

## **FOGLIO ILLUSTRATIVO**

**AMIKAN “1g/4ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare” 1 flaconcino 4 ml**

**AMIKAN “500mg/2ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare” 1 flaconcino 2 ml**

*Amikacina solfato*

### **COMPOSIZIONE**

Flaconcini iniettabili per via intramuscolare da 500 e 1000 mg

Ogni flaconcino contiene:

#### **Principio Attivo:**

Flaconcini da 500 mg:

Amikacina solfato mg 667,5 pari a amikacina mg 500

Flaconcini da 1000:

Amikacina solfato mg 1335 pari a amikacina mg 1000

#### **Eccipienti:**

Sodio citrato, sodio metabisolfito, acqua p.p.i.

### **FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile per via intramuscolare:

**AMIKAN** 500 mg/2 ml: un flaconcino 2 ml 500 mg.

**AMIKAN** 1G/4 ml: un flaconcino 4 ml 1000 mg.

### **CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA**

Antibatterico aminoglicosidico.

### **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

So.Se.PHARM S.r.l. - Via dei Castelli Romani, 22 - 00040 Pomezia (Roma).

### **OFFICINA DI PRODUZIONE E CONTROLLI**

Special Product's Line S.r.l. - Via Campobello,15 - 00040 Pomezia (RM).

### **INDICAZIONI TERAPEUTICHE**

AMIKAN 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-Serratia* e di *Acinetobacter*.

Questo antibiotico si dimostra efficace:

- nella terapia delle batteriemie, delle setticemie e delle sepsi neonatali;
- nella terapia delle infezioni gravi delle vie respiratorie, delle ossa e delle articolazioni, del SNC (inclusa la meningite), delle infezioni intra-addominali (inclusa la peritonite), delle ustioni e delle infezioni post-operatorie (incluse quelle della chirurgia vascolare);
- nella terapia delle infezioni gravi, complicate e ricorrenti delle vie urinarie, causate da germi Gram-negativi.

Per contro, come gli altri aminoglicosidi, l'amikacina non è indicata negli episodi infettivi iniziali non complicati del tratto urinario, quando l'agente eziologico è sensibile ad antibiotici potenzialmente meno tossici.

- Nella terapia delle infezioni da stafilococco, perciò si può adottare come terapia d'attacco in caso di infezioni stafilococciche accertate o presunte, quando il paziente è allergico ad altri antibiotici, o è presente un'infezione mista da stafilococchi e Gram-negativi.
- Nella terapia delle sepsi neonatali, quando il test di sensibilità indica che altri aminoglicosidi non si possono impiegare.

In tali casi può essere indicata anche una terapia concomitante con un antibiotico di tipo penicillinico, a causa della possibilità di sovrinfezione da Gram-positivi (streptococchi o pneumococchi).

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

### **CONTROINDICAZIONI**

AMIKAN è controindicato in pazienti con allergia accertata all'amikacina o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Un'anamnesi di ipersensibilità o reazioni tossiche gravi agli aminoglicosidi può controindicare l'uso di qualsiasi aminoglicoside a causa dell'accertata sensibilità crociata dei pazienti ai farmaci di questa classe.

### **PRECAUZIONI D'IMPIEGO**

Deve essere usata cautela nei pazienti con insufficienza renale pre-esistente o pre-esistenti danni vestibolari o di udito. I pazienti trattati con aminoglicosidi per via parenterale devono essere tenuti sotto stretta osservazione a causa delle potenziali ototossicità e nefrotossicità associate al suo utilizzo. La sicurezza per periodi di trattamento più lunghi di 14 giorni non è stata stabilita.

L'amikacina è potenzialmente nefrotossica, ototossica e neurotossica.

Si dovrebbe, perciò, evitare di associarla ad altri farmaci tossici a quel livello, secondo quanto precisato nel paragrafo delle "Avvertenze speciali" e "Precauzioni di impiego".

- Nei pazienti con insufficienza renale, qualora sia previsto un trattamento superiore ai cinque giorni è necessario praticare un audiogramma prima di iniziare la terapia e nel corso del trattamento.

- Qualora si osservassero tinnito auricolare e diminuzione dell'udito o diminuzione della percezione ad alta frequenza, interrompere la somministrazione.

- Poiché questo antibiotico si concentra in elevate quantità nel sistema escretorio renale, i pazienti in trattamento dovrebbero essere ben idratati, al fine di ridurre al minimo l'irritazione chimica dei tubuli renali.

Si dovrebbe 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 dovrebbe 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 dovrebbe ridurre il dosaggio, secondo quanto precisato nel paragrafo della "Posologia".

Il trattamento dovrebbe venir sospeso se si riscontra aumento dell'azotemia o riduzione progressiva dell'escrezione urinaria.

Precisiamo che quando il paziente è ben idratato e la funzionalità renale normale, il rischio di reazioni nefrotossiche con AMIKAN è ridotto, se si mantiene entro le dosi consigliate.

- È possibile allergia crociata con altri aminoglicosidi.

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 infusione.

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.

- Non si sa se l'amikacina venga escreta nel latte. Si dovrebbe comunque come regola generale, non permettere l'allattamento a donne sotto la terapia con farmaci che potrebbero passare nel latte.

## **INTERAZIONI**

Si deve evitare la somministrazione, contemporaneamente o successivamente, di altri agenti neurotossici, ototossici o nefrotossici, in particolare bacitracina, cisplatino, amfotericina B, ciclosporina, tacrolimus, kanamicina, gentamicina, tobramicina, neomicina, streptomina, cefaloridina, paromomicina, viomicina, polimixina B, colistina, vancomicina o altri aminoglicosidi per uso topico o sistemico, a causa dei potenziali effetti additivi.

E' stato segnalato aumento della nefrotossicità dopo somministrazione parenterale concomitante di antibiotici aminoglicosidi e cefalosporine. L'uso di cefalosporina concomitante può determinare un falso aumento dei livelli di creatinina sierica.

Si deve evitare la somministrazione mediante iniezione di amikacina solfato, contemporanea all'uso di potenti diuretici (es. acido etacrinico, furosemide, mannitolo), poiché alcuni diuretici sono di per sé ototossici e se somministrati per via e.v., aumentano la tossicità degli aminoglicosidi, alterando la concentrazione dell'antibiotico nel siero e nei tessuti.

Una riduzione dell'attività nel siero si può verificare quando un aminoglicoside, o un farmaco tipo penicillina, viene somministrato in vivo mediante vie di somministrazione separate.

Esiste un aumentato rischio di ipocalcemia quando gli aminoglicosidi sono somministrati insieme ai bifosfonati. Il rischio di nefrotossicità e possibile ototossicità aumenta quando gli aminoglicosidi sono somministrati insieme a composti al platino.

La tiamina (vitamina B1), somministrata contemporaneamente all'amikacina, perde la sua efficacia a causa della presenza del bisolfito di sodio, un composto reattivo presente nella formula dell'amikacina solfato.

L'uso di indometacina può aumentare la concentrazione nel plasma di amikacina nei neonati.

In pazienti trattati con anestetici, agenti bloccanti la neuromuscolatura, come la succinilcolina, il decametonio, l'atracurio, il rocuronio, il vecuronio o in pazienti sottoposti a massive trasfusioni di sangue trattato con citrato come anticoagulante, c'è il rischio di paralisi respiratoria.

## **AVVERTENZE SPECIALI**

È 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 dovrebbe basarsi sui risultati dei test di sensibilità, sulla gravità dell'infezione, sulla risposta del paziente e tenendo presente le avvertenze riportate più avanti.

I pazienti trattati con antibiotici aminoglicosidici dovrebbero venir controllati strettamente, a causa della potenziale ototossicità e nefrotossicità di questi antibiotici.

### **Neuro/Otossicità**

La neurotossicità, manifesta come ototossicità del ramo acustico e/o di quello vestibolare, si può manifestare nei pazienti trattati con aminoglicosidi. Il rischio di ototossicità indotta da aminoglicosidi è maggiore nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o in quei pazienti la cui terapia si è prolungata oltre i 5-7 giorni di trattamento, anche se sani.

Di solito 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 della neurotossicità possono includere intorpidimento, formicolio della pelle, contrazioni muscolari e convulsioni. I pazienti che sviluppano danno cocleare o vestibolare possono non avere sintomi, durante la terapia, che avvisano dello sviluppo della tossicità nell'ottavo nervo, e la sordità bilaterale irreversibile totale

o parziale o le vertigini invalidanti possono manifestarsi dopo l'interruzione del farmaco. L'ototossicità indotta dagli aminoglicosidi è di solito irreversibile.

Non è nota la potenziale ototossicità dell'amikacina nei bambini.

Finché non saranno a disposizione maggiori dati, questo antibiotico si dovrebbe usare in pediatria solo quando i test di sensibilità indicano che gli altri aminoglicosidi non si possono impiegare e quando il bambino può essere controllato strettamente circa l'insorgenza della tossicità a quel livello.

**Tossicità neuromuscolare**

Blocco neuromuscolare e paralisi respiratoria sono state segnalati in seguito a somministrazione parenterale, instillazione topica (come le infiltrazioni ortopediche ed addominali o nel trattamento locale dell'empima), e in seguito alla somministrazione di aminoglicosidi per uso orale. La possibilità di paralisi respiratoria deve essere tenuta in considerazione con aminoglicosidi attraverso qualsiasi via di somministrazione, specialmente in pazienti che ricevono anestetici, agenti che causano blocco neuromuscolare (vedere paragrafo "Interazioni"). Se si verifica il blocco neuromuscolare, i sali di calcio possono annullare la paralisi respiratoria, ma può essere necessaria l'assistenza della respirazione meccanica. Il blocco neuromuscolare e la paralisi muscolare sono state dimostrate in animali da laboratorio sottoposti ad alte dosi di amikacina.

Gli aminoglicosidi devono essere utilizzati con cautela in pazienti con patologie muscolari come la miastenia grave o il parkinsonismo, dal momento che questi farmaci possono aggravare la debolezza muscolare a causa del loro effetto curaro-simile sulle giunzioni neuromuscolari.

**Tossicità renale**

Gli aminoglicosidi sono potenzialmente nefrotossici.

La tossicità renale è indipendente dalla concentrazione plasmatica ottenuