,00	480,00	560,00	640,00	720,00	800,00	
Peso corporeo														
<b>Amikacina B. Braun 5 mg/ml (100 ml = 500 mg)</b>														
	2,5 kg	5 kg	10 kg	12,5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg	
Amikacina in mg														
7,5	3,75	7,50	15,00	18,75	30,00	45,00	60,00	75,00	90,00	105,00	120,00	135,00	150,00	m l
15	7,50	15,00	30,00	37,50	60,00	90,00	120,00	150,00	180,00	210,00	240,00	270,00	300,00	
20	10,00	20,00	40,00	50,00	80,00	120,00	160,00	200,00	240,00	280,00	320,00	360,00	400,00	
Peso corporeo														
<b>Amikacina B. Braun 10 mg/ml (100 ml = 1000 mg)</b>														
	2,5 kg	5 kg	10 kg	12,5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg	
Amikacina in mg														
7,5	1,88	3,75	7,50	9,38	15,00	22,50	30,00	37,50	45,00	52,50	60,00	67,50	75,00	m l
15	3,75	7,50	15,00	18,75	30,00	45,00	60,00	75,00	90,00	105,00	120,00	135,00	150,00	
20	5,00	10,00	20,00	25,00	40,00	60,00	80,00	100,00	120,00	140,00	160,00	180,00	200,00	

Somministrando Amikacina B. Braun 2,5 mg/ml, 5 mg/ml e 10 mg/ml soluzione per infusione con una pompa da infusione si migliora la precisione del dosaggio.

Questa formulazione esclusivamente monouso è pronta all'uso e non deve essere diluita prima della somministrazione.

Per evitare il sovradosaggio, soprattutto nei bambini, si deve scegliere la concentrazione più adatta tra quelle disponibili.

### Dose massima giornaliera:

La dose totale giornaliera somministrata mediante tutte le vie di somministrazione non deve eccedere i 15-20 mg/kg PC/die.

Dovendo effettuare aggiustamenti posologici, non si consiglia la monosomministrazione giornaliera di amikacina nei pazienti con compromissione del sistema immunitario, insufficienza renale, fibrosi cistica, ascite, ustioni estese (su oltre il 20% della superficie cutanea), nei pazienti anziani e in gravidanza.

### Durata del trattamento

La durata complessiva della terapia deve essere limitata a 7-10 giorni, in base alla gravità dell'infezione. Nelle infezioni gravi e complicate, ove il trattamento con amikacina superi i 10 giorni, è necessaria una nuova valutazione dell'idoneità del trattamento con amikacina, dal momento che l'eventuale prosecuzione dello stesso richiede oltre al monitoraggio dei livelli sierici dell'amikacina, il monitoraggio delle funzioni renale, uditiva e vestibolare.

Al regime posologico raccomandato, i pazienti con infezioni causate da germi sensibili devono rispondere alla terapia entro 24-48 ore. Quando non si osserva una risposta clinica definita nei primi 3-5 giorni la terapia deve essere interrotta e il modello di sensibilità all'antibiotico dell'organismo invasore deve essere ricontrollato. La mancata risposta dell'infezione può essere dovuta alla resistenza dell'organismo o alla presenza di focolai settici che richiedono un drenaggio chirurgico.

### **Pazienti con funzionalità renale compromessa (clearance della creatinina < 50 ml/min)**

#### Dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità renale

*Da notare:* nei pazienti con disturbi della funzionalità renale (clearance della creatinina <50 ml/min) la monosomministrazione giornaliera di amikacina non è raccomandata, poiché tali pazienti avranno un'esposizione prolungata a concentrazioni di valle elevate. Vedere di seguito le regolazioni del dosaggio nei pazienti con funzionalità renale compromessa.

Per i pazienti con funzionalità renale compromessa che ricevono le consuete due o tre somministrazioni al giorno, le concentrazioni di amikacina nel siero devono essere monitorate ogni volta che sia possibile mediante procedure analitiche appropriate. Nei pazienti con funzionalità renale compromessa le dosi devono essere regolate, somministrando dosi normali a intervalli prolungati oppure somministrando dosi ridotte a intervalli fissi, al fine di evitare un accumulo di amikacina.

Entrambi i metodi sono basati sui valori di clearance della creatinina o della creatinina sierica del paziente poiché è stato osservato che questi sono correlati alle emivite degli aminoglicosidi nei pazienti con funzionalità renale ridotta. Tali schemi posologici devono essere usati in combinazione con accurate osservazioni cliniche e di laboratorio del paziente e devono essere modificate secondo necessità, inclusa la loro modifica quando viene effettuata la dialisi.

#### *Prolungamento dell'intervallo di dosaggio con dosi normali*

Se il tasso di clearance della creatinina non è disponibile e la condizione del paziente è stabile, l'intervallo di somministrazione in ore per la singola dose normale (cioè quella che verrebbe data a pazienti con funzionalità renale nella norma con uno schema posologico di due volte al giorno, 7,5 mg/kg) viene calcolato come 9 volte il livello della creatinina sierica. Se, per esempio, la concentrazione della creatinina è di 2 mg/100 ml, la singola dose individuale raccomandata (7,5 mg/kg di peso corporeo) deve essere somministrata ogni  $2 \times 9 = 18$  ore.

#### *Riduzione della dose con intervalli di dosaggio normali*

Se le determinazioni del dosaggio sierico non sono disponibili e se la condizione del paziente è stabile, i valori della creatinina sierica e della clearance della creatinina sono gli indicatori più facilmente

disponibili del grado di compromissione renale da usare come guida per il dosaggio. Per i pazienti con insufficienza renale cronica nei quali sia noto il valore della clearance della creatinina, la dose di carico è pari a 7,5 mg/kg di peso corporeo di amikacina. La dose di mantenimento somministrata a intervalli di 12 ore deve essere ridotta in proporzione alla riduzione del tasso di clearance della creatinina del paziente ed è calcolata dalla formula:

$$\text{dose di amikacina ridotta [mg]} = \frac{\text{clearance della creatinina}_{\text{corrente}} \text{ [ml/min]}}{\text{clearance della creatinina}_{\text{normale}} \text{ [ml/min]}} \times \text{dose di carico calcolata di amikacina}$$

Come guida si possono assumere i valori riportati nella tabella qui sotto:

Clearance della creatinina [ml/min]	Dosaggio giornaliero dell'amikacina [mg/kg di peso corporeo al giorno]	Dosaggio di amikacina per 12 ore per un paziente di 70 kg di peso corporeo [mg]
70 – 80	7,6 – 8	266 – 280
60 – 69	6,4 – 7,6	224 – 266
50 – 59	5,4 – 6,4	186 – 224
40 – 49	4,2 – 5,4	147 – 186
30 – 39	3,2 – 4,2	112 – 147
20 – 29	2,1 – 3,1	77 – 112
15 – 19	1,6 – 2,0	56 – 77

Gli schemi posologici summenzionati non vanno intesi come rigide raccomandazioni, ma sono forniti come guida per il dosaggio quando la misurazione dei livelli sierici di amikacina non è fattibile.

Una guida approssimativa alternativa per determinare il dosaggio ridotto a intervalli di dodici ore (per pazienti i cui valori di creatinina sierica allo stato stazionario siano noti) è quella di dividere la dose normalmente raccomandata per la creatinina sierica del paziente.

#### Pazienti sottoposti a emodialisi o a dialisi peritoneale

L'emodialisi consente di rimuovere facilmente l'amikacina dal sangue, più del 90% della dose è eliminato entro 4 ore.

Ai pazienti anurici si somministra una dose iniziale normale (7,5 mg/kg). Le dosi successive, somministrate dopo l'emodialisi, saranno comprese tra 2,5 e 3,75 mg/kg.

Il monitoraggio dei livelli sierici è essenziale.

#### Pazienti sottoposti a dialisi peritoneale

È molto meno efficace, solo il 30% della dose somministrata può essere rimosso in 12 ore.

#### Somministrazione una volta al giorno

Nelle situazioni cliniche con aumento del volume di distribuzione, la prima dose, la dose di carico, sarà compresa tra 20 e 30 mg/kg e successivamente dovrà essere adattata in base alla C<sub>max</sub>.

#### Pazienti anziani

Nei pazienti anziani, per ottenere le concentrazioni plasmatiche terapeutiche possono essere sufficienti dosi di mantenimento inferiori rispetto agli adulti più giovani.

#### Pazienti obesi

La diffusione dell'amikacina nel tessuto adiposo è scarsa. La dose adeguata può essere calcolata a

partire dal peso corporeo ideale stimato del paziente, al quale si aggiunge il 40% del peso in eccesso per ottenere il peso in base al quale determinare i mg/kg.

Non si deve superare la dose massima di 1,5 g al giorno.

Nei pazienti obesi si raccomanda di calcolare la dose in base al peso secco.

Formula per calcolare il peso, da utilizzare per determinare la posologia nei pazienti obesi (P1):

$$P1 = PI + (PA - PI) \times 0,4$$

PI = peso ideale

PA = peso attuale

#### Pazienti con ascite

Tenendo conto della distribuzione relativamente più ampia nel compartimento del liquido extracellulare, per ottenere concentrazioni sieriche adeguate è necessario somministrare dosi più elevate.

#### **Modo di somministrazione**

##### Uso endovenoso.

Il tempo d'infusione preferito negli adulti è di 30 minuti ma può arrivare fino a 60 minuti. Nei pazienti pediatrici, la soluzione deve essere normalmente infusa nell'arco di 30-60 minuti. I bambini più piccoli devono ricevere un'infusione nell'arco di 1-2 ore.

#### **4.3 Controindicazioni**

- ipersensibilità all'amikacina o ad altri aminoglicosidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Una storia clinica di ipersensibilità o gravi reazioni tossiche agli aminoglicosidi può controindicare l'utilizzo di qualsiasi aminoglicoside a causa delle note sensibilità crociate dei pazienti verso i medicinali di questa classe.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

È necessario fare attenzione nel somministrare il medicinale a pazienti con:

- compromissione renale
- danni uditivi o vestibolari
- disturbi neuromuscolari (ad es. miastenia grave, parkinsonismo, in quanto la debolezza muscolare può essere aggravata a causa del potenziale effetto curaro-simile degli aminoglicosidi sulla giunzione neuromuscolare) e
- nei pazienti trattati con un altro aminoglicoside subito prima del trattamento con amikacina.

I pazienti trattati con aminoglicosidi parenterali devono ricevere un accurato monitoraggio clinico a causa della potenziale ototossicità e nefrotossicità associate al loro utilizzo.

**Gli effetti tossici degli aminoglicosidi, compresa l'amikacina, sono più frequenti nei pazienti con compromissione renale, se si somministrano dosi elevate e se la durata del trattamento viene prolungata.**

Non è stata accertata la sicurezza del trattamento per periodi superiori ai 14 giorni. Tra gli altri fattori che aumentano il rischio di tossicità degli aminoglicosidi figurano l'età avanzata e la disidratazione.

#### **Neuro/ototossicità**

La neurotossicità, che si manifesta come ototossicità vestibolare e/o uditiva bilaterale, può presentarsi

in pazienti trattati con aminoglicosidi. Il rischio di ototossicità indotta da aminoglicosidi è maggiore nei pazienti con funzionalità renale compromessa o nei pazienti la cui terapia viene prolungata oltre 5-7 giorni di trattamento, anche in pazienti sani.

La sordità alle alte frequenze in genere si verifica per prima e può essere rilevata soltanto mediante esami audiometrici. Possono verificarsi vertigini, che possono essere prova di un danno vestibolare. Altre manifestazioni di neurotossicità possono includere insensibilità, formicolio cutaneo, spasmi muscolari e convulsioni.

Durante la terapia, i pazienti che sviluppano un danno cocleare o vestibolare potrebbero non accusare sintomi che indichino lo sviluppo di una tossicità a carico dell'ottavo nervo e potrebbero verificarsi sordità bilaterale irreversibile, parziale o totale, oppure vertigini invalidanti dopo l'interruzione del medicinale. Vedere anche paragrafo 4.8.

L'ototossicità indotta da aminoglicosidi è in genere irreversibile.

### **Tossicità neuromuscolare**

Il blocco neuromuscolare e la paralisi respiratoria sono stati segnalati in seguito a iniezione parenterale, instillazione topica (come nell'irrigazione ortopedica e addominale o nel trattamento locale dell'empima) e in seguito all'uso orale di aminoglicosidi.

La possibilità di paralisi respiratoria deve essere presa in considerazione se gli aminoglicosidi sono somministrati tramite qualsiasi via, soprattutto in pazienti trattati contemporaneamente con medicinali che esercitano blocchi neuromuscolari.

Vedere anche paragrafo 4.5.

Se si verifica un blocco neuromuscolare, i sali di calcio possono invertire la paralisi respiratoria, ma può essere necessaria l'assistenza respiratoria meccanica. Il blocco neuromuscolare e la paralisi muscolare sono stati dimostrati in animali di laboratorio trattati con dosi elevate di amikacina.

### **Tossicità renale**

Gli aminoglicosidi sono potenzialmente nefrotossici. La tossicità renale è indipendente dalla concentrazione plasmatica di picco (C<sub>max</sub>). Il rischio di nefrotossicità è maggiore nei pazienti con funzionalità renale compromessa e nei pazienti che ricevono dosi elevate, oppure nei pazienti la cui terapia viene prolungata.

I pazienti devono essere ben idratati durante il trattamento e la funzionalità renale deve essere valutata mediante i metodi abituali prima di iniziare la terapia e quotidianamente durante il ciclo di trattamento. Vedere paragrafo 4.2.

Qualora compaiano segni di disfunzione renale, quali cilindruria, presenza di leucociti o di globuli rossi, albuminuria, riduzione della clearance della creatinina, ridotto peso specifico dell'urina, iperazotemia, aumento del BUN, aumento della creatinemia e oliguria, si devono ridurre i dosaggi giornalieri e/o allungare gli intervalli tra le somministrazioni.

Il trattamento deve essere interrotto in caso di aumento dell'azotemia o di riduzione graduale del volume delle urine.

### **Monitoraggio del paziente**

La funzionalità renale e dell'ottavo nervo cranico devono essere attentamente monitorate soprattutto nei pazienti con compromissione renale nota o sospetta all'inizio della terapia e anche in coloro la cui funzione renale è inizialmente normale ma che sviluppano segni di disfunzione renale nel corso della terapia. Quando fattibile, le concentrazioni sieriche di amikacina devono essere monitorate per garantire adeguati livelli ed evitare livelli potenzialmente tossici. L'urina deve essere esaminata per un ridotto peso specifico, un'aumentata escrezione proteica e la presenza di cellule o cilindri. L'azoto ureico nel sangue, la creatinina sierica o la clearance della creatinina devono essere misurati in maniera periodica. Quando possibile, è necessario ottenere audiogrammi seriali nei pazienti abbastanza grandi per essere testati, in particolare nei pazienti ad alto rischio. L'evidenza di ototossicità (capogiri, vertigini, tinnito, fragore nelle orecchie e perdita di udito) o nefrotossicità richiede l'interruzione del medicinale o la regolazione del dosaggio. Vedere paragrafo 4.8.

Si deve sospendere la terapia con amikacina qualora si sviluppi tinnito o una perdita dell'udito soggettiva, o nel caso in cui gli audiogrammi di follow-up mostrino una perdita significativa della risposta alle frequenze elevate.

Come con altri antibiotici, l'uso di amikacina può comportare l'eccessiva crescita di organismi non sensibili. Se ciò dovesse verificarsi, deve essere istituita una terapia idonea.

Gli aminoglicosidi applicati localmente nell'ambito di una procedura chirurgica sono assorbiti rapidamente e quasi completamente (con l'eccezione della vescica urinaria). Sono stati riportati casi di sordità irreversibile, insufficienza renale e morte per blocco neuromuscolare associati all'irrigazione del campo chirurgico con preparazioni a base di aminoglicosidi (indipendentemente dalla quantità). In seguito alla somministrazione intravitale (iniezione nell'occhio) di amikacina, è stato riportato infarto maculare, che conduce a volte alla perdita permanente della vista.

#### Pazienti anziani

I pazienti anziani potrebbero avere una ridotta funzionalità renale che potrebbe non essere evidente negli esami di screening di routine come il BUN o la creatinina sierica. Una determinazione della clearance della creatinina potrebbe essere più utile. Il monitoraggio della funzione renale nei pazienti anziani durante il trattamento con aminoglicosidi è particolarmente importante.

#### Popolazione pediatrica

Gli aminoglicosidi devono essere utilizzati con cautela nei neonati e nei neonati prematuri a causa dell'immaturità renale di questi pazienti e del conseguente allungamento dell'emivita sierica di questi farmaci.

#### Avvertenze/precauzioni speciali riguardanti gli eccipienti

I prodotti medicinali contengono 15 mmol (o 354 mg) di sodio per 100 ml; è necessario tenerne conto nei pazienti che seguono una dieta iposodica.

#### Interferenza con i test di laboratorio

I dosaggi della creatinina sierica potrebbero fornire valori falsamente elevati quando contemporaneamente vengono somministrate cefalosporine. La reciproca inattivazione dell'amikacina e degli antibiotici beta-lattamici potrebbe continuare nei campioni (ad es. siero, liquido cefalorachidiano ecc.) prelevati per il dosaggio degli aminoglicosidi, portando in tal modo a risultati erranei. Pertanto, i campioni devono essere analizzati immediatamente dopo l'interruzione o devono essere refrigerati oppure l'antibiotico beta-lattamico deve essere inattivato aggiungendo beta-lattamasi. L'inattivazione dell'aminoglicoside è clinicamente significativa solo nei pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### **Medicinali antibiotici beta-lattamici**

Può verificarsi una riduzione nell'attività sierica quando un aminoglicoside o farmaco di tipo penicillinico sono somministrati contemporaneamente con amikacina in vivo mediante vie di somministrazione separate.

#### **Altre sostanze neurotossiche, ototossiche o nefrotossiche**

Tenendo conto dei possibili effetti additivi, si deve evitare la somministrazione concomitante o consecutiva, sia sistemica che topica, di altre sostanze neurotossiche, ototossiche o nefrotossiche.

Le seguenti sostanze neuro- e/o oto- e/o nefro-tossiche possono incrementare la tossicità dell'amikacina:



- Altri aminoglicosidi parenterali (ad es. kanamicina, paromomicina)
- Altri chemioterapici antinfettivi, ad es.
  - bacitracina,
  - amfotericina B,
  - cefalosporine (ad es. cefaloridina),
  - vancomicina,
  - polixine (polimixina B, colistina),
  - viomicina
- Citostatici contenenti platino:
  - carboplatino (ad alte dosi), cisplatino, oxaliplatino (soprattutto in caso di insufficienza renale preesistente)
- Immunosoppressori:
  - ciclosporina,
  - tacrolimus
- Diuretici ad azione rapida, ad es.
  - furosemide
  - acido etacrinico (potenziale ototossicità intrinseca, la tossicità aggiuntiva degli aminoglicosidi potrebbe essere aumentata a causa dell'effetto disidratante dei diuretici e di un'aumentata concentrazione di aminoglicosidi nel siero e nei tessuti).
- Anestesia con metossiflurano / amikacina  
 Gli aminoglicosidi possono aumentare l'effetto di danneggiamento del rene del metossiflurano. Quando usati in concomitanza possono verificarsi neuropatie estremamente gravi.

Quando si associa l'amikacina a un agente potenzialmente nefrotossico od ototossico, è necessario effettuare un monitoraggio molto attento della capacità uditiva e della funzionalità renale. In caso di utilizzo concomitante con un diuretico ad azione rapida si deve controllare lo stato di idratazione del paziente.

#### ***Amikacina/miorilassanti e altre sostanze - effetti neuromuscolari***

In caso di trattamento concomitante con amikacina e:

- agenti bloccanti neuromuscolari (ad es. succinilcolina, decametonio, atracurio, rocuronio, vecuronio),
- grandi quantità di sangue citrato o
- anestetici

ci si deve attendere un incremento del blocco neuromuscolare realizzato da questi farmaci, il quale potrebbe condurre alla paralisi respiratoria. In caso di intervento chirurgico si deve informare l'anestesista che è in corso la somministrazione di questo medicinale.

