

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIGRACIN

MIGRACIN 250 mg/2 ml soluzione iniettabile

MIGRACIN 500 mg/2 ml soluzione iniettabile

MIGRACIN 1 g/4 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

MIGRACIN 250 mg/2 ml soluzione iniettabile

Una fiala contiene:

Principio attivo:

Amikacina solfato g 333,75 (pari ad amikacina base mg 250)

Eccipienti: sodio metabisolfito

MIGRACIN 500 mg/2 ml soluzione iniettabile

Una fiala contiene:

Principio attivo:

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

Eccipienti: sodio metabisolfito

MIGRACIN 1 g/4 ml soluzione iniettabile

Una fiala contiene:

Principio attivo:

Amikacina solfato g 1,335 (pari ad amikacina base g 1)

Eccipienti: 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

MIGRACIN è indicato nel trattamento a breve termine di infezioni gravi da ceppi sensibili di germi Gram-negativi, comprese le specie di pseudomonas, e.coli, proteus indolo+ e indolo-, di providencia, del gruppo Klebsiella-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, od 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 sovrainfezione da Gram positivi (streptococchi o pneumococchi).

MIGRACIN è in grado di combattere le infezioni da germi Gram negativi resistenti alla gentamicina ed alla tobramicina, particolarmente da proteus rettgeri, providencia stuartil, serratia mercescens e pseudomonas aeruginosa.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Per la via intramuscolare di somministrazione, la posologia consigliata, sia per bambini di qualsiasi età che per gli adulti (quando la funzionalità renale sia normale) è di 15 mg/kg/die.

La quantità giornaliera totale di antibiotico stabilita su questa base, che in un adulto di peso normale corrisponderebbe ad 1 grammo di amikacina, va ripartita nelle 24 ore in 2-3 dosi, da somministrare a intervalli regolari.

I pazienti con peso corporeo molto elevato non devono comunque ricevere più di 1,5 g al dì.

Nei neonati si consiglia di iniziare con una dose d'attacco di 10 mg/kg seguita da 7,5 mg/kg ogni 12 ore.

La durata media del trattamento con amikacina dovrebbe andare dai 7 ai 10 giorni, alla posologia stabilita nell'adulto o nel bambino; con tale schema le infezioni, se non complicate da germi sensibili, dovrebbero rispondere favorevolmente entro 48 ore. Se dopo 4-5 giorni non si manifesta la risposta clinica desiderata, si dovrebbe sospendere la terapia e controllare nuovamente la sensibilità del germe in causa. La mancata risposta può essere dovuta a resistenza del germe o alla presenza di foci settici, che richiedono un drenaggio chirurgico.

Quando è necessario un periodo di trattamento superiore ai 10 giorni, si dovrebbe controllare quotidianamente la funzionalità renale ed acustica.

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa, nei limiti del possibile si dovrebbe sempre controllare la concentrazione sierica di amikacina, ed adeguare la posologia:

- a) somministrando le dosi per un soggetto con funzionalità normale, ad intervalli più lunghi;

oppure

- b) somministrando dosaggi ridotti rispetto alla norma e mantenendo fissi gli intervalli di tempo.

In entrambi i casi si deve controllare la CC ed i livelli sierici di creatinina, in quanto questi dati sono correlati, nel paziente con funzione renale ridotta, con

emivita dell'antibiotico. In particolare:

- a) se non si conosce il tasso di CC (clearance della creatinina) e le condizioni del paziente sono stabili, l'intervallo tra le somministrazioni si calcola moltiplicando il valore del tasso di creatinina sierica per 9 (es.: 2 ml/100 ml di creatinina X 9 = 18 ore di intervallo);
- b) se è preferibile somministrare l'amikacina ad intervalli fissi, occorrerebbe innanzitutto controllare le concentrazioni sieriche dell'antibiotico, per essere sicuri che non eccedano i 35 gamma/mt. Se ciò non è possibile, e le condizioni del paziente sono stabili, avendo a disposizione i valori della CC e della creatininemia, si può iniziare con una dose di attacco di 7,5 mg/kg e stabilire l'intervallo in 12 ore. La dose da somministrare successivamente, ogni 12 ore, verrà calcolata secondo la seguente formula:
CC calcolata nel paz.

$$\text{-----} \times \text{dose d'attacco (= 7,5 mg} \times \text{peso corp)}$$

CC teorica nel normale.

Alternativamente, se si conosce il valore "steady-state" della creatininemia, si può dividere la dose normale per questo valore ed ottenere così il dosaggio ridotto da somministrare ogni 12 ore.

Per la via endovenosa di somministrazione, la dose iniziale, il dosaggio giornaliero e la quantità totale di amikacina da somministrare, restano uguali a quelli riferiti per la via intramuscolare, così come uguale la modalità di somministrazione (2-3 somministrazioni al dì ad intervalli regolari).

Nell'adulto l'antibiotico va somministrato diluendo la fiala da 500 mg in 200 ml di soluzione fisiologica o di soluzione glucosata al 5%; il tempo di infusione deve andare da 30 a 60 minuti.

La fiala da g 1 va diluita sempre in 200 mg di soluzione fisiologica o di soluzione glucosata al 5% ed infusa in 60 minuti.

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

L'amikacina non dovrebbe 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 gravi reazioni tossiche agli aminoglicosidi può controindicare l'uso di qualsiasi aminoglicoside a causa della elevata sensibilità dei pazienti a questa classe di farmaci.

4.4. **Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso**

Deve essere fatta particolare attenzione ai pazienti con insufficienza renale pre-esistente, o con danno uditivo o vestibolare pre-esistenti. I pazienti trattati con

somministrazione di aminoglicosidi per via parenterale devono essere tenuti sotto stretta osservazione clinica a causa della potenziale ototossicità e nefrotossicità associata al loro utilizzo. La sicurezza del farmaco non è stata dimostrata per i periodi di trattamento superiori a 14 giorni.

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 test di sensibilità, sulla gravità dell'infezione, sulla risposta del paziente, e tenendo presente le avvertenze riportate più avanti.

Il prodotto contiene sodio bisolfito: tale sostanza può provocare in soggetti sensibili e particolarmente negli asmatici reazioni di tipo allergico ed attacchi asmatici gravi.

Neuro/Ototossicità

Nei pazienti trattati con aminoglicosidi si può verificare neurotossicità che si manifesta come ototossicità uditiva vestibolare e/o bilaterale. **Il rischio di ototossicità indotta da aminoglicosidi è maggiore nei pazienti con funzionalità renale compromessa o in quelli la cui terapia è prolungata oltre 5-7 giorni di trattamento, anche in pazienti sani.** La sordità inizia in genere verso le onde acustiche ad alta frequenza, per cui si può determinare solo mediante test audiometrici. Possono comparire anche vertigini che sono indice di danno vestibolare. Altre manifestazioni neurotossiche possono includere intorpidimento, formicolio della pelle, spasmi muscolari e convulsioni. I pazienti che sviluppano danno cocleare o vestibolare durante la terapia possono non avvertire l'insorgenza di sintomi relativi allo sviluppo della tossicità dell'VIII nervo e della sordità bilaterale irreversibile parziale o totale, o l'insorgenza di vertigini invalidanti che può verificarsi dopo la sospensione del farmaco. L'ototossicità indotta dagli aminoglicosidi è di solito irreversibile. Può manifestarsi ototossicità sia del ramo acustico che di quello vestibolare nei pazienti trattati con dosi elevate e per periodi di tempo più lunghi rispetto a quelli consigliati, il rischio di ototossicità è maggiore nei pazienti con danno renale. Non è nota la potenziale ototossicità dell'amikacina nei bambini. Finché non sarà disponibile una maggiore quantità di dati, questo antibiotico si deve usare, in pediatria, solo quando i test di sensibilità indicano che altri aminoglicosidi non possono essere impiegati e quando il bambino può essere controllato strettamente circa l'insorgenza della tossicità a quel livello.

Tossicità neuromuscolare

In seguito ad iniezione parenterale, instillazione topica (come nell'irrigazione addominale e ortopedica o nel trattamento locale dell'empima) e uso orale di aminoglicosidi sono stati riportati blocco neuromuscolare e paralisi respiratoria. Una possibile paralisi respiratoria deve essere presa in considerazione qualsiasi sia la via di somministrazione degli aminoglicosidi, specialmente in pazienti trattati con anestetici, miorilassanti (vedere paragrafo 4.5). In caso di blocco neuromuscolare, i sali di calcio possono invertire la paralisi respiratoria, ma può essere necessaria assistenza

respiratoria meccanica. Con dosi elevate di amikacina sono comparsi in animali da laboratorio blocco neuromuscolare e paralisi muscolare. Gli aminoglicosidi devono essere usati con cautela in pazienti con malattie muscolari come miastenia gravis o parkinsonismo poiché questi farmaci possono aggravare la debolezza muscolare a causa del loro potenziale effetto curaro-simile sulla giunzione neuromuscolare.

Tossicità renale

Gli aminoglicosidi sono potenzialmente nefrotossici. La tossicità renale è indipendente dalla concentrazione plasmatica di picco (C_{max}). **Il rischio di nefrotossicità è maggiore in pazienti con funzionalità renale compromessa, in quelli che ricevono dosi elevate o in quelli la cui terapia è prolungata.**

Nei pazienti con nota o sospetta compromissione della funzionalità renale al momento del principio della terapia ed anche nei pazienti con funzionalità inizialmente normale ma nei quali questa si è alterata nel corso del trattamento, si dovrebbero controllare costantemente la funzionalità renale e quella dell'VIII paio di nervi. Nei limiti del possibile le concentrazioni sieriche di amikacina devono essere monitorate per evitare di mantenere a lungo tassi superiori ai 35 gamma/ml e per assicurare livelli adeguati e quindi evitare livelli potenzialmente tossici. Anche le urine dovrebbero essere controllate relativamente alla diminuzione del peso specifico, all'aumento dell'escrezione di proteine e alla presenza di cellule o cilindri urinari. L'acido urico, la creatinina sierica o la clearance della creatinina devono essere misurate periodicamente. Una serie di audiogrammi devono essere ottenuti se possibile, in pazienti abbastanza grandi per essere testati a rischio particolarmente alto. L'evidenza di ototossicità (capogiri, vertigini, tinnito, ronzio nelle orecchie e perdita dell'udito) o nefrotossicità richiede l'interruzione della terapia o la variazione del dosaggio del farmaco.

L'inattivazione dell'aminoglicoside è clinicamente significativa solo in pazienti con grave insufficienza renale. L'inattivazione può continuare su campioni di liquidi biologici raccolti per analisi, provocando letture imprecise. Tali campioni devono essere adeguatamente trattati (analizzati e tempestivamente congelati, o trattati con beta-lattamasi).

L'alterazione della funzione renale è caratterizzata da riduzione della CC (clearance della creatinina), dalla presenza di cellule o di cilindri nel sedimento, da oliguria, proteinuria, riduzione del peso specifico dell'urina, da aumento della ritenzione di azoto (aumento dell'azoto ureico della creatinina).

Il riscontro di alterazioni della funzionalità renale, vestibolare ed acustica impone la sospensione della terapia.

Nei limiti possibili, occorrerebbe controllare la concentrazione sierica di amikacina ed evitare di mantenere a lungo tassi superiori ai 35 gamma/ml. Anche le urine dovrebbero essere controllate, relativamente ai parametri prima citati.

Si dovrebbe evitare la somministrazione, contemporanea o successiva, di altri antibiotici, per uso sistemico, orale o topico o di altri prodotti che siano notoriamente neurotossici o nefro-tossici, in particolare: kanamicina, gentamicina, tobramicina, neomicina, streptomina, cefatoridina, viomicina, polimixina B, colistina, vancomicina.

Altri fattori che possono aumentare il rischio di tossicità sono l'età avanzata e la

disidratazione.

L'amikacina non dovrebbe essere somministrata insieme con diuretici potenti (es. acido etacrinico, furosemide, mannitolo).

Infatti alcuni diuretici sono di per sé ototossici ed inoltre i diuretici, se somministrati per via endovenosa, aumentano la tossicità degli aminoglicosidi, alterandone la concentrazione nel siero e nei tessuti.

Reazioni allergiche

E' possibile allergia crociata con gli altri aminoglicosidi.

Amikacina solfato iniettabile in fiale contiene sodio bisolfito, un solfito che può causare reazioni di tipo allergico compresi sintomi anafilattici ed episodi asmatici potenzialmente letali o meno gravi in alcuni soggetti predisposti. La prevalenza globale di persone sensibili ai solfiti nella popolazione generale è rara e probabilmente bassa. La sensibilità ai solfiti è vista più frequente negli asmatici rispetto ai soggetti non asmatici.

Altro

Gli aminoglicosidi sono rapidamente e quasi completamente assorbiti quando vengono applicati localmente, eccetto nella vescica urinaria, in associazione con le procedure chirurgiche. Sono state segnalate, dopo l'irrigazione con preparati aminoglicosidi di piccole e grandi superfici chirurgiche, sordità irreversibile, insufficienza renale e morte a causa di blocco neuromuscolare.

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

E' stato riportato dopo somministrazione intravitale (iniezione nell'occhio) di amikacina, infarto maculare che a volte porta alla perdita permanente della vista.

Uso pediatrico

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

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazioni

Si dovrebbe evitare la somministrazione contemporanea o successiva, di altri farmaci neurotossici, ototossici o nefrotossici, in particolare: bacitracina, kanamicina, cisplatino, amfotericina B, ciclosporina, tacrolimus, cefaloridina, paromomicina, gentamicina, tobramicina, neomicina, streptomina, cefatoridina, viomicina, polimixina B, colistina, vancomicina o altri aminoglicosidi per uso topico o per via sistemica a causa di possibili effetti additivi. L'incremento della nefrotossicità è stata riportata in seguito alla somministrazione parenterale di antibiotici aminoglicosidici e cefalosporine. Il concomitante uso di cefalosporine potrebbe causare un aumento dei livelli di creatinina sierica.

L'uso concomitante di amikacina solfato iniettabile con potenti diuretici (acido etacrinico o furosemide, mannitolo) deve essere evitata in quanto i diuretici da soli

possono causare ototossicità. Inoltre, quando somministrato per via endovenosa, i diuretici possono aumentare la tossicità degli aminoglicosidi alterando le concentrazioni dell'antibiotico nel siero e nei tessuti.

Una riduzione dell'attività sierica può verificarsi anche quando un farmaco aminoglicoside o penicillina-tipo è somministrato *in vivo* mediante due vie di somministrazione separate.

E' possibile un aumento del rischio di ipocalcemia quando aminoglicosidi sono somministrati con bifosfonati.

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

La tiamina (vitamina B1), somministrata contemporaneamente, può essere inattivata dal componente reattivo del bisolfito di sodio della formulazione di amikacina solfato. L'indometacina può aumentare la concentrazione plasmatica di amikacina nei neonati. C'è il rischio di paralisi respiratoria in pazienti trattati con anestetici, agenti che bloccano la funzione neuromuscolare, come ad esempio succinilcolina, decametonio, atracurio, rocuronio, vecuronio o in pazienti trattati con massicce trasfusioni di citrato anticoagulante.

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

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'amikacina non ha sino ad ora evidenziato nell'animale, influenze negative sulla gestazione e sul feto. Per quanto il rischio non sia chiaramente definito, non è da escludere la possibilità di danno fetale.

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

Ci sono studi limitati sull'uso di aminoglicosidi in gravidanza. Gli aminoglicosidi possono causare danni al feto. Gli aminoglicosidi attraversano la placenta e sono state riportate segnalazioni di sordità totale, irreversibile, bilaterale congenita nei bambini le cui madri hanno ricevuto streptomina durante la gravidanza. Anche se non sono stati riportati effetti negativi sul feto o in neonati, di donne trattate in gravidanza con altri aminoglicosidi, il potenziale danno dell'amikacina 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 secreta nel latte materno. Tuttavia è necessario decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia. Si dovrebbe, comunque, come regola generale, non permettere l'allattamento a donne sotto terapia con farmaci che potrebbero passare nel latte.

Fertilità

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

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

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

4.8. Effetti indesiderati

Come risulta dai paragrafi precedenti, i principali effetti collaterali che possono comparire in corso di terapia con amikacina sono: tossicità a livello dell'VIII paio di nervi cranici (soprattutto ototossicità).

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

La tabella seguente è redatta secondo la terminologia MedDRA, sistema organo-classe e 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 da dati disponibili).

Classificazione sistemica organica	Frequenza	Termine MedDRA
Infezioni e infestazioni	Non comune	Superinfezioni e colonizzazione da parte di batteri o lieviti ^a
Malattie del sangue e del sistema linfatico	Raro	Anemia, eosinofilia
Malattie del sistema immunitario	Non nota	Risposta anafilattica (reazione anafilattica, shock anafilattico e reazioni anafilattoidi), ipersensibilità
Malattie del metabolismo e della nutrizione	Raro	Ipomagnesemia
Malattie del sistema nervoso	Non nota	Paralisi ^a
	Raro	Tremore ^a , parestesia ^a , cefalea, disturbi dell'equilibrio ^a ,
Patologie dell'occhio	Raro	Cecità ^b , infarto della retina ^b
Malattie dell'orecchio e del labirinto	Raro	Tinnito ^a , ipoacusia ^a
	Non nota	Sordità ^a , sordità neurosensoriale ^a
Malattie vascolari	Raro	Ipotensione

Malattie respiratorie, toraciche, e mediastiniche	Non nota	Apnea, broncospasmo
Malattie gastrointestinali	Non comune	Nausea, vomito
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzione cutanea
	Raro	Prurito, orticaria
Malattie muscoloscheletriche, del tessuto connettivo e delle ossa	Raro	Artralgia, contrazioni muscolari ^a
Malattie renali e disordini urinari	Non nota	Insufficienza renale acuta, nefropatia tossica, presenza di cellule nelle urine
	Raro	Oliguria ^a , aumento della creatinina ematica ^a , albuminuria ^a , azotemia ^a , presenza di globuli rossi ^a , bianchi e cilindri nel sedimento urinario ^a
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro	Piressia o febbre iatrogena

^a Vedere paragrafo 4.4

^b L'amikacina non è stata formulata per uso intravitreale. Cecità e infarto della retina sono stati riportati come conseguenza della somministrazione intravitreale dell'amikacina (iniezione nell'occhio).

I cambiamenti della funzione renale sono usualmente reversibili quando il farmaco è sospeso.

Gli effetti tossici sull'ottavo nervo cranico possono provocare perdita dell'udito, perdita dell'equilibrio, o di entrambi. L'amikacina colpisce principalmente la funzione uditiva. Il danno cocleare comprende sordità ad alta frequenza che di solito si verifica prima della perdita clinica dell'udito e può essere rilevata tramite test audiometrico (vedi 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.

4.9. Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio vi è un generale rischio di reazioni nefro, oto e neurotossiche (blocco neuromuscolare). Il blocco neuromuscolare con arresto respiratorio ha bisogno

di cure appropriate compresa l'applicazione di calcio ionico (ad esempio come gluconato o lattobionato in soluzione 10-20%) (vedere paragrafo 4.4). In caso di sovradosaggio o di reazione tossica, per facilitare la rimozione di amikacina dal sangue ricorrere a dialisi peritoneale o emodialisi. I livelli di amikacina sono ridotti durante emofiltrazione arterovenosa continua. Nel neonato, la trasfusione di scambio può anche essere presa in considerazione.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

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 microrganismo 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 microrganismi sia Gram-positivi che Gram-negativi: staphylococcus aureus (compresi i ceppi produttori di penicillinasi e quelli penicillino-resistenti), E.coli, Klebsiella Pneumoniac, Pseudomonas aeruginosa, Proteus indolo positivo e negativo, Providencia stuartii, Salmonella spp., Shigiella spp., Acimetobacter.

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 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 2-3-4 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 tra il 10-20% dei livelli sierici.

L'amikacina diffonde, in ragione del 10-20% dei livelli sierici, attraverso le meningi intatte, raggiungendo livelli pari anche al 50% in caso di meningi infiammate. L'amikacina attraversa la barriera placentare e si ritrova nel sangue fetale e nel liquido amniotico raggiungendo concentrazioni significative.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

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

Nelle prove di tossicità 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.

Anche le prove di tossicità cronica nel ratto non hanno evidenziato sintomatologie

tossiche (150 mg/kg i.m.).

6. **PROPRIETA' FARMACEUTICHE**

6.1 **Elenco degli eccipienti**

Sodio citrato, Sodio metabisolfito, Acqua per preparazioni iniettabili

6.2. **Incompatibilità**

Si dovrebbe evitare la somministrazione, contemporaneamente o successivamente, di altri antibiotici per uso topico o generale che siano notoriamente neuro o nefrotossici, in particolare:

kanamicina, gentamicina, tobramicina, neomicina, streptomina, cefaloridina, viomicina, polimixina B, colicina, vancomicina.

L'amikacina non dovrebbe essere somministrata insieme a diuretici potenti (es. acido etacrinico, furosemide, mannitolo). Infatti alcuni diuretici sono di per sé ototossici ed inoltre i diuretici, se somministrati per via e.v., aumentano la tossicità degli aminoglicosidi, alterandone la concentrazione nel siero e nei tessuti.

6.3. **Periodo di validità**

36 mesi

6.4. **Precauzioni particolari per la conservazione**

MIGRACIN non ha particolari precauzioni per la conservazione.

MIGRACIN diluito, con concentrazioni di 2,5 mg/ml di principio attivo, può essere utilizzato entro 24 ore se conservato in frigorifero o comunque non al di sopra dei 25°C.

6.5. **Natura e contenuto del contenitore**

1 fiala di soluzione iniettabile da 1 g/4 ml per uso intramuscolare o endovenoso

1 fiala di soluzione iniettabile da 250 mg/2 ml per uso intramuscolare o endovenoso

1 fiala di soluzione iniettabile da 500 mg/2 ml per uso intramuscolare o endovenoso

5 fiale di soluzione iniettabile da 500 mg/2 ml 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**

GENETIC S.p.A., via Della Monica 26 - 84083 Castel San Giorgio - SALERNO (SA)

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

MIGRACIN 1 g/4 ml soluzione iniettabile 1 fiala AIC 025568080

MIGRACIN 250 mg/2 ml soluzione iniettabile 1 fiala AIC 025568066

MIGRACIN 500 mg/2 ml soluzione iniettabile 1 fiala AIC 025568078

MIGRACIN 500 mg/2 ml soluzione iniettabile 5 fiale AIC 025568092

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

Data di prima autorizzazione: 19.05.1987 / Data ultimo rinnovo:

Data di autorizzazione singole confezioni:

MIGRACIN 1 g/4 ml soluzione iniettabile 1 fiala: 10.07.2003

MIGRACIN 250 mg/2 ml soluzione iniettabile 1 fiala: 10.07.2003

MIGRACIN 500 mg/2 ml soluzione iniettabile 1 fiala: 10.07.2003

MIGRACIN 500 mg/2 ml soluzione iniettabile 5 fiale: 15.07.2005

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Determinazione AIFA del...

Agenzia Italiana del Farmaco