

In seguito ad una storia di ipersensibilità o a gravi reazioni tossiche agli aminoglicosidi l'uso di qualsiasi aminoglicoside è controindicato a causa della sensibilità nota crociata dei pazienti ai farmaci appartenenti a questa classe.

Controindicato durante la gravidanza e l'allattamento

AVVERTENZE SPECIALI PRECAUZIONI D'IMPIEGO

E' consigliabile effettuare un antibiogramma prima di iniziare la terapia. L'amikacina può, comunque, 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 devono basarsi sui risultati dei test di sensibilità, sulla gravità dell'infezione, sulla risposta del paziente e tenendo presente le avvertenze riportate più avanti.

Cautela deve essere esercitata nei pazienti con pre-esistente insufficienza renale, o pre-esistente danno all'udito o vestibolare. I pazienti in trattamento con aminoglicosidi per via parenterale devono rimanere sotto stretto controllo clinico a causa della potenziale ototossicità e nefrotossicità associata al loro utilizzo. La sicurezza non è stata stabilita per periodi di trattamento che sono superiori ai 14 giorni

Neuro/Ototossicità

La neurotossicità, manifestata come ototossicità uditiva vestibolare e / o bilaterale, può verificarsi in pazienti in trattamento con aminoglicosidi. Il rischio di ototossicità indotta da aminoglicoside è maggiore nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, o in quelli la cui terapia è prolungata oltre 5-7 giorni di trattamento, anche in pazienti sani.

In genere la sordità inizia 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 di neurotossicità possono includere intorpidimento, sensibilità della pelle, spasmi muscolari e convulsioni.

Pazienti che sviluppano danno cocleare o vestibolare possono non avere sintomi durante la terapia che avverta loro dello sviluppo della tossicità dell'ottavo nervo, e possono verificarsi sordità irreversibile bilaterale totale o parziale o vertigini disabilitanti dopo che il trattamento è stato sospeso.

L'ototossicità indotta dall'amikacina è di solito irreversibile.

Non è nota la potenziale ototossicità dell'amikacina nei bambini. Finché non siano a disposizione maggiori dati, questo antibiotico si deve 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'insorgenza della tossicità a quel livello.

Tossicità Neuromuscolare

A seguito di iniezione parenterale, instillazione topica (come in ortopedia e lavaggio addominale o nel trattamento locale di empiema) e dopo l'uso orale di aminoglicosidi sono stati riportati blocco neuromuscolare e paralisi respiratoria. La possibilità di paralisi respiratoria deve essere presa in considerazione se gli aminoglicosidi sono somministrati attraverso qualsiasi via, in particolare nei pazienti in trattamento con anestetici, agenti bloccanti neuromuscolari (vedere sezione Interazioni). Se si verifica il blocco neuromuscolare, i sali di calcio possono invertire la paralisi respiratoria, ma può risultare necessaria l'assistenza respiratoria meccanica.

Il blocco neuromuscolare e la paralisi muscolare sono stati dimostrati negli animali da laboratorio trattati con alte dosi di amikacina.

Gli aminoglicosidi devono essere usati con cautela nei pazienti con disturbi muscolari come la miastenia grave o parkinsonismo dal momento che questi farmaci possono aggravare la debolezza muscolare a causa del loro effetto curaro-simile sulla giunzione neuromuscolare.

Nefrotossicità

Gli aminoglicosidi sono potenzialmente nefrotossici.

La nefrotossicità è indipendente dal picco plasmatico ottenuto (C_{max}). Il rischio di nefrotossicità aumenta 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 monitorata con i metodi abituali prima di iniziare la terapia e tutti i giorni durante il corso del trattamento. Una riduzione del dosaggio è necessaria se si verifica l'evidenza di una disfunzione renale, come la presenza di cilindri urinari, globuli bianchi o rossi nel sedimento, albuminuria, riduzione della clearance della creatinina, diminuzione del peso specifico delle urine, aumento della azotemia, creatinina sierica, o oliguria. Se l'azotemia aumenta, o se si verifica una progressiva diminuzione dell'escrezione urinaria, il trattamento deve essere interrotto.

I pazienti anziani possono avere una ridotta funzionalità renale, che può non essere evidente nei test di laboratorio di routine, come l'azotemia o la creatinina sierica. Un esame della clearance della creatinina può essere più utile. È particolarmente importante il monitoraggio della funzionalità renale nei pazienti anziani durante il trattamento con aminoglicosidi.

In particolare nei pazienti con nota o sospetta insufficienza renale ed anche nei pazienti con funzionalità inizialmente normale, ma nei quali questa si è alterata nel corso del trattamento, si devono controllare costantemente la funzionalità renale e quella dell'VIII paio di nervi cranici.

Le concentrazioni sieriche di amikacina devono essere monitorate quando possibile per assicurare livelli adeguati e per evitare livelli potenzialmente tossici. Le urine devono essere controllate relativamente alla riduzione del peso specifico, alla proteinuria, e alla presenza di cellule o di cilindri nel sedimento. L'azotemia, la creatinina sierica o la clearance della creatinina deve essere controllata periodicamente. Si raccomanda di effettuare audiogrammi seriali quando possibile nei pazienti abbastanza anziani per essere testati, in particolare nei pazienti ad alto rischio. In caso si manifesti ototossicità (capogiri, vertigini, tinnito, ronzio auricolare o perdita di udito) o nefrotossicità occorre modificare la posologia o interrompere il farmaco.

L'uso contemporaneo e / o sequenziale sistemico, orale o topico di altri farmaci neurotossici 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 nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale. L'inattivazione può continuare in campioni di fluidi corporei raccolti per l'analisi, provocando letture aminoglicosidiche imprecise.

Tali campioni devono essere adeguatamente trattati (prontamente analizzati, congelati, o trattati con beta-lattamasi).

Reazioni allergiche

L'amikacina solfato iniettabile in fiale contiene sodio bisolfito; tale sostanza può provocare in soggetti sensibili reazioni di tipo allergico inclusi i sintomi da shock anafilattico ed attacchi asmatici meno gravi o pericolosi per la vita del paziente.

La prevalenza complessiva nella popolazione generale relativa alla sensibilità a questa sostanza è non comune e probabilmente bassa. Questa sensibilità è più frequente negli asmatici che nei soggetti non asmatici.

**L'Amikacina è potenzialmente ototossica, nefrotossica e neurotossica.
Tale tossicità aumenta nell'età avanzata e nei pazienti disidratati.**

Nei pazienti con insufficienza renale, qualora sia previsto un trattamento superiore ai 5 giorni è necessario praticare un audiogramma prima di iniziare e nel corso del trattamento. Qualora si osservassero tinnito auricolare o diminuzione dell'udito o diminuzione della percezione ad alte frequenze interrompere la somministrazione.

E' necessario sottolineare che la funzionalità renale può alterarsi notevolmente in corso di terapia; pertanto, la creatinina sierica deve essere controllata frequentemente. Se i valori delle concentrazioni subiscono delle variazioni, è necessario variare la frequenza delle somministrazioni.

Poiché l'amikacina si concentra in elevate quantità nel sistema escretorio renale, i pazienti in trattamento devono essere ben idratati, al fine di ridurre al minimo l'irritazione chimica dei tubuli renali. Si deve inoltre controllare la funzionalità renale, prima di iniziare la terapia, ed anche nel corso della medesima. Se appaiono segni di irritazione renale (cilindri, globuli rossi e bianchi nel sedimento, albuminuria) si deve aumentare l'idratazione. Se compaiono altri segni di alterazione, quali riduzione della clearance della creatinina (CC), del peso specifico dell'urina, aumento dell'azoto ureico e della creatinina sierica, oliguria, si deve ridurre il dosaggio, secondo quanto precisato nel paragrafo della posologia. Il trattamento deve essere sospeso se si riscontra aumento dell'azotemia, o riduzione progressiva dell'escrezione urinaria.

Quando il paziente è ben idratato e la funzionalità renale è normale, il rischio di regioni nefrotossiche con amikacina è ridotto, se ci si mantiene entro le dosi consigliate.

Poiché l'amikacina ad alte dosi ha evidenziato negli animali da esperimento una attività paralizzante muscolare, si deve tener presente la possibilità di blocco neuromuscolare e paralisi respiratoria quando MEDIAMIK è somministrato contemporaneamente ad anestetici o a bloccanti neuromuscolari. Se si verifica il blocco nervoso i sali di calcio sono in grado di neutralizzare il fenomeno.

E' possibile allergia crociata con altri aminoglicosidi.

E' possibile, come con altri antibiotici, che la terapia con amikacina induca la comparsa di una superinfezione da germi resistenti, nel qual caso occorre istituire opportuna terapia. Nei casi in cui l'amikacina è indicata in associazione con altri antibiotici, si deve evitare di miscelare tali agenti sia nelle siringhe sia nei flaconi per l'infusione.

Altro

- Gli aminoglicosidi sono rapidamente e quasi totalmente assorbiti quando sono applicati topicamente in associazione a procedure chirurgiche, ad eccezione della vescica urinaria,
- A seguito di irrigazione con una preparazione di aminoglicoside di piccoli e grandi parti in campo chirurgico sono stati evidenziati sordità irreversibile, insufficienza renale e morte per blocco neuromuscolare.
- Come con altri antibiotici, l'uso di amikacina può determinare una crescita eccessiva di organismi non sensibili. Se ciò si verifica, è necessaria una terapia appropriata.

Uso pediatrico

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

questi farmaci.

A seguito di somministrazione intravitreale (iniezione nell'occhio) di amikacina si è evidenziata una ischemia retinica con talvolta conseguente perdita permanente della vista.

INTERAZIONI

L'amikacina è potenzialmente nefrotossica, ototossica e neurotossica. Si deve, perciò, evitare di associarla ad altri farmaci tossici a quel livello.

Si deve evitare l'uso concomitante o successivo di altri agenti neurotossici, ototossici o nefrotossici, in particolare bacitracina, cisplatino, amfotericina B, ciclosporina, tacrolimus, cefaloridina, paromomicina, viomicina, polimixina B, colistina, vancomicina, o altri aminoglicosidi Kanamicina, Gentamicina, Tobramicina, Neomicina, Streptomicina, sia per via sistemica che topica a causa della possibilità di effetti additivi. Un aumento della nefrotossicità è stato riportato a seguito della somministrazione parenterale concomitante di antibiotici aminoglicosidi e cefalosporine. L'uso concomitante di cefalosporina può falsamente elevare le determinazioni dei livelli sierici di creatinina.

L'Amikacina non deve essere somministrata insieme a diuretici potenti (es. acido etacrinico, furosemide, mannitolo) poiché i diuretici sono di per sé ototossici. Inoltre i 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.

Occorre quindi evitare l'uso concomitante di questi farmaci.

Una riduzione nell'attività sierica può verificarsi anche quando un farmaco aminoglicoside o penicillino-simile è somministrato in vivo per vie separate.

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

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

La Tiamina (vitamina B₁) somministrata contemporaneamente può essere distrutta dalla componente reattiva bisolfito di sodio della formulazione dell'amikacina solfato.

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

C'è il rischio di paralisi respiratoria in pazienti che ricevono anestetici, agenti bloccanti neuromuscolari, come la succinilcolina, decametonio, atracurio, rocuronio, vecuronio o in pazienti che ricevono trasfusioni massicce di sangue con anticoagulante a base di citrato.

GRAVIDANZA, ALLATTAMENTO E FERTILITÀ

La somministrazione di amikacina nelle donne incinte e nei neonati va effettuata solo in caso di assoluta necessità e sotto controllo medico (vedere paragrafo "Avvertenze Speciali e Precauzioni d'impiego").

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 indesiderati nei feti o neonati di donne incinte trattate con altri aminoglicosidi, il potenziale rischio permane. Se si somministra amikacina in gravidanza o se la paziente resta incinta durante il trattamento con questo farmaco, essa 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 o la terapia.

Fertilità

Studi di tossicità riproduttiva in topi e ratti non hanno evidenziato effetti sulla fertilità o tossicità fetale.

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

Somministrazione intramuscolare ed endovenosa

Alla posologia raccomandata le infezioni meno gravi sostenute da germi sensibili all'amikacina dovrebbero rispondere entro 24-48 ore. La durata del trattamento è in genere 3-7 giorni per la somministrazione endovenosa e di 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.

Adulti e bambini

15 mg/Kg/die suddivisi in 2-3 somministrazioni (una ogni 8-12 ore).

Neonati e prematuri

Dose iniziale di attacco: 10 mg/Kg, proseguire con 7,5 mg/Kg ogni dodici ore.

Infezioni ad alto rischio e/o sostenute da *Pseudomonas*

La dose iniziale dell'adulto può essere aumentata a 500 mg ogni 8 ore ma non si deve superare mai la dose di 1,5 g/die né protrarre la terapia per più di 10 giorni. La dose totale massima è di 15g.

Infezioni del tratto urinario non complicate (escluse le infezioni da *Pseudomonas*)

7,5 mg/Kg/die suddivise in due somministrazioni (una ogni 12 ore).

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 ai 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.

| POSOLOGIA NORMALE (7,5 mg/Kg) AD INTERVALLI PROLUNGATI | | |
|---|------------|--------------------------------------|
| Creatinina sierica (mg/100 ml) | | Intervallo di somministrazione (ore) |
| 1,5 | X 9 | 13,5 |
| 2,0 | | 18 |
| 2,5 | | 22,5 |
| 3,0 | | 27 |
| 3,5 | | 31,5 |
| 4,0 | | 36 |
| 4,5 | | 40,5 |
| 5,0 | | 45 |
| 5,5 | | 49,5 |
| 6,0 | | 54 |

| POSOLOGIA RIDOTTA AD INTERVALLI FISSI | |
|--|---|
| Dose iniziale | 7,5 mg/kg |
| Dose di mantenimento (ogni 12 ore) | $\frac{CC \text{ del paziente (ml/min)}}{CC \text{ normale (ml/min)}} \times 7,5$ |

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

Somministrazione per infusione endovenosa

Nell'adulto, l'introduzione del preparato per infusione venosa lenta deve essere effettuata utilizzando una quantità di liquido (200 ml) tale da consentire ciascuna somministrazione in tempo variabile da 30 a 60 minuti. È pertanto necessario diluire il flaconcino in opportuni solventi quali la soluzione fisiologica, soluzione glucosata 5% e soluzione di Ringer lattato.

Nei bambini la quantità di liquido da usare sarà in stretta relazione con la quantità di antibiotico che il bambino deve assumere. Il liquido 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 normale, destrosio 5 %, Ringer lattato.

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

SOVRADOSAGGIO

In caso di sovradosaggio, esiste il rischio generale di reazioni nefro-oto e neurotossiche (blocco neuromuscolare). Il blocco neuromuscolare con arresto respiratorio necessita di un trattamento adeguato compresa l'applicazione di calcio ionico (ad esempio gluconato o lattobionato in soluzione al 10-20 %) (vedere paragrafo Avvertenze speciali e Precauzioni d'impiego). In caso di sovradosaggio o di reazione tossica, la dialisi peritoneale o l'emodialisi saranno di aiuto nella rimozione di amikacina dal sangue. I livelli di amikacina sono anche ridotti durante l'emofiltrazione artero-venosa continua. Nel neonato può essere anche considerato lo scambio trasfusionale.

EFFETTI INDESIDERATI

Tutti gli aminoglicosidi sono potenzialmente in grado di indurre ototossicità, tossicità renale, e il blocco neuromuscolare. Questi effetti tossici si verificano più frequentemente nei pazienti con insufficienza renale, nei pazienti trattati con altri farmaci ototossici e nefrotossici, con dosi superiori o a periodi di trattamenti più lunghi di quelli raccomandati, (vedere paragrafo Avvertenze Speciali e precauzioni d'impiego)

L'elenco presenta la classificazione per sistemi e organi, secondo la terminologia MedDRA, e la frequenza che utilizza le seguenti categorie: 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).

| Classificazione per Sistemi e Organi | Frequenza | Terminologia MedDRA |
|--|------------------|---|
| Infezioni e infestazioni | Non comune | Superinfezioni o colonizzazione con batteri resistenti o lieviti ^a |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Raro | Anemia, eosinofilia |
| Disturbi del sistema immunitario | Non nota | Risposta anafilattica (reazione anafilattica, shock anafilattico e reazioni anafilattoidi), ipersensibilità |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Raro | Ipomagnesiemia |
| Patologie del sistema nervoso | Non nota | Paralisi ^a |
| | Raro | Tremore ^a , parestesia ^a , cefalea, disturbi dell'equilibrio ^a |
| Patologie dell'occhio | Raro | Cecità ^b , ischemia retinica. ^b |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | Raro | Tinnito ^a , ipoacusia ^a |
| | Non nota | Sordità ^a , sordità neurosensoriale ^a |
| Patologie vascolari | Raro | Ipotensione |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Non nota | Apnea, broncospasmo |
| Patologie gastrointestinali | Non comune | Nausea, vomito |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Non comune | Rash cutaneo |
| | Raro | Prurito, orticaria |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Raro | Artralgia, contrazioni muscolari ^a |
| Patologie renali e urinarie | Non nota | Insufficienza renale acuta, nefropatia tossica, cellule nelle urine ^a |
| | Raro | Oliguria ^a , aumentata creatinina nel sangue ^a , albuminuria, azotemia, globuli rossi nelle urine ^a , globuli bianchi nelle urine ^a |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Raro | Piressia |

a Vedi sezione 4.4

b L'amikacina non è formulata per uso intravitreale. La cecità e l'ischemia retinica sono state riportate a seguito di somministrazioni intravitreali (iniezione nell'occhio) di amikacina. Le modifiche della funzionalità renale sono generalmente reversibili quando viene interrotto il trattamento. Effetti tossici a livello dell'ottavo paio di nervi cranici possono causare la perdita dell'udito, perdita di equilibrio, o di entrambi. L'amikacina colpisce principalmente la funzione uditiva. Il danno cocleare include sordità ad alta frequenza e di solito si verifica prima che la perdita clinica dell'udito possa essere rilevata dal test audiometrico (vedere paragrafo Avvertenze Speciali e precauzioni d'impiego)

MEDIAMIK 1 g/4 ml soluzione iniettabile contiene sodio metabisolfito; tale sostanza può provocare in soggetti sensibili, e particolarmente negli asmatici, reazioni di tipo allergico ed attacchi asmatici gravi.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Scadenza

Vedere la data di scadenza indicata sulla confezione.

Il periodo di validità si intende per il prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Attenzione: non utilizzare il prodotto dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservazione:

Conservare a temperatura inferiore a 25°C

Tenere il medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Data ultima revisione da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco 15 giugno 2013

Agenzia Italiana del Farmaco