L'iniezione di sali di calcio può neutralizzare il blocco neuromuscolare indotto dagli aminoglicosidi (vedere paragrafo 4.9)

#### **Indometacina**

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

#### **Bifosfonati**

Vi è un aumentato rischio di ipocalcemia quando gli aminoglicosidi sono somministrati assieme ai bifosfonati.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### *Gravidanza*

I dati relativi all'uso degli aminoglicosidi nelle donne in gravidanza sono limitati. Gli aminoglicosidi possono causare danni al feto. Gli aminoglicosidi attraversano la placenta e sono stati riportati casi di

sordità bilaterale congenita totale e irreversibile in bambini le cui madri avevano assunto streptomina durante la gravidanza. Benché non siano stati riportati effetti avversi sul feto o sul neonato in donne trattate con altri aminoglicosidi, esiste il rischio di nocività. Se si utilizza l'amikacina durante la gravidanza o se la paziente rimane incinta mentre assume il farmaco, è necessario informarla del potenziale rischio per il feto.

Amikacina B. Braun 2,5 mg/ml, 5 mg/ml e 10 mg/ml soluzione per infusione non deve essere usata durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con amikacina. Se si ritiene necessario il trattamento, questo deve essere effettuato solo sotto la supervisione di un medico (vedere paragrafo 4.4).

#### *Allattamento*

Non è noto se l'amikacina/i metaboliti siano escreti nel latte materno. La decisione se interrompere l'allattamento o interrompere /astenersi dalla terapia con Amikacina B. Braun 5 mg/ml e 10 mg/ml soluzione per infusione deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

#### *Fertilità*

Gli studi sulla tossicità riproduttiva nel topo e nel ratto non hanno riportato effetti sulla fertilità o tossicità fetale.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

In caso di somministrazione a pazienti ambulatoriali, si consiglia cautela nella guida e nell'uso di macchinari, tenuto conto di possibili effetti indesiderati come i disturbi dell'equilibrio (vedere paragrafo 4.8) che potrebbero compromettere la capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Tutti gli aminoglicosidi hanno il potenziale di indurre ototossicità, tossicità renale e blocco neuromuscolare.

Tali tossicità si verificano più spesso nei pazienti con compromissione renale, in pazienti trattati con altri medicinali ototossici o nefrotossici e in pazienti trattati per periodi prolungati e/o con dosi più elevate di quelle raccomandate (vedere paragrafo 4.4).

Segue un elenco delle reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate al trattamento, ordinate per sistemi e organi e per frequenza assoluta.

- Molto comune  $\geq 1/10$  di pazienti trattati
- Comune  $\geq 1/100$ ,  $<1/10$  di pazienti trattati
- Non comune  $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$  di pazienti trattati
- Raro  $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$  di pazienti trattati
- Molto raro  $<1/10.000$  di pazienti trattati
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Per maggiori dettagli relativi agli specifici effetti indesiderati contrassegnati con "a" o "b" vedere il paragrafo 4.8.

<i>Infezioni ed infestazioni:</i>
Non comune: Sovrainfezione o colonizzazione con batteri resistenti o lieviti <sup>a</sup>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>
Raro: Anemia, eosinofilia
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>

Non nota:	Reazioni anafilattiche (reazioni anafilattiche, shock anafilattico, reazione anafilattoide), manifestazioni di ipersensibilità, vedere anche le sezioni “ <i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i> ” e “ <i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> ”
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	
Raro:	Ipomagnesiemia
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	
Non comuni:	Capogiro <sup>a</sup> , vertigine <sup>a</sup>
Raro:	Mal di testa, parestesia <sup>a</sup> , tremore <sup>a</sup> , disturbo dell’equilibrio <sup>a</sup>
Non nota:	Paralisi <sup>a</sup>
<i>Patologie dell’occhio:</i>	
Raro:	Cecità <sup>b</sup> , infarto della retina <sup>b</sup>
<i>Patologie dell’orecchio e del labirinto:</i>	
Raro:	Tinnito <sup>a</sup> , ipoacusia <sup>a</sup>
Non nota:	Sordità <sup>a</sup> , sordità neurosensoriale <sup>a</sup>
<i>Patologie vascolari:</i>	
Raro:	Ipotensione
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	
Non nota:	Apnea, broncospasmo
Molto raro:	Paralisi respiratoria (casi isolati)
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	
Non comune:	Nausea, vomito
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	
Non comune	Rash
Raro:	Prurito, orticaria
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	
Raro:	Artralgia, spasmi muscolari
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	
Non comune:	Danno a carico dei tubuli renali
Non nota:	Insufficienza renale acuta, nefropatia tossica, cellule nell’urina <sup>a</sup>
Raro	Oliguria <sup>a</sup> , aumento della creatinina ematica <sup>a</sup> , albuminuria <sup>a</sup> , azotemia <sup>a</sup> , globuli rossi nell’urina <sup>a</sup> , globuli bianchi nell’urina <sup>a</sup>
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	
Raro:	Piressia

#### Informazioni su specifici effetti indesiderati

<sup>a</sup>Vedere paragrafo 4.4

<sup>b</sup>Amikacina non è formulato per un uso intravitreale. In seguito alle somministrazioni intravitreali (iniezione nell’occhio) di amikacina sono stati riportati cecità e infarto della retina.

Le alterazioni della funzionalità renale sono in genere reversibili quando il medicinale viene interrotto. Gli effetti tossici sull’ottavo nervo cranico possono comportare perdita di udito, perdita di equilibrio o entrambe le cose. L’amikacina influisce in primo luogo sulla funzionalità uditiva. Il danno cocleare include la sordità alle alte frequenze e in genere si verifica prima che la perdita clinica dell’udito possa essere rilevata mediante esami audiometrici (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 [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)

## 4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può causare nefrotossicità, ototossicità o un effetto curarizzante (blocco neuromuscolare).

### **Trattamento**

In caso di sovradosaggio o di reazioni tossiche si deve interrompere l'infusione di amikacina e si può praticare la dialisi peritoneale o l'emodialisi per accelerare la rimozione di amikacina dal sangue. Anche l'emofiltrazione artero-venosa continua può contribuire a eliminare l'amikacina che si accumula nel sangue. Nei neonati si può prendere in considerazione un'exanguinotrasfusione, tuttavia prima di attuare tale provvedimento è necessario sentire il parere di un esperto.

Il blocco neuromuscolare con arresto respiratorio necessita di un trattamento adeguato inclusa la somministrazione di calcio ionico (ad es. come gluconato o lattobionato in soluzione al 10-20%). Nella paralisi respiratoria può essere necessaria la ventilazione meccanica.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri aminoglicosidi, codice ATC: J01GB06

L'amikacina è un antibiotico aminoglicosidico semisintetico derivato dalla kanamicina. È stato ottenuto per acilazione con un acido amino-idrossibutirrico in corrispondenza dell'aminogruppo C-1 della frazione 2-desossistreptamina.

#### Meccanismo d'azione

L'amikacina agisce impedendo la sintesi proteica a livello del ribosoma batterico attraverso l'interazione con l'RNA ribosomiale e la successiva inibizione della traduzione, nei microbi sensibili. Questo ha come effetto un'azione battericida.

#### Rapporto PK/PD

Il parametro PK/PD più importante ai fini della previsione dell'effetto battericida dell'amikacina è il rapporto tra la concentrazione massima nel siero ( $C_{max}$ ) e la concentrazione minima inibente (CMI) del rispettivo patogeno. Un rapporto  $C_{max}/CMI$  di 8:1 o 10:1 è ritenuto in grado di indurre un'efficiente soppressione batterica e la prevenzione della ricrescita dei microrganismi.

L'amikacina mostra un effetto post-antibiotico sia *in vitro* che *in vivo*. L'effetto post-antibiotico permette di allungare l'intervallo tra le somministrazioni senza perdere efficacia nei confronti della maggior parte dei bacilli gram-negativi.

#### Meccanismo/i di resistenza

La resistenza all'amikacina può emergere attraverso i seguenti meccanismi:

- Inattivazione enzimatica: una modificazione enzimatica delle molecole dell'aminoglicoside è il meccanismo di resistenza prevalente. È mediato dalle acetiltransferasi, dalle fosfotransferasi o dalle nucleotidiltransferasi, codificate principalmente da plasmidi. Grazie alla sua capacità di resistere alla degradazione da parte degli enzimi inattivanti gli aminoglicosidi, l'amikacina ha dimostrato di essere efficace nei confronti di molti ceppi resistenti agli aminoglicosidi.
- Ridotta penetrazione ed efflusso attivo: questi meccanismi di resistenza si osservano in *Pseudomonas aeruginosa*. Dati recenti indicano l'emergenza di meccanismi di resistenza simili in *Acinetobacter* spp.
- Alterazione della struttura bersaglio: solo in qualche caso si osservano alterazioni all'interno dei ribosomi come causa di resistenza.

Tra l'amikacina e altri antibiotici aminoglicosidici esiste una resistenza crociata parziale.

### **Efficacia e sicurezza clinica**

#### **Breakpoints**

Secondo l'EUCAST, per l'amikacina si applicano i seguenti valori limite:

<b>Organismo</b>	<b>Breakpoint EUCAST (mg/l)</b>	
	<b>S ≤</b>	<b>R &gt;</b>
<i>Enterobacteriaceae</i> ; <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> e <i>Staphylococcus</i>	8	16
<i>Breakpoint non correlati alla specie</i> <sup>1</sup> *	8	16

\*Basati principalmente sulla farmacocinetica nel siero.

1) I breakpoint si riferiscono alla somministrazione di una dose endovenosa di amikacina di 15 mg/kg/die

#### **Spettro di attività dell'amikacina:**

La prevalenza della resistenza acquisita può variare per le singole specie in base alla zona geografica e al tempo; è auspicabile acquisire informazioni locali sulla resistenza, soprattutto quando si trattano infezioni gravi. In base alle necessità, si deve ricorrere al parere di esperti qualora la prevalenza della resistenza a livello locale sia tale da mettere in dubbio l'utilità dell'agente almeno in alcuni tipi di infezioni.

<b>Specie comunemente sensibili</b>
<b><i>Microrganismi aerobi gram-positivi</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i> <sup>o</sup>
<b><i>Microrganismi aerobi gram-negativi</i></b>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i> <sup>o</sup>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>1</sup>
<i>Salmonella enterica</i> <sup>o</sup>
<i>Serratia liquefaciens</i> <sup>o</sup>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella spp.</i>
<b>Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema</b>
<b><i>Microrganismi aerobi gram-positivi</i></b>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<b><i>Microrganismi aerobi gram-negativi</i></b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<b>Microrganismi intrinsecamente resistenti</b>
<b><i>Microrganismi aerobi gram-positivi</i></b>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
<b><i>Microrganismi aerobi gram-negativi</i></b>

<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>Anaerobi</b>
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<b>Altri microrganismi</b>
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

<sup>1</sup> Il tasso di resistenza degli isolati di gruppi particolari di pazienti, per esempio quelli con fibrosi cistica, è  $\geq 10\%$ .

<sup>0</sup> Al momento della pubblicazione di queste tabelle non erano disponibili dati aggiornati. Nella letteratura primaria, nelle opere di riferimento standard e nelle raccomandazioni terapeutiche la sensibilità viene presupposta.

#### *Altre informazioni:*

Gli aminoglicosidi sono adatti a essere somministrati in combinazione con altri antibiotici nelle infezioni da cocchi gram-positivi.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### *Assorbimento:*

Concentrazioni plasmatiche:

In seguito alla somministrazione orale, l'assorbimento dell'amikacina è praticamente nullo; è prevista solo la somministrazione parenterale. I livelli di picco della concentrazione sierica si raggiungono 1-2 ore dopo l'infusione. L'emivita sierica è di 2,2-2,4 ore. Ci si deve attendere un'emivita più lunga nei pazienti con insufficienza renale nonché nei neonati e nei prematuri.

La somministrazione di una dose di 7,5 mg/kg per infusione e.v. continua nell'arco di 30 minuti induce una concentrazione sierica di 38 µg/ml alla fine dell'infusione. Nei volontari sani, la somministrazione di una dose di 15 mg/kg per infusione e.v. continua nell'arco di 30 minuti induce una concentrazione sierica di circa 77 µg/ml alla fine dell'infusione e di 47 µg/ml e 1 µg/ml rispettivamente 1 e 12 ore dopo la fine dell'infusione.

Negli anziani con una clearance media della creatinina di 64 ml/min, la somministrazione di una dose di 15 mg/kg per infusione e.v. continua nell'arco di 30 minuti induce una concentrazione sierica di circa 55 µg/ml alla fine dell'infusione e di 5,4 µg/ml e 1,3 µg/ml rispettivamente 12 e 24 ore dopo la fine dell'infusione.

In studi su somministrazioni multiple non sono stati osservati effetti di accumulo in soggetti con funzionalità renale normale, ai quali erano state somministrate dosi giornaliere di 15-20 mg/kg.

#### *Distribuzione:*

Il volume di distribuzione apparente dell'amikacina è di circa 24 l (28% del peso corporeo). Il tasso di legame con le proteine plasmatiche è stato valutato tra il 4% e il 10%.

Dopo somministrazione della dose raccomandata, livelli terapeutici di amikacina sono stati riscontrati nelle ossa, nel cuore, nella colecisti, nel tessuto polmonare, nelle urine, nella bile, nelle secrezioni bronchiali, nell'espessorato, nel liquido interstiziale, nel liquido pleurico e nel liquido sinoviale.

Diffonde a sufficienza nel liquor delle meningi infiammate. Il 10%-20% circa della concentrazione sierica passa attraverso le meningi sane, ma tale quota può aumentare fino al 50% quando le meningi sono infiammate.

La sostanza si accumula nella corteccia renale e nel liquido dell'orecchio interno, e viene eliminata lentamente da questi due compartimenti profondi.

L'amikacina passa attraverso la barriera placentare ed è escreta nel latte umano. Nel sangue fetale e nel liquido amniotico sono state riscontrate concentrazioni che raggiungono il 20% di quelle materne.

#### *Biotrasformazione:*

Nell'organismo umano l'amikacina non viene metabolizzata.

#### Eliminazione:

Nei pazienti con funzionalità renale normale la clearance sierica media dell'amikacina è di 100 ml/min e la clearance renale di 94 ml/min. La via predominante di eliminazione dell'amikacina è la filtrazione glomerulare. La maggior parte del volume (60%-82%) è escreta immodificata nelle urine entro le prime 6 ore. Solo piccolissime quantità sono escrete nella bile. In pazienti con funzionalità renale normale il 91% e il 95% della dose di amikacina (i.m.) sono escreti immodificati nelle urine rispettivamente entro 8 e 24 ore.

È possibile eliminare il 90% dell'amikacina attraverso l'emodialisi entro 4 ore.

#### Pazienti pediatrici:

I dati degli studi sulla somministrazione di dosi multiple giornaliere dimostrano che i livelli nel liquido spinale di bambini normali sono pari al 10-20% circa delle concentrazioni sieriche e possono raggiungere il 50% nella meningite.

#### Somministrazione endovenosa

L'eliminazione renale dell'amikacina è ridotta nei neonati e soprattutto nei neonati prematuri.

In un singolo studio effettuato su neonati (1-6 giorni di età post-natale) raggruppati in base al peso alla nascita (<2000, 2000-3000 e >3000g), l'amikacina è stata somministrata per via intramuscolare e/o endovenosa alla dose di 7,5 mg/kg. La clearance nei neonati di peso >3000 g è stata di 0,84 ml/min/kg e l'emivita terminale di circa 7 ore. In questo gruppo, il volume di distribuzione iniziale e il volume di distribuzione allo stato stazionario sono risultati rispettivamente pari a 0,3 ml/kg e 0,5 ml/kg. Nei gruppi con peso alla nascita inferiore, la clearance/kg è risultata inferiore e l'emivita più lunga. Somministrazioni ripetute ogni 12 ore in tutti i gruppi indicati non hanno comportato alcun accumulo dopo 5 giorni.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### **Tossicità a dose singola**

Il blocco neuromuscolare e la paralisi muscolare sono stati dimostrati in animali di laboratorio che hanno ricevuto dosi elevate di amikacina.

#### **Tossicità a dosi ripetute**

Negli studi sulla tossicità a dosi ripetute gli effetti principali sono stati la nefrotossicità e l'ototossicità.

#### **Potenziale mutageno e cancerogeno**

Non sono stati effettuati studi sul potenziale mutageno o cancerogeno dell'amikacina.

#### **Tossicità riproduttiva**

Negli studi di tossicità riproduttiva l'amikacina ha provocato nefrotossicità correlata alla dose nel ratto femmina in gravidanza e nei loro feti, mentre gli studi di tossicità della riproduzione nella prole di topo, ratto e coniglio hanno evidenziato un aumento dei tassi di morte del feto. Come osservato per la classe degli antibiotici aminoglicosidici, per il feto esiste un rischio potenziale di danno a livello renale e dell'orecchio interno.

#### **Tossicità locale**

Nessun dato disponibile.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## 6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio

Irossido di sodio (per la correzione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

## 6.2 Incompatibilità

Amikacina B. Braun 2,5 mg/ml, 5 mg/ml e 10 mg/ml sono formulazioni pronte all'uso e non devono essere miscelate con nessun altro medicinale, ma devono essere somministrate separatamente, in accordo alla dose raccomandata e al modo di somministrazione.

In nessun caso è consentito miscelare gli aminoglicosidi in una soluzione per infusione con antibiotici betalattamici (es. penicilline, cefalosporine), per il rischio di causare l'inattivazione fisico-chimica dell'antibiotico associato.

Incompatibilità di tipo chimico sono note per amfotericina, clorotiazidi, eritromicina, eparina, nitrofurantoina, novobiocina, fenitoina, sulfadiazina, tiopentone, clortetraciclina, vitamina B e vitamina C. L'amikacina non deve essere pre-miscelata con questi medicinali.

L'inattivazione indotta dalla miscelazione di aminoglicosidi e betalattamici può persistere anche nei campioni di sangue prelevati per misurare i livelli sierici degli antibiotici, inducendo una notevole sottostima con la conseguenza di errori posologici e rischi di tossicità. È necessario trattare rapidamente i campioni e porli nel ghiaccio oppure aggiungere della beta-lattamasi.

## 6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura:

3 anni.

Dopo la prima apertura del contenitore:

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, l'utente è responsabile dei tempi di conservazione in uso e delle condizioni precedenti all'uso, che normalmente non devono superare le 24 ore alla temperatura di 2-8 °C.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo l'apertura vedere paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

- Amikacina B. Braun 2,5 mg/ml:  
Flaconi di polietilene a bassa densità, contenenti 100 ml, disponibili in confezioni da  
10 x 100 ml  
20 x 100 ml
- Amikacina B. Braun 5 mg/ml:  
Flaconi di polietilene a bassa densità, contenenti 100 ml, disponibili in confezioni da  
10 x 100 ml  
20 x 100 ml
- Amikacina B. Braun 10 mg/ml:  
Flaconi di polietilene a bassa densità, contenenti 100 ml, disponibili in confezioni da



10 x 100 ml  
20 x 100 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente, immediatamente dopo l'uso.

Solo per uso endovenoso.

Solo monouso.

La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Prima della somministrazione la soluzione deve essere ispezionata visivamente alla ricerca di particelle estranee o variazioni cromatiche.

Utilizzare solo soluzioni limpide, incolori e senza particelle visibili.

La soluzione deve essere somministrata con attrezzatura sterile in asepsi. Per impedire l'ingresso di aria nel sistema è necessario caricare l'attrezzatura con la soluzione.

Per ulteriori informazioni consultare il paragrafo 4.2.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

B. Braun Melsungen AG  
Carl-Braun strasse, 1  
34212 Melsungen  
Germania

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

Amikacina B. Braun 2,5 mg/ml	10x100 ml	A.I.C. n. 041000011
Amikacina B. Braun 2,5 mg/ml	20x100 ml	A.I.C. n. 041000023
Amikacina B. Braun 5 mg/ml	10x100 ml	A.I.C. n. 041000035
Amikacina B. Braun 5 mg/ml	20x100 ml	A.I.C. n. 041000047
Amikacina B. Braun 10 mg/ml	10x100 ml	A.I.C. n. 041000050
Amikacina B. Braun 10 mg/ml	20x100 ml	A.I.C. n. 041000062

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

09/07/2011 // ---

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO