

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMICASIL 500 mg/2 ml soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

AMICASIL 500 mg/2 ml soluzione iniettabile

Una fiala contiene:

Amikacina solfato mg 667,5 (pari ad amikacina mg 500)

Eccipienti con effetti noti: sodio metabisolfito

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare o endovenoso

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Amicasil è indicato nel trattamento a breve termine per 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-enterobacter -Serratia*, e di *Acinetobacter*.

Questo antibiotico si dimostra efficace:

- nella terapia delle batteriemie, delle setticemie e delle sepsi neonatali;
- nella terapia delle infezioni gravi delle vie respiratorie, delle ossa e delle articolazioni, del SNC (inclusa la meningite), delle infezioni intra addominali (inclusa la peritonite), delle ustioni e delle infezioni post-operatorie (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).

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

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Somministrazione intramuscolare ed endovenosa

Alle dosi consigliate, le infezioni meno gravi causate da microrganismi sensibili, rispondono alla terapia 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 via intramuscolare.

Adulti e bambini: 15 mg/Kg/die in due somministrazioni.

Neonati e/o prematuri: dose iniziale di 10 mg/Kg, proseguire con 7,5 mg/kg ogni 12 ore.

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

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

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 a 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.

Esempio: se il tasso sierico della creatinina è di 2 mg, la dose consigliata dovrà essere somministrata ogni 18 ore.

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

#### **Somministrazione per infusione endovenosa**

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

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

Nei bambini la quantità di liquido da usare sarà in stretta relazione con quantità di antibiotico che il bambino deve assumere. Il liquido di infusione deve essere somministrato in un periodo di 30-60 minuti; nei bambini più piccoli l'infusione dovrebbe durare da 1 a 2 ore.

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

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

#### **4.3. Controindicazioni**

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

Un'anamnesi di ipersensibilità o di reazioni tossiche serie agli aminoglicosidi possono controindicare l'uso di qualsiasi aminoglicoside a causa della nota sensibilità trasversale dei pazienti ai farmaci di questa classe.

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

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

L'Amikacina può 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 potrebbe basarsi sui risultati dei tests di sensibilità, sulla gravità dell'infezione, sulla risposta del paziente e tenendo presente le avvertenze riportate più avanti.

Si deve prestare cautela in quei pazienti con insufficienza renale pre-esistente, o con danno dell'udito o vestibolare pre-esistente. I pazienti trattati con aminoglicosidi per via parenterale devono essere posti in stretta osservazione clinica a causa della potenziale ototossicità e nefrotossicità associate al loro uso. La sicurezza del prodotto medicinale non è stata stabilita per periodi di trattamento più lunghi di 14 giorni.

#### **Neuro/Ototossicità**

La neurotossicità, che si manifesta come ototossicità vestibolare e/o ototossicità uditiva bilaterale, può verificarsi nei pazienti trattati con aminoglicosidi. **Il rischio di ototossicità indotta da aminoglicoside è maggiore nei pazienti con funzionalità renale compromessa, o in quelli la cui terapia è prolungata** oltre i 5-7 giorni di trattamento, persino in pazienti sani. La sordità ad alta frequenza di solito si verifica prima e può essere rilevata solo da test audiometrici. Le vertigini possono verificarsi e possono essere sintomo di danno vestibolare. Altre manifestazioni di neurotossicità possono includere intorpidimento, formicolio della pelle, spasmi muscolari e convulsioni. I pazienti che sviluppano danno cocleare o vestibolare possono non avere sintomi durante la terapia che indichino sviluppo di tossicità dell'ottavo nervo, e la totale o parziale sordità bilaterale irreversibile o le vertigini disabilitanti possono verificarsi dopo anche che il farmaco è stato interrotto. L'ototossicità indotta da aminoglicosidi è di solito 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.

### **Tossicità neuromuscolare**

Sono stati riportati fenomeni di blocco neuromuscolare e paralisi respiratoria a seguito di iniezione parenterale, dell'uso topico (come in ortopedia e irrigazione addominale o nel trattamento locale di empiema), e dopo l'uso orale di aminoglicosidi. La possibilità di paralisi respiratoria deve essere presa in considerazione per tutte le vie di somministrazione degli aminoglicosidi, specialmente in pazienti trattati con anestetici, e miorilassanti (vedere paragrafo 4.5). Se si verifica il blocco neuromuscolare, i sali di calcio possono invertire la paralisi respiratoria, ma può essere necessaria un'assistenza meccanica della respirazione. Il blocco neuromuscolare e la paralisi muscolare sono stati dimostrati in animali da laboratorio trattati con alte dosi di amikacina.

Aminoglicosidi devono essere usati con cautela nei pazienti con malattie muscolari come la miastenia gravis o parkinsonismo poiché questi farmaci possono peggiorare la debolezza muscolare a causa del loro potenziale effetto curaro-simile sulle giunzioni neuromuscolari.

### **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 in quelli che ricevono dosi elevate di farmaco, o in quelli la cui terapia è prolungata.**

I pazienti devono essere ben idratati durante il trattamento e la funzione renale deve essere valutata con i metodi standard prima di iniziare la terapia e tutti i giorni durante il corso del trattamento. Precisiamo che quando il paziente è ben idratato e la funzionalità renale normale, il rischio di reazioni nefrotossiche con amikacina è ridotto, se ci si mantiene entro le dosi consigliate. È necessaria una riduzione del dosaggio, se si verificano fenomeni di disfunzione renale, come ad esempio la presenza di cilindri urinari, globuli bianchi o rossi, albuminuria, diminuzione della clearance della creatinina, diminuzione del peso specifico delle urine, aumento della BUN, della creatinina sierica, e oliguria. Se aumenta l'azotemia, o se si verifica una progressiva diminuzione della diuresi, il trattamento deve essere interrotto.

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

La funzione renale e dell'ottavo nervo craniale deve essere attentamente monitorata in particolare nei pazienti con insufficienza renale nota o sospetta al momento dell'inizio della terapia, e anche in quelli la cui funzione renale è inizialmente normale, ma che sviluppano segni di disfunzione renale durante la terapia. Le concentrazioni sieriche di amikacina devono essere monitorate quando possibile per assicurare livelli adeguati ed evitare livelli potenzialmente tossici (superiori a 35 gamma/ml per lunghi periodi). L'urina deve essere esaminata per la diminuzione del peso specifico, aumento dell'escrezione di proteine, e la presenza di cellule o depositi. Devono essere periodicamente misurati l'azoto urico nel sangue, la creatinina sierica o la clearance della creatinina. Se possibile devono essere eseguiti audiogrammi seriali in pazienti abbastanza vecchi per essere testati, particolarmente in pazienti ad alto rischio. Eventuali sintomi di ototossicità (capogiri, vertigini, tinnitus, frastuoni nelle orecchie, e la perdita dell'udito) o di nefrotossicità richiedono l'interruzione o l'aggiustamento del dosaggio del farmaco.

L'assunzione sistemica, orale o topica concomitante e/o sequenziale di altri prodotti neurotossici o nefrotossici deve essere evitata. Altri fattori che possono aumentare il rischio di tossicità sono l'età avanzata e la disidratazione.

L'inattivazione degli aminoglicosidi è clinicamente significativa solo in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale. L'inattivazione può continuare in campioni di liquidi biologici raccolti per analisi, provocando risultati aminoglicosidici imprecisi. Tali campioni devono essere trattati in maniera adeguata (subito congelati o trattati con beta-lattamasi).

## Reazioni allergiche

Amikacina solfato in fiale iniettabili contiene sodio metabisolfito, un solfito che può causare reazioni di tipo allergico compresi sintomi anafilattici ed episodi asmatici che possono mettere in pericolo di vita alcuni soggetti predisposti o dare origine a episodi di gravità minore. La prevalenza complessiva della sensibilità al solfito nella popolazione generale è non comune e probabilmente bassa. La sensibilità al solfito è vista più frequentemente in soggetti asmatici che in soggetti non asmatici. E' possibile allergia crociata con gli altri aminoglicosidi.

## Altro

Gli aminoglicosidi sono rapidamente e quasi completamente assorbiti quando vengono applicati localmente, eccetto per la vescica urinaria, in associazione con le procedure chirurgiche. Sono stati segnalati dopo l'irrigazione sia di piccoli che di grandi campi chirurgici con una preparazione aminoglicosida sordità irreversibile, insufficienza renale e morte a causa di blocco neuromuscolare.

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

Come con altri antibiotici, l'uso di amikacina può portare alla proliferazione di organismi non sensibili. Se si verifica ciò, deve essere iniziata un' appropriata terapia.

Gli aminoglicosidi devono essere usati con cautela in neonati e bambini prematuri a causa dell'immaturità sviluppo dell'apparato renale di questi pazienti e il conseguente prolungamento della emivita plasmatica di questi farmaci.

Non è nota la potenziale ototossicità dell'amikacina nei bambini. Finché non saranno a disposizione una maggiore quantità di 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'insorgere della tossicità a quel livello.

Dopo somministrazione intra-vitrea (iniezione nell'occhio) di amikacina si sono verificati a volte casi di infarto maculare con conseguente perdita della vista.

### Informazioni sugli eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'

Questo medicinale contiene sodio metabisolfito che raramente può causare gravi reazioni di ipersensibilità e broncospasmo.

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

L'uso contemporaneo o seriale di altri agenti neurotossici, ototossici o nefrotossici e in particolare kanamicina, gentamicina, tobramicina, neomicina, streptomina, bacitracina, cisplatino, amfotericina B, ciclosporina, tacrolimus, cefaloridina, paromomicina, viomicina, polimixina B, colistina, vancomicina, o altri aminoglicosidi, deve essere evitato sia per via sistemica sia per via topica a causa della possibilità di effetti additivi. Un aumento della nefrotossicità è stato riportato dopo somministrazione parenterale in concomitanza all'uso di antibiotici aminoglicosidi e cefalosporine. Uso concomitante di cefalosporina può elevare le misurazioni del livello di creatinina sierica in maniera falsa.

L'uso concomitante di amikacina solfato iniettabile con potenti diuretici (acido etacrinico o furosemide) deve essere evitato in quanto i diuretici da soli possono causare ototossicità. Inoltre, quando somministrati per via endovenosa, i diuretici possono aumentare la tossicità degli aminoglicosidi alterando le concentrazioni dell'antibiotico nel siero e nei tessuti.

Una riduzione nell'attività sierica può verificarsi anche quando un farmaco aminoglicosidico o di tipo penicillinico è somministrato *in vivo* mediante diverse vie.

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

C'è un aumento del rischio di nefrotossicità e probabilmente di ototossicità quando gli aminoglicosidi sono somministrati con composti a base di platino.

La tiamina (vitamina B1) somministrata in concomitanza può essere inattivata dal bisolfito di sodio il componente reattivo dell'amikacina solfato.

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

Nei pazienti trattati con anestetici, bloccanti neuromuscolari, come la succinilcolina, decametonio, atracurium, rocuronio, vecuronio o in pazienti trattati con massicce trasfusioni di sangue trattato con citrato anticoagulante c'è il rischio di paralisi respiratoria.

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

##### Gravidanza

L'amikacina deve essere somministrata alle donne in gravidanza e ai neonati solo quando strettamente necessario e sotto controllo medico (vedere paragrafo 4.4).

Ci sono dati limitati sull'uso di aminoglicosidi in gravidanza.

Gli aminoglicosidi possono causare danni al feto.

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

Anche se gli effetti negativi sul feto o sui neonati non sono stati riportati in donne in gravidanza trattate con altri aminoglicosidi, il potenziale effetto dannoso esiste.

Se l'amikacina viene utilizzata durante la gravidanza o se la paziente rimane incinta durante l'assunzione di questo farmaco, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

##### Allattamento

Non è noto se l'amikacina venga escreta nel latte materno. Si deve decidere se interrompere l'allattamento al seno o se interrompere la terapia.

##### Fertilità

In studi di tossicità riproduttiva nei topi e nei ratti, non sono stati segnalati effetti sulla fertilità o sulla tossicità fetale.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari**

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari. A causa del verificarsi di alcune reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8), la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari può essere compromessa.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Tutti gli aminoglicosidi sono potenzialmente in grado di indurre ototossicità, tossicità renale e blocco neuromuscolare. Queste tossicità si verificano più frequentemente nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, nei pazienti trattati con altri farmaci ototossici o nefrotossici, e nei pazienti trattati per periodi più lunghi e/o con dosi superiori a quelle raccomandate (vedere paragrafo 4.4).

La lista è presentata secondo la classificazione sistemica organica MedDRA e la frequenza utilizzando le seguenti categorie di frequenza: 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 (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| <b>Classificazione sistemica organica</b> | <b>Frequenza</b> | <b>Effetto indesiderato</b>   |
|---|------------------|---|
| Infezioni e infestazioni                  | Non comune       | Superinfezioni o colonizzazione con batteri o lieviti resistenti  |
| 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          | Raro             | Ipomagnesemia   |

|  |            |   |
|--|------------|---|
| nutrizione   |            |   |
| Patologie del sistema nervoso  | Non nota   | Paralisi <sup>a</sup>   |
|  | Raro       | Tremore <sup>a</sup> , parestesia <sup>a</sup> , cefalea, disturbi dell'equilibrio <sup>a</sup>   |
| Patologie dell'occhio  | Raro       | Cecità <sup>b</sup> , infarto retinico <sup>b</sup>   |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto                                  | Raro       | Tinnito <sup>a</sup> , ipoacusia <sup>a</sup>   |
|  | Non nota   | Sordità <sup>a</sup> , sordità neurosensoriale <sup>a</sup>   |
| Patologie vascolari  | Raro       | Ipotensione   |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche                        | Non nota   | Apnea, broncospasma   |
| Patologie gastrointestinali  | Non comune | Nausea, vomito  |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                          | Non comune | Eruzione cutanea  |
|  | Raro       | Prurito, orticaria  |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo        | Raro       | Artralgia, spasmi muscolari <sup>a</sup>  |
| Patologie renali e urinarie  | Non nota   | Insufficienza renale acuta, nefropatia tossica, cellule nelle urine   |
|  | Raro       | Oliguria <sup>a</sup> , aumento della creatinina nel sangue <sup>a</sup> , albuminuria <sup>a</sup> , azotemia <sup>a</sup> , globuli rossi nelle urine <sup>a</sup> , globuli bianchi nelle urine <sup>a</sup> , presenza di cilindri nel sedimento urinario |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Raro       | Piressia o febbre iatrogena   |

<sup>a</sup>Vedere paragrafo 4.4.

<sup>b</sup>L'amikacina non è formulata per uso intravitreale. Cecità e infarto retinico sono stati riportati a seguito di somministrazioni intravitreali (iniezione nell'occhio) di amikacina.

Modifiche di funzionalità renale sono generalmente reversibili quando il farmaco viene interrotto.

Effetti tossici sull'ottavo nervo cranico possono provocare la perdita dell'udito, perdita di equilibrio, o di entrambi. Amikacina colpisce principalmente la funzione uditiva. Danno cocleare comprende sordità ad alta frequenza e di solito si verifica prima che la perdita clinica dell'udito possa essere rilevata dai 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 vi è un rischio generale di reazioni nefro-, oto- e neuro tossiche (blocco neuromuscolare). Il blocco neuromuscolare con arresto respiratorio ha bisogno di cure appropriate compreso l'applicazione di calcio ionico (ad esempio come gluconato o lattobionato in soluzione al 10-20%) (vedere paragrafo 4.4). In caso di sovradosaggio o di reazione tossica, dialisi peritoneale o emodialisi sarà di aiuto nella rimozione di amikacina dal sangue. I livelli di amikacina vengono ridotti anche durante emofiltrazione arterovenosa continua. Nel neonato può essere anche considerata la trasfusione di scambio.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici aminoglicosidici per uso sistemico, 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 d'attacco ribosomiale.

L'Amikacina possiede "in vitro" un largo spettro d'azione che comprende numerosi microrganismi sia Gram-positivi che Gram-negativi: Staphylococcus aureus (compresi i ceppi produttori di penicillinasi e quelli penicillino-resistenti), E.Coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Proteus indolo positivo e negativo, Providencia Stuartii, Salmonella spp., Shighellaspp., 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 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 2 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 DL 50 nel topo è risultata per via i.m. 704 mg/Kg.

Nelle prove di tossicità subacuta nel cane, il farmaco è risultato ben tollerato e non ha provocato la morte di alcun animale alla dose di 50 mg/Kg per i.m.

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 (come correttore di pH), sodio idrossido (come correttore di pH), acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2. Incompatibilità**

Amicasil non deve essere unito ad altre sostanze da infondere, ma somministrato da solo secondo lo schema posologico.

### **6.3. Periodo di Validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Fiala in vetro incolore.

10 fiale di soluzione iniettabile da 500mg/2ml per uso intramuscolare o endovenoso

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:**

Pharmatex Italia srl - Via San Paolo 1, - 20121 Milano

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AMICASIL 500 mg/2 ml soluzione iniettabile 10 fiale: AIC 024459137

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 14 giugno 1981

Data del rinnovo più recente: 15 giugno 2005

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco