

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amikacina Teva 0,5 g/2 ml soluzione iniettabile
Amikacina Teva 1 g/4 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Amikacina Teva 0,5 g/2 ml

Una fiala contiene: *principio attivo*: amikacina solfato 667,5 mg (pari ad amikacina base 500 mg).

Amikacina Teva 1 g/4 ml

Una fiala contiene: *principio attivo*: amikacina solfato 1,335 g (pari ad amikacina base 1 g).

Eccipienti con effetti noti: sodio citrato e sodio metabisolfito.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Si devono tenere in considerazione le linee guida ufficiali relative all'uso appropriato dei farmaci antibatterici.

Trattamento a breve termine di infezioni gravi sostenute da germi Gram-negativi sensibili all'antibiotico compresi ceppi di pseudomonas e stafilococchi resistenti ad altri antibiotici.

In particolare l'amikacina risulta indicata nelle seguenti forme:

- batteriemie e setticemie (inclusa la sepsi neonatale);
- infezioni complicate e ricorrenti delle vie genito-urinarie;
- infezioni dell'apparato respiratorio, dell'apparato osteo-articolare, del sistema nervoso centrale (compresa la meningite) e del tessuto cutaneo e sottocutaneo;
- infezioni endo-addominali (compresa la peritonite);
- ustioni ed infezioni post-operatorie.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e adolescenti al di sopra dei 12 anni

La dose intramuscolare o endovenosa raccomandata per gli adulti e gli adolescenti con funzione renale normale (clearance della creatinina ≥ 50 ml/min.) è di 15 mg/kg/die e può essere somministrata come monodose giornaliera o suddivisa in 2 dosi equivalenti, ossia una dose da 7,5 mg/kg ogni 12 ore. La dose massima giornaliera non deve superare 1,5 g. Nell'endocardite e nei pazienti neutropenici febbrili, la

posologia deve prevedere due dosi al giorno in quanto non sono disponibili dati sufficienti ad avvalorare la monodose giornaliera.

Infezioni del tratto urinario non complicate (escluse le infezioni da Pseudomonas): 7,5 mg/kg/die in un'unica somministrazione giornaliera.

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 mai superare la dose massima giornaliera di 1,5 g/die né protrarre la terapia per più di 10 giorni.

Non superare la dose cumulativa totale di 15 g (1,5 g/die somministrati per un massimo di 10 giorni).

Bambini di età compresa tra 4 settimane e 12 anni

La dose intramuscolare o endovenosa (infusione endovenosa lenta) raccomandata nei bambini con funzione renale normale è di 15 - 20 mg/kg/die e può essere somministrata mediante una dose da 15 - 20 mg/kg una volta al giorno o una dose da 7,5 mg/kg ogni 12 ore. Nell'endocardite e nei pazienti neutropenici febbrili, la posologia deve prevedere due dosi al giorno in quanto non sono disponibili dati sufficienti ad avvalorare la monodose giornaliera.

Neonati

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

Prematuri

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

Durata di trattamento

La durata del trattamento è di 3 - 7 giorni per la somministrazione endovenosa, e 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.

Alle dosi raccomandate, le infezioni meno gravi causate da organismi sensibili rispondono alla terapia entro 24 - 48 ore.

Compromissione renale:

Nei pazienti affetti da disfunzione renale, si raccomanda di ridurre la dose giornaliera e/o aumentare gli intervalli tra una somministrazione e l'altra, onde evitare un accumulo del medicinale.

Un metodo consigliato per stabilire le dosi da somministrare a pazienti con una diminuita funzione 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. Ad esempio, se il tasso sierico della creatinina è di 2 mg, la dose raccomandata deve essere somministrata con intervalli di 18 ore.

Poiché le funzioni renali possono alterarsi notevolmente nel corso della terapia, il tasso sierico della creatinina deve essere controllato frequentemente e, se necessario, le somministrazioni devono essere modificate.

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

<i>Creatinina sierica (mg/100 ml)</i>	<i>X 9</i>	<i>Intervallo (ore)</i>
1,5		13 ^{1/2}
2,0		18
2,5		22 ^{1/2}
3,0		27

3,5		31 ^{1/2}
4,0		36
4,5		40 ^{1/2}
5,0		45
5,5		49 ^{1/2}
6,0		54

Posologia ridotta a intervalli fissi: dose iniziale: 7,5 mg/kg; dose di mantenimento (ogni 12 ore):

$$\frac{\text{CC del paziente (ml/min)} \times 7,5}{\text{CC normale (ml/min)}}$$

Modo di somministrazione

La somministrazione intramuscolare è preferibile ma in caso di necessità può essere utilizzata, con identico schema posologico, la somministrazione endovenosa (per infusione venosa).

Qualora sia ritenuta utile o necessaria la somministrazione endovenosa, questa deve essere eseguita diluendo la quantità di farmaco calcolata in modo da far durare la somministrazione almeno un'ora o anche più.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione vedere paragrafo 6.6.

Raccomandazioni specifiche per la somministrazione endovenosa

Nei pazienti pediatrici, la quantità di diluenti utilizzata dipende dalla quantità di amikacina tollerata dal paziente. La soluzione deve essere infusa nell'arco di un periodo di 30 - 60 minuti. Nei bambini l'infusione deve durare 1 - 2 ore.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, agli altri aminoglicosidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il paziente deve consultare il proprio medico per essere istruito sulla più corretta modalità di somministrazione del farmaco.

Si deve prestare cautela nei pazienti con preesistente disfunzione renale o preesistenti danni uditivi o vestibolari.

I pazienti in trattamento con aminoglicosidi per via parenterale devono essere sotto stretto controllo clinico a causa della potenziale ototossicità e nefrotossicità associate con il loro utilizzo.

La sicurezza per un trattamento superiore a 14 giorni non è stabilita.

Neuro/Ototossicità

Neurotossicità, manifestata come ototossicità di tipo vestibolare e/o uditivo bilaterale, può verificarsi in pazienti in trattamento con aminoglicosidi. **Il rischio di ototossicità indotta dagli aminoglicosidi è maggiore nei pazienti con disfunzione renale, o in quelli il cui periodo di trattamento viene prolungato oltre 5 - 7 giorni, anche se in buona salute.** È necessario praticare un audiogramma prima di iniziare la terapia, audiogramma che deve essere ripetuto nel corso del trattamento. In genere la sordità inizia nei confronti delle onde acustiche ad alta frequenza e può essere determinata solo mediante test audiometrici. Possono comparire anche vertigini che possono essere indice di danno vestibolare. Altre manifestazioni di neurotossicità possono includere intorpidimento, formicolio della pelle, spasmo

muscolare e convulsioni. I pazienti che sviluppano danno cocleare o vestibolare possono non avere sintomi durante la terapia che li avvisino dello sviluppo di un danno all'VIII paio di nervi cranici, e una sordità bilaterale irreversibile parziale o totale o vertigine inabilitante possono manifestarsi anche dopo la sospensione del farmaco. L'ototossicità indotta dagli aminoglicosidi è generalmente irreversibile.

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.

La somministrazione del farmaco deve essere sospesa se insorgono tinnito auricolare o diminuzione dell'udito, oppure se gli audiogrammi successivi registrano una diminuzione della percezione ad alta frequenza.

Dato che la potenziale ototossicità dell'amikacina nei bambini non è nota, questo antibiotico deve essere usato in età pediatrica soltanto in caso di non sensibilità agli altri aminoglicosidi e qualora fosse possibile un attento monitoraggio circa l'insorgenza della tossicità uditiva.

Nei pazienti più anziani ed in quelli a cui vengono somministrate dosi superiori ai 15 g di amikacina dovrebbe essere attentamente controllata l'insorgenza di eventuali effetti ototossici.

