

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIKAN 1 g/4 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala contiene: Amikacina solfato mg 1335,00 (pari ad Amikacina base mg 1000).

Eccipiente con effetti noti: sodio metabisolfito.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Fiala contenente soluzione iniettabile per uso parenterale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento a breve termine di infezioni gravi sostenute da germi Gram-negativi sensibili all'antibiotico. 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 osteoarticolare, del sistema nervoso centrale (compresa la meningite) e del tessuto cutaneo e sottocutaneo; -infezioni endo-addominali (compresa la peritonite); -ustioni ed infezioni post-operatorie.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti e bambini con più di 12 anni:

La posologia consigliata per via intramuscolare o endovenosa per adulti e adolescenti con normale funzionalità renale (clearance della creatinina ≥ 50 ml/min) è di 15 mg/kg/die che possono essere somministrati in dose singola giornaliera o frazionata in 2 dosi uguali pari a 7,5 mg/kg ogni 12 ore. Il massimo dosaggio totale giornaliero non deve superare 1,5 g. In presenza di endocardite e nei pazienti neutropenici con febbre la somministrazione del farmaco deve essere frazionata in due dosi giornaliere non essendo disponibili dati sufficienti a supportare una mono-somministrazione giornaliera.

Bambini da 4 settimane a 12 anni di età:

La posologia consigliata per via intramuscolare o endovenosa (tramite infusione endovenosa lenta) per bambini con normale funzionalità renale è di 15-20 mg/kg/die che possono essere somministrati in dose singola giornaliera da 15-20 mg/kg o in dosi da 7,5 mg/kg ogni 12 ore. In presenza di endocardite e nei pazienti neutropenici con febbre la somministrazione del farmaco deve essere frazionata in due dosi giornaliere non essendo disponibili dati sufficienti a supportare una mono-somministrazione giornaliera.

Neonati:

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

Neonati prematuri:

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

Raccomandazioni specifiche per la somministrazione per via endovenosa

Nei pazienti pediatrici la quantità di diluenti da utilizzare dipende dalla quantità di amikacina tollerata dal paziente. La soluzione dovrebbe di norma essere infusa in un arco di tempo variabile da 30 a 60 minuti. I bambini piccoli devono ricevere un'infusione di 1-2 ore.

La durata del trattamento è, in genere, di 3-7 giorni per la somministrazione endovenosa, e 7-10 giorni per la somministrazione intramuscolare. Alle dosi consigliate, le infezioni meno gravi causate da organismi sensibili rispondono alla terapia entro 24-48 ore. 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. Es.: se il tasso sierico della creatinina è di 2 mg, la dose consigliabile dovrà essere somministrata dopo 18 ore. Poiché le funzioni renali possono alterarsi notevolmente nel corso della terapia, il tasso sierico della creatinina dovrebbe essere controllato frequentemente e, se necessario, le somministrazioni dovranno essere modificate. Qualora sia ritenuto utile o necessaria la somministrazione endovenosa, questa deve essere eseguita diluendo la quantità di farmaco calcolata in modo da far durare la somministrazione almeno 1 ora o anche più. Come solvente sono indicate in questo caso la soluzione fisiologica o la soluzione isotonica di glucosio.

4.3 Controindicazioni

L'amikacina solfato soluzione iniettabile è controindicata in pazienti con nota ipersensibilità verso l'amikacina e gli altri aminoglicosidi, verso il sodio metabisolfito o qualsiasi altro componente della formulazione.

Precedenti di ipersensibilità o gravi reazioni tossiche agli aminoglicosidi possono rappresentare una controindicazione all'uso di qualsiasi aminoglicoside a causa della nota sensibilità crociata dei pazienti ai farmaci di questa classe.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Mikan è potenzialmente ototossico, nefrotossico e neurotossico. È richiesta cautela in pazienti con preesistente insufficienza renale o preesistente danno uditivo o vestibolare. I pazienti trattati con aminoglicosidi per via parenterale devono essere attentamente monitorati a causa della potenziale ototossicità e nefrotossicità associata all'uso di questi farmaci. Non è stata stabilita la sicurezza per periodi di trattamento di durata superiore ai 14 giorni.

Normalmente, l'elevata incidenza di sordità si verifica come primo effetto e comunque può essere individuata con test audiometrico. Nei pazienti con disfunzione renale il rischio di gravi reazioni ototossiche e di sordità permanente è notevolmente aumentato. In questi casi, la dose giornaliera deve essere ridotta e gli intervalli prolungati. Se nel corso della terapia si osservano disfunzioni renali progressive (aumento dei valori NPN, BUN, Creatinina od oliguria) è consigliabile effettuare dei test audiometrici ed, eventualmente, sospendere la somministrazione del farmaco. Nei pazienti più anziani ed in quelli a cui vengono somministrate dosi superiori ai 15 g di MIKAN, dovrebbe essere attentamente controllata l'insorgenza di eventuali effetti ototossici.

Neuro/Ototossicità

Neurotossicità, che si manifesta come ototossicità sia del ramo vestibolare che di quello acustico bilaterale, si può manifestare nei pazienti trattati con aminoglicosidi. **Il rischio di ototossicità indotta da aminoglicosidi è maggiore nei pazienti con compromissione della funzionalità renale** oppure in pazienti, anche sani, con terapia prolungata per 5-7 giorni. In genere la sordità ad alte frequenze si verifica all'inizio, per cui si può determinare solo mediante test audiometrici. Possono comparire anche vertigini, che sono indice di danno vestibolare. Altre manifestazioni di neurotossicità possono includere torpore, formicolio della pelle, spasmo muscolare, 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 parziale o totale irreversibile o vertigine disabilitante possono manifestarsi anche dopo la sospensione del farmaco. L'ototossicità indotta dall'amikacina è generalmente irreversibile.

Nei pazienti con disfunzione renale, nei quali il trattamento è previsto per un periodo di 5 giorni o più, è necessario praticare un audiogramma prima di iniziare la terapia, audiogramma che deve essere ripetuto nel corso del trattamento. 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. È necessario sottolineare che la funzionalità renale può alterarsi notevolmente in corso di terapia e, pertanto, la creatinina sierica dovrebbe essere controllata frequentemente. Se i valori della concentrazione subissero delle variazioni è necessario variare la frequenza delle somministrazioni.

Il rischio di ototossicità è maggiore se il MIKAN viene somministrato in concomitanza ad acido etacrinico, dato che potrebbe risultarne sordità irreversibile.

Tossicità neuromuscolare

Blocco neuromuscolare e paralisi respiratoria sono stati riportati a seguito a iniezione parenterale, instillazione topica (irrigazioni ortopediche o addominali o per il trattamento locale dell'empima) o di somministrazione orale di aminoglicosidi. La possibilità di paralisi respiratoria va tenuta in considerazione in seguito alla somministrazione di aminoglicosidi per qualsiasi via, specialmente in quei pazienti a cui si somministrano anestetici, bloccanti neuromuscolari (vedere paragrafo 4.5). In caso di blocco neuromuscolare, i sali di calcio possono revertire la paralisi respiratoria, ma può essere necessaria una ventilazione assistita. Blocco neuromuscolare e paralisi muscolare sono stati riscontrati in animali da laboratorio trattati con alte dosi di amikacina.

Se si verifica il blocco neuromuscolare, i sali di calcio sono in grado di neutralizzare il fenomeno. Come con gli altri antibiotici la terapia con amikacina può indurre la comparsa di superinfezione da germi resistenti; in tale evenienza occorre interrompere il trattamento ed adottare un'opportuna terapia.

Gli aminoglicosidi devono essere usati con cautela nei pazienti con patologie muscolari, quali miastenia gravis, o parkinsonismo in quanto questi farmaci potrebbero aggravare la debolezza muscolare, a causa dei loro potenziali effetti curaro-simili sulle giunzioni neuromuscolari.

Tossicità renale

Gli aminoglicosidi sono potenzialmente nefrotossici. La tossicità renale è indipendente dalle concentrazioni al picco plasmatico (C_{max}). **Il rischio di nefrotossicità è maggiore nei pazienti con compromissione della funzionalità renale e in quelli che ricevono dosi elevate o una terapia prolungata.**

I pazienti devono essere ben idratati durante il trattamento e la funzionalità renale deve essere valutata tramite i metodi standard prima dell'inizio della terapia e giornalmente durante il trattamento stesso. È richiesta una riduzione della dose, se si verificano segni di disfunzione renale come presenza di cilindri urinari, globuli rossi e bianchi, albuminuria, riduzione della clearance della creatinina, riduzione del peso specifico dell'urina, aumento dell'azoto dell'urea ematica (BUN) e della creatinina sierica od oliguria. Il trattamento deve essere sospeso se si riscontra aumento dell'azotemia o riduzione progressiva dell'escrezione urinaria.

I pazienti anziani possono avere riduzioni della funzionalità renale che non risultano ai comuni test di laboratorio come la creatininemia o l'azotemia (BUN). Una determinazione della clearance della creatinina può essere utile. Il monitoraggio della funzionalità renale nell'anziano è particolarmente importante durante un trattamento con aminoglicosidi.

Si raccomanda uno stretto monitoraggio della funzionalità renale e dell'ottavo paio di nervi cranici, particolarmente in pazienti con riduzione nota o sospetta della funzionalità renale all'inizio della terapia e anche in quelli la cui funzionalità renale è inizialmente normale, ma che sviluppano segni di disfunzione renale durante la terapia. Qualora possibile, si deve procedere alla determinazione delle concentrazioni sieriche di amikacina per assicurare che i livelli siano adeguati e per evitare livelli potenzialmente tossici. Le urine devono essere esaminate per peso specifico ridotto, aumentata escrezione proteica, e presenza di cellule o cilindri urinari. Si devono determinare periodicamente l'azoto dell'urea ematica, la creatinina sierica o la clearance della creatinina. Quando possibile, si raccomandano degli audiogrammi seriali in pazienti di età adeguata per i test ed in particolare nei pazienti ad alto rischio. Manifestazioni di ototossicità (capogiri, vertigini, tinnito, acufeni o perdita dell'udito) o nefrotossicità richiedono un aggiustamento del dosaggio o l'interruzione del farmaco.

L'uso sistemico, orale o topico contemporaneo e/o sequenziale di altri farmaci neuro- o nefrotossici deve essere evitato. Altri fattori che possono aumentare il rischio di tossicità sono l'età avanzata e la disidratazione.

L'inattivazione dell'aminoglicoside è clinicamente significativa solo in pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa. L'inattivazione che può presentarsi anche nei campioni di liquidi organici prelevati per l'analisi, può determinare letture inadeguate dell'aminoglicoside. Tali campioni devono essere adeguatamente trattati (prontamente analizzati, congelati o trattati con beta-lattamasi).

Reazioni allergiche

Amikacina solfato iniettabile in fiale contiene sodio metabisolfito. I solfiti possono causare reazioni di tipo allergico inclusi sintomi anafilattici e di minaccia per la vita o episodi asmatici meno gravi, in soggetti sensibili. La prevalenza globale di sensibilità ai solfiti nella popolazione generale è non comune e probabilmente bassa. La sensibilità ai solfiti è osservata più di frequente nelle persone asmatiche rispetto alle persone non asmatiche.

Altro

Gli aminoglicosidi sono rapidamente e quasi totalmente assorbiti quando applicati localmente, con l'eccezione della vescica urinaria, in associazione con procedure chirurgiche. Sordità irreversibile, insufficienza renale, e morte per blocco neuromuscolare sono state segnalate in seguito ad irrigazione con un preparato aminoglicosidico sia di piccole che grandi aree chirurgiche.

Come con altri antibiotici, l'uso di amikacina può portare alla crescita eccessiva di organismi resistenti. Se ciò accade, si dovrà interrompere il trattamento e istituire una terapia appropriata.

È stato riportato infarto maculare talvolta associato ad una perdita permanente della vista dopo somministrazione intravitreale (iniezione nell'occhio) di amikacina.

Uso pediatrico

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Nel corso di somministrazione parenterale di MIKAN unitamente ad anestetici ed a farmaci che inducono il rilassamento muscolare, si possono verificare casi di paralisi neuro-muscolare con depressione respiratoria. L'uso contemporaneo o seriale di altri farmaci neurotossici, ototossici o nefrotossici, in particolare bacitracina, cisplatino, amfotericina B, ciclosporina, tacrolimus, cefaloridina, paromomicina, vancomicina, Streptomicina, Polimixina B, Polimixina E (Colistina), Neomicina, Gentamicina e Viomicina o altri aminoglicosidi deve essere evitato per via sistemica o topica a causa dei possibili effetti additivi. In seguito alla somministrazione parenterale concomitante di cefalosporine e antibiotici aminoglicosidici è stato segnalato un aumento della nefrotossicità. L'uso concomitante di cefalosporine può falsamente elevare i livelli di creatinina sierica.

L'uso concomitante con cefalosporine può iniquamente aumentare i livelli sierici di creatinina. L'uso contemporaneo di amikacina solfato iniettabile con potenti diuretici ad azione rapida, per es. acido etacrinico, furosemide, sodio metalluride, sodio mercaptomerin e mannitolo deve essere evitato poiché questi diuretici di per sé possono causare ototossicità. Inoltre, quando somministrati per via endovenosa, i diuretici possono aumentare la tossicità dell'aminoglicoside alterando la concentrazione dell'antibiotico nel siero e nei tessuti.

Occorre evitare l'uso concomitante di questi farmaci. Talvolta MIKAN può essere indicato come terapia concomitante ad altri agenti antibatterici in infezioni miste o superinfezioni. In tali casi MIKAN non deve essere mescolato insieme ad altri agenti antibatterici nelle stesse siringhe o negli stessi flaconi per perfusioni.

Una riduzione nell'attività sierica può verificarsi anche quando un aminoglicoside o un farmaco penicillinico viene somministrato *in vivo* per vie separate.

La somministrazione concomitante di aminoglicosidi e bisfosfonati comporta un maggior rischio di ipocalcemia.

La somministrazione concomitante di aminoglicosidi e composti del platino comporta un aumento del rischio di nefrotossicità e possibilmente di ototossicità.

La tiamina (vitamina B1) somministrata contemporaneamente può essere distrutta dal sodio bisolfito reattivo contenuto nella formulazione di amikacina solfato.

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

Sussiste il rischio di paralisi respiratoria nei pazienti a cui si somministrano anestetici, bloccanti neuromuscolari come tubocurarina, succinilcolina, decametonio, atracurio, rocuronio, vecuronio o nei pazienti che ricevano massicce trasfusioni con sangue trattato con citrato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'amikacina deve essere somministrata a donne gravide e ai neonati solo se espressamente necessario e sotto supervisione medica (vedere paragrafo 4.4).

Si dispone di dati limitati sull'uso degli aminoglicosidi in gravidanza. Gli aminoglicosidi possono causare danno fetale. Gli aminoglicosidi attraversano la barriera placentare e sono stati riportati casi di sordità congenita bilaterale totale e irreversibile in bambini alle cui madri era stata somministrata streptomicina in

gravidanza. Sebbene non siano stati riportati effetti avversi nei feti o neonati di donne incinte trattate con altri aminoglicosidi, il potenziale rischio permane. Studi di tossicità riproduttiva in topi e ratti non hanno evidenziato effetti sulla fertilità o tossicità fetale. Se si somministra amikacina in gravidanza o se la paziente resta incinta durante il trattamento con questo farmaco, deve essere messa al corrente dei potenziali rischi per il feto.

Allattamento

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

Fertilità

In studi di tossicità riproduttiva su topi e ratti non sono stati evidenziati effetti sulla fertilità o tossicità fetale.

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

Non sono stati condotti studi relativamente agli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari. A causa della comparsa di alcune reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8) è possibile che la capacità di guidare veicoli o usare macchinari sia compromessa.

4.8 Effetti indesiderati

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

I principali effetti indesiderati che possono comparire in corso di terapia con amikacina sono:

Ototossicità: generalmente associati alla somministrazione di dosi superiori a quelle consigliate sono stati riscontrati casi di tinnito auricolare, vertigine e sordità parziale reversibile ed irreversibile. Nei pazienti con scarsa funzionalità renale, trattati contemporaneamente per via endovenosa con MIKAN e con un diuretico ad azione rapida, è stata registrata una rapida perdita dell'udito. I diuretici impiegati includevano acido etacrinico, furosemide e mannitolo.

Nefrotossicità: sono stati riferiti casi di albuminuria, ematuria, cilindruria, iperazotemie ed oliguria. Oltre agli effetti indesiderati sopra descritti, si sono registrati sporadici casi di rash cutaneo, febbre da farmaco, mal di testa e parestesia, eosinofilia, anemia, nausea, vomito, ipotensione. È possibile allergia crociata con altri aminoglicosidi. Il prodotto contiene sodio metabisolfito, tale sostanza può provocare in soggetti sensibili e particolarmente negli asmatici reazioni di tipo allergico ed attacchi asmatici gravi. Sebbene ci siano isolate segnalazioni di depressione respiratoria in seguito alla somministrazione parenterale di MIKAN, tuttavia non ci sono prove conclusive che questo effetto indesiderato possa prodursi seguendo le dosi raccomandate.

L'elenco è strutturato per classificazione sistemico-organica, in base alla terminologia MedDRA e per frequenza utilizzando 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 ($< 1/10.000$), frequenza non nota (non può essere valutata in base ai dati disponibili).

Classificazione sistemico organica	Frequenza	Terminologia MedDRA
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Non comune	Superinfezioni o colonizzazione da batteri o lieviti resistenti ^a
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Raro	Anemia, eosinofilia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Non nota	Risposta anafilattica (reazione anafilattica, shock anafilattico, e reazione anafilattoide), ipersensibilità.
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Raro	Ipomagnesiemia
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Non nota	Paralisi ^a
	Raro	Tremori ^a , parestesia ^a , cefalea, disturbi dell'equilibrio ^a
<i>Patologie dell'occhio</i>	Raro	Cecità ^b , infarto retinico ^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 e del tessuto connettivo</i>	Raro	Artralgia, contrazioni muscolari ^a
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Non nota	Insufficienza renale acuta, neuropatia tossica, cellule nelle urine ^a
	Raro	Oliguria ^a , aumento della creatinina ematica ^a , albuminuria ^a , azotemia ^a , globuli rossi nelle urine ^a , globuli bianchi nelle urine ^a .
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Raro	Piressia

^a Vedere paragrafo 4.4

^b L'amikacina non è formulata per uso intravitale. Sono stati segnalati cecità ed infarto retinico in seguito alla somministrazione intravitale (iniezione nell'occhio) di amikacina.

Gli effetti sulla funzionalità renale sono solitamente reversibili alla sospensione del trattamento.

Gli effetti tossici sull'ottavo nervo cranico possono causare perdita dell'udito, perdita dell'equilibrio, o entrambi. L'amikacina colpisce principalmente la funzione uditiva. Il danno cocleare comprende sordità alle alte frequenze e di solito si verifica prima che la perdita 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 www.agenziafarmaco.gov.it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio sussiste in generale il rischio di reazioni nefro-, oto e neurotossiche (blocco neuromuscolare). Il blocco neuromuscolare con arresto respiratorio deve essere opportunamente trattato, anche tramite l'applicazione di calcio ionico (ad es. gluconato o lattobionato in soluzione 10-20%) (vedere paragrafo 4.4). Nel caso di sovradosaggio o di reazione tossica, la dialisi peritoneale o l'emodialisi aiuteranno nella rimozione di amikacina dal sangue. L'emofiltrazione artero-venosa continua riduce i livelli di amikacina. Nei neonati può essere considerata anche l'exanguino-trasfusione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà Farmacodinamiche

L'Amikacina è un antibiotico semisintetico appartenente al gruppo degli aminoglicosidi. Il meccanismo di azione, di tipo battericida, è analogo a quello degli altri aminoglicosidi e si esplica mediante inibizione della sintesi proteica del microorganismo per il verificarsi di un legame molto stabile fra antibiotico e punto di attacco ribosomiale. L'Amikacina possiede un largo spettro di azione che comprende numerosi microorganismi sia Gram-positivi che Gram-negativi: *Staphylococcus aureus* (compresi i ceppi produttori di penicillinasi e quelli meticillino resistenti), *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus indolo positivo* e *negativo*, *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. 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 trova nel sangue fetale e nel liquido amniotico raggiungendo concentrazioni significative.

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

Somministrazione intramuscolare ed endovenosa

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL₅₀ nel topo è risultata per via i.m. 704 mg/kg; nelle prove di tossicità sub-acuta sul cane il farmaco è risultato ben tollerato e non ha provocato la morte di alcun animale (50 mg/kg 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 p.p.i..

6.2 Incompatibilità

MIKAN non deve essere unito ad altre sostanze da infondere, ma somministrato da solo, secondo la posologia stabilita.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 fiala da ml 4.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non sono necessarie particolari precauzioni per l'uso.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

S.F. Group S.r.l., Via Beniamino Segre 59, 00134 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 028423022

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15 Novembre 1994 – Novembre 2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco