

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LUKADIN 1 g/4 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala contiene:

Principio attivo:

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

LUKADIN 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 postoperatorie (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 e 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 ad 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).

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

Occorre tener conto delle direttive ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti e bambini sopra i 12 anni

Il dosaggio intramuscolare o endovenoso raccomandato per adulti e adolescenti con funzionalità renale normale (clearance della creatinina ≥ 50 ml/min.) è di 15 mg/kg/die da somministrarsi come dose giornaliera singola o frazionata in due dosi uguali, ovvero 7,5 mg/kg ogni 12 ore. La dose giornaliera totale non deve superare 1,5 g. Nei pazienti con endocardite e neutropenia febbrile la posologia deve essere di due somministrazioni al giorno, in quanto non si dispone di dati sufficienti a supporto della somministrazione giornaliera unica.

Bambini di età compresa tra 4 settimane e 12 anni

La dose intramuscolare o endovenosa (infusione venosa lenta) raccomandata per i bambini con funzionalità renale normale è di 15-20 mg/kg/die somministrabile come dose unica di 15-20 mg/kg o frazionata in due dosi da 7,5 mg/kg ogni 12 ore. Nei pazienti con endocardite e neutropenia febbrile la posologia deve essere di due somministrazioni al giorno, in quanto non si dispone di dati sufficienti a supporto della somministrazione giornaliera unica.

Neonati

Un'iniziale dose di carica di 10 mg/kg seguita da 7,5 mg/kg ogni 12 h (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Lattanti prematuri

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

La durata media del trattamento con Amikacina deve andare dai 7 ai 10 giorni, alla posologia stabilita nell'adulto o nel bambino; con tale schema le infezioni, se non complicate e da germi sensibili, devono rispondere favorevolmente entro 48 ore. Se dopo 4-5 giorni non si manifesta la risposta clinica desiderata, si deve 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 deve controllare quotidianamente la funzionalità renale ed acustica.

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa, nei limiti del possibile si devono 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 l'emivita dell'antibiotico. In particolare: 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 mg/100 ml di creatinina x 9 = 18 ore di intervallo); se è preferibile somministrare l'Amikacina ad intervalli fissi, occorrerebbe innanzi tutto 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 il valore della CC e della creatinemia, 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 calcolate nel paziente

----- X dose d'attacco (= 7,5 mg x peso corp.)

CC teorica nel normale

Alternativamente, se si conosce il valore di "steady-state" della creatinemia, 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 di ad intervalli regolari).

Nell'adulto l'antibiotico va somministrato diluendo la fiala da 1 g in 200 ml di soluzione fisiologica, di soluzione glucosata al 5%, soluzione di Ringer lattato ed infusa in 60 minuti.

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

Raccomandazione specifica per la somministrazione endovenosa

Nei pazienti pediatrici la quantità di diluenti da usare dipenderà dalla quantità di amikacina tollerata dal paziente. Normalmente la soluzione deve essere infusa in un tempo compreso tra 30 e 60 minuti.

I lattanti devono ricevere l'infusione in un intervallo di tempo compreso tra 1 e 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.

Modalità di intervento in caso di dose eccessiva

In caso di sovradosaggio o di reazioni tossiche, l'emodialisi e la dialisi peritoneale, serviranno ad allontanare velocemente l'antibiotico dal sangue

4.3 Controindicazioni

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

L'amikacina solfato iniettabile è controindicata in pazienti con allergia nota all'amikacina o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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 (vedere sez. 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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 deve basarsi sui risultati dei tests 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.

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

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 (Cmax). 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. E' 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.

- E' possibile allergia crociata con gli altri aminoglicosidi.
- E' possibile, come con gli altri antibiotici, che la terapia con Amikacina induce la comparsa di superinfezione da germi resistenti, nel qual caso occorre istituire opportuna terapia. Nei casi in cui l'Amikacina e' indicata in associazione con altri antibiotici si deve evitare di miscelare tali agenti sia nelle siringhe sia nei flaconi per 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.
- A seguito di somministrazione intravitale (iniezione nell'occhio) di amikacina si è evidenziata una ischemia retinica con talvolta conseguente perdita permanente della vista.

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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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, se somministrati per via e.v. aumentano la tossicità degli aminoglicosidi, alterandone la concentrazione nel siero e nei tessuti.

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.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza di impiego dell'Amikacina in corso di gravidanza non è stata ancora accertata, pertanto 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

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 streptomina 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 escreta 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.

La somministrazione di amikacina nelle donne incinte e nei neonati va effettuata solo in caso di assoluta necessità e sotto controllo medico (vedere paragrafo 4.4).

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti relativi alla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. A causa della presenza 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 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 4.4)

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 intravitale. La cecità e l'ischemia retinica sono state riportate a seguito di somministrazioni intravitale (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 4.4)

4.9 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 4.4). 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.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: Antibatterico aminoglicosidico

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 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 meticillina 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 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 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 bambini 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 7,5mg/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 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 subacuta sul cane il farmaco è risultato ben tollerato e non ha provocato la morte di alcun animale (50 mg/Kg/ i.m.). Anche le prove di tossicità cronica nel ratto non hanno evidenziato sintomatologie tossiche (150 mg/Kg/i.m.).

6. PROPRIETA' FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio citrato, sodio bisolfito, acido solforico al 35%, acqua p.p.i.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6

Si deve evitare la somministrazione, contemporaneamente o successivamente, di altri antibiotici, per uso topico o generalmente, che siano notoriamente neuro o nefrotossici, in particolare: kanamicina, gentamicina, tobramicina, neomicina, streptomycin, cefaloridina, viomicina, polimixina B, colistina, vancomicina.

L'amikacina non deve 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 e.v., aumentano la tossicità degli aminoglicosidi, alterandone la concentrazione nel siero e nei tessuti.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il medicinale a temperatura non superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di cartone litografato contenente:

1 fiala di soluzione iniettabile da g 1 per uso i.m./e.v.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

Miscelare il medicinale solo con soluzione fisiologica, soluzione glucosata al 5%, soluzione di Ringer lattato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LANOVA FARMACEUTICI S.r.l. - Via Conca D'Oro n. 212 – 00141 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LUKADIN 1 g/4 ml soluzione iniettabile – 1 fiala da 4 ml AIC 024527071

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Decreto AIC 27/12/1983/ - 30/06/2014

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

03.2023