Tossicità renale

Gli aminoglicosidi sono potenzialmente nefrotossici. La tossicità renale è indipendente dal picco di concentrazione plasmatica (C_{max}). Il rischio di nefrotossicità è maggiore nei pazienti con funzionalità renale compromessa e in quelli che ricevono dosi elevate o la cui terapia viene prolungata. Considerate le elevate concentrazioni di Amikacina Teva nel sistema escretorio urinario, i pazienti debbono essere opportunamente idratati per prevenire irritazione chimica dei tubuli renali. La funzionalità renale deve essere valutata con i comuni metodi prima di iniziare la terapia e controllata giornalmente durante il trattamento. All'apparire dei segni di disfunzione renale, come cilindri, leucociti ed emazie nel sedimento, albuminuria, riduzione della clearance della creatinina, riduzione del peso specifico dell'urina, aumento dell'azoto ureico, della creatinina sierica o oliguria o in presenza di calcoli è necessaria una riduzione del dosaggio e un aumento dell'idratazione. Se l'azotemia aumenta o se si verifica oliguria progressiva, il trattamento deve essere sospeso.

I pazienti anziani possono avere una riduzione della funzione renale che può non essere visibile mediante i comuni test di laboratorio come l'azotemia o la creatininemia. La determinazione della clearance della creatinina può essere più utile. Il monitoraggio della funzione renale nei pazienti anziani è particolarmente importante.

Specialmente nei pazienti con nota o sospetta compromissione della funzione renale all'inizio del trattamento ed anche nei pazienti con funzionalità inizialmente normale, ma nei quali questa si è alterata nel corso del trattamento, si deve controllare attentamente la funzionalità renale e quella dell'VIII paio di nervi cranici. Quando possibile, devono essere monitorate le concentrazioni sieriche di amikacina al fine di assicurare livelli adeguati ed evitare livelli potenzialmente tossici. L'urina deve essere esaminata per l'eventuale riduzione del peso specifico, l'aumento dell'escrezione proteica, e per la presenza di cellule o di cilindri. Devono essere misurate periodicamente azotemia, creatinina sierica o la clearance della creatinina. Se possibile, si devono effettuare una serie di audiogrammi, in pazienti abbastanza anziani da dover essere esaminati, in particolare in pazienti ad alto rischio. L'evidenza di ototossicità (capogiro, vertigine, tinnito, rumori nell'orecchio e perdita dell'udito) o di nefrotossicità impone la sospensione della terapia o un aggiustamento del dosaggio.

Occorre evitare la contemporanea e/o sequenziale somministrazione sistemica, orale o topica, di altri farmaci neurotossici o nefrotossici onde evitare un effetto di somma. L'età avanzata e la disidratazione sono altri fattori che possono aumentare il rischio di tossicità.

L'inattivazione dell'aminoglicoside è clinicamente significativa solo in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale. L'inattivazione può continuare nei campioni di liquidi biologici prelevati per l'analisi determinando risultati di analisi degli aminoglicosidi non accurati. Tali campioni devono essere adeguatamente manipolati (prontamente analizzati, congelati o trattati con beta-lattamasi).

Tossicità neuromuscolare

Blocco neuromuscolare e paralisi respiratoria sono stati segnalati a seguito di iniezione parenterale, instillazione topica (come in irrigazioni ortopediche o addominali o per il trattamento locale dell'empima) e a seguito di somministrazione orale di aminoglicosidi. Si deve tener presente la possibilità di paralisi respiratoria quando gli aminoglicosidi sono somministrati per qualsiasi via, specialmente in quei pazienti a cui si somministrano anestetici, bloccanti neuromuscolari (vedere paragrafo 4.5). Se si verifica il blocco neuromuscolare, i sali di calcio sono in grado di neutralizzare la paralisi respiratoria, ma può essere necessaria l'assistenza ventilatoria meccanica. Blocco neuromuscolare e paralisi respiratoria sono stati evidenziati in studi su animali trattati con amikacina ad alte dosi. Gli aminoglicosidi devono essere usati con cautela in pazienti con disturbi muscolari come miastenia grave o parkinsonismo, per il potenziale effetto curaro-simile sulla giunzione muscolare che può aggravare la debolezza muscolare.

Reazioni allergiche

È possibile un'allergia crociata con altri aminoglicosidi.

Le iniezioni di amikacina solfato contengono sodio metabisolfito, un solfito che, in alcuni soggetti sensibili, può causare reazioni di tipo allergico, inclusi sintomi anafilattici ed episodi asmatici che mettono in pericolo di vita il paziente o episodi asmatici meno gravi. Nella popolazione generale la prevalenza totale della sensibilità ai solfiti non è comune ed è probabilmente bassa. La sensibilità ai solfiti è osservata più frequentemente nei soggetti asmatici rispetto ai non asmatici.

Altro

Gli aminoglicosidi sono rapidamente e totalmente assorbiti se applicati localmente, in associazione con procedure chirurgiche con l'eccezione della vescica urinaria. In seguito a irrigazioni sia di piccole che di grandi aree con una preparazione contenente l'aminoglicoside sono stati segnalati sordità irreversibile, insufficienza renale, e morte per blocco neuromuscolare.

Come con gli altri antibiotici la terapia con amikacina può indurre la comparsa di superinfezione da germi resistenti; in tale evenienza occorre adottare un'opportuna terapia.

È stato segnalato infarto della macula talvolta associato a perdita permanente della vista in seguito a somministrazione intravitteale (iniezione nell'occhio) di amikacina.

Si raccomanda di effettuare un antibiogramma prima di iniziare la terapia.

L'amikacina può, comunque, essere adottata come terapia iniziale, nel caso in cui si sospetti un'eziologia da Gram-negativi e si è in attesa dei risultati dell'antibiogramma.

La decisione di continuare la terapia con questo antibiotico deve basarsi sui risultati dei test di sensibilità, sulla gravità dell'infezione, sulla risposta del paziente e sulle avvertenze riportate di seguito.

Popolazione pediatrica

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

Amikacina Teva contiene

- **sodio metabisolfito:** raramente può causare gravi reazioni di ipersensibilità e broncospasmo (vedere anche "Reazioni allergiche");
- **sodio:**
Amikacina Teva 0,5 g/2 ml soluzione iniettabile contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per fiala, cioè è essenzialmente "senza sodio".

Amikacina Teva 1 g/4 ml soluzione iniettabile Questo medicinale contiene circa 29 mg di sodio per fiala, equivalente a 1,45% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Vi è il rischio di paralisi respiratoria in pazienti che ricevono amikacina unitamente ad anestetici, bloccanti neuromuscolari, come tubocurarina, succinilcolina, decametonio, atracurio, rocuronio, vecuronio o in pazienti che ricevono trasfusioni massive di sangue contenente citrato come anticoagulante. Deve essere evitato l'uso sia sistemico che topico, concomitante o sequenziale, di agenti ototossici, neurotossici o nefrotossici, in particolare bacitracina, cisplatino, amfotericina B, ciclosporine, tacrolimus, kanamicina, gentamicina, tobramicina, neomicina, streptomina, cefaloridina, paromomicina, viomicina, polimixina B, colistina, vancomicina o altri aminoglicosidi, a causa del potenziale effetto di additivo. Un aumento della nefrotossicità è stata riportata a seguito della somministrazione parenterale contemporanea di antibiotici aminoglicosidici e cefalosporine. L'uso concomitante di cefalosporine può falsare la determinazione dei livelli sierici di creatinina, aumentandola.

La somministrazione di Amikacina Teva e di diuretici potenti, per esempio acido etacrinico, furosemide, sodio meralluride, sodio mercaptomerin e mannitolo (in particolare se il diuretico è somministrato per via endovenosa) può causare sordità irreversibile. Occorre evitare l'uso concomitante di questi farmaci poiché questi diuretici già di per sé possono causare ototossicità. Inoltre, i diuretici, se somministrati per via endovenosa, possono aumentare la tossicità degli aminoglicosidi, alterandone la concentrazione nel siero e nei tessuti.

A volte Amikacina Teva può essere indicato come terapia concomitante ad altri agenti antibatterici in infezioni miste o superinfezioni; in tali casi Amikacina Teva non deve essere mescolato insieme ad altri agenti antibatterici nelle stesse siringhe o negli stessi flaconi per perfusioni.

Può verificarsi una riduzione dei livelli sierici dell'aminoglicoside, anche quando questo ed un farmaco penicillino-simile sono somministrati *in vivo* per vie diverse.

Vi è un aumento del rischio di ipocalcemia quando gli aminoglicosidi sono somministrati con bifosfonati.

Vi è un aumento del rischio di nefrotossicità e probabilmente di ototossicità quando gli aminoglicosidi sono somministrati con composti contenenti platino.

Il componente reattivo sodio metabisolfito, contenuto nella formulazione di amikacina solfato, può distruggere la tiamina (vitamina B1) quando somministrata contemporaneamente.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'amikacina deve essere somministrata nelle donne in stato di gravidanza e nei neonati soltanto in presenza di chiara necessità e sotto supervisione medica (vedere paragrafo 4.4).

Sono disponibili dati limitati sull'uso degli aminoglicosidi in gravidanza.

Gli aminoglicosidi possono causare danni fetali.

Gli aminoglicosidi attraversano la placenta e vi sono state segnalazioni di sordità congenita bilaterale, irreversibile, totale in bambini le cui madri avevano assunto streptomina durante la gravidanza.

Sebbene non siano stati segnalati effetti avversi sul feto o sui neonati in donne in gravidanza trattate con altri aminoglicosidi, esiste un potenziale rischio di danni.

In caso di assunzione di amikacina durante la gravidanza o se la paziente inizia una gravidanza durante la terapia con questo farmaco, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se l'amikacina sia escreta nel latte materno. Occorre decidere se interrompere l'allattamento con latte materno o la terapia.

Fertilità

Negli studi sulla tossicità riproduttiva nei topi e nei ratti, non sono stati registrati effetti sulla fertilità, né sulla tossicità fetale.

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

In seguito alla somministrazione di Amikacina Teva possono insorgere disturbi dell'equilibrio, della vista e dell'udito, si raccomanda di evitare di guidare veicoli, di usare macchinari o di svolgere attività che richiedano particolare vigilanza (vedere paragrafo 4.8).

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

4.8 Effetti indesiderati

Tutti gli aminoglicosidi sono potenzialmente ototossici, nefrotossici e possono indurre blocco neuromuscolare. Questa tossicità si manifesta più frequentemente in pazienti con compromissione renale, in quelli trattati con altri farmaci ototossici e nefrotossici e in quelli trattati per periodi di tempo più lunghi o con dosi più elevate di quelli raccomandati (vedere paragrafo 4.4).

L'elenco è presentato secondo la classificazione per sistemi e organi, termine preferenziale e frequenza MedDRA, usando le seguenti categorie di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<i>Classificazione per sistemi e organi</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Terminologia MedDRA</i>
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Non comune	Superinfezioni o colonizzazione con batteri resistenti o lieviti ^a .
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Raro	Anemia, eosinofilia.
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Non nota	Risposte anafilattiche (reazioni anafilattiche, shock anafilattico e reazioni anafilattoidi), ipersensibilità.
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Raro	Ipomagnesiemia.
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Non nota	Paralisi ^a .
	Raro	Tremore ^a , parestesia ^a , cefalea, disturbo dell'equilibrio ^a .
<i>Patologie dell'occhio</i>	Raro	Cecità ^b , infarto della retina ^b .
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	Raro	Tinnito ^a , ipoacusia ^a .
	Non nota	Sordità ^a , sordità neurosensoriale ^a .
<i>Patologie vascolari</i>	Raro	Ipotensione.
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Non nota	Apnea, broncospasmo.
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Non comune	Nausea, vomito.
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Non comune	Eruzione cutanea.
	Raro	Prurito, orticaria.
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa</i>	Raro	Artralgia, contrazione muscolare ^a .
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Non nota	Insufficienza renale acuta, nefropatia tossica, cellule nelle urine ^a .
	Raro	Oliguria ^a , ipercreatininemia ^a , albuminuria ^a , azotemia ^a , globuli rossi nelle urine ^a , globuli bianchi nelle urine positivi ^a .

<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Raro	Piressia.
---	------	-----------

^a Vedere paragrafo 4.4

^b Amikacina Teva non è formulata per l'uso intravitreale. Sono stati segnalati cecità e infarto della retina in seguito a somministrazione intravitreale (iniezione nell'occhio) di amikacina.

Le alterazioni della funzionalità renale sono generalmente reversibili quando il farmaco viene sospeso. Gli effetti tossici a livello dell'VIII paio di nervi cranici possono portare a perdita dell'udito, perdita dell'equilibrio o entrambi. L'amikacina colpisce primariamente le funzioni uditive. Il danno cocleare include sordità ad alta frequenza e di solito si manifesta prima che la perdita clinica dell'udito possa essere determinata mediante test 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio c'è un rischio generale di reazioni nefrotossiche, ototossiche e neurotossiche (blocco neuromuscolare). Il blocco neuromuscolare con arresto respiratorio necessita di un trattamento appropriato che prevede la somministrazione di calcio ionico (per esempio come soluzione di calcio gluconato o lattobionato al 10 - 20 %) (vedere paragrafo 4.4).

In caso di sovradosaggio o di reazioni tossiche, per accelerare l'eliminazione di amikacina dal sangue, ricorrere ad emodialisi o a dialisi peritoneale.

I livelli di amikacina vengono ridotti anche durante l'emofiltrazione continua artero-venosa. Nei neonati, si può anche considerare la trasfusione di scambio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici aminoglicosidi, codice ATC: J01GB06.

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 d'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, *Providencia stuarti*, *Salmonella s.p.p.*, *Shigella s.p.p.*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*.

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

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 nei fluidi dell'organismo, quali cavità peritoneale, liquido pleurico, secrezioni bronchiali, raggiungendo livelli terapeuticamente utili, oscillanti fra il 10 - 20 % dei livelli sierici. I dati degli studi con dosi giornaliere multiple mostrano che i livelli di fluido spinale nei bambini normali equivalgono al 10 - 20 % circa delle concentrazioni sieriche e possono raggiungere il 50 % nella meningite.

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

Somministrazione intramuscolare ed endovenosa

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

In uno studio sui neonati (1 - 6 giorni di età post-natale), raggruppati secondo il 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 terminale era di 7 ore circa. In questo gruppo, il volume di distribuzione iniziale e il volume di distribuzione allo stato stazionario erano rispettivamente di 0,3 ml/kg e 0,5 ml/kg. Nei gruppi con peso alla nascita inferiore, la clearance/kg era inferiore e l'emivita maggiore. La somministrazione ripetuta ogni 12 ore in tutti i gruppi suddetti non ha dimostrato un accumulo dopo 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 subacuta sul cane il farmaco è risultato ben tollerato e non ha provocato la morte di alcun animale (50 mg/Kg/i.m.). Anche le prove di tossicità cronica nel ratto non hanno evidenziato sintomatologie tossiche (150 mg/Kg/i.m.).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio citrato, sodio metabisolfito, acido solforico, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Amikacina Teva non deve essere miscelato con altri agenti antibatterici nelle stesse siringhe o negli stessi flaconi per infusioni.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 fiala di soluzione iniettabile da 1 g per uso intramuscolare/endovenoso.
5 fiale di soluzione iniettabile da 500 mg per uso intramuscolare/endovenoso.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

In caso di uso endovenoso diluire in soluzione fisiologica o isotonica di glucosio.
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

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 – 20123 Milano

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

AIC n. 033586025 – “1 g/4 ml soluzione iniettabile”, 1 fiala
AIC n. 033586037– “0,5 g/2 ml soluzione iniettabile”, 5 fiale

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 6 Dicembre 1999
Data del rinnovo più recente: 15 Ottobre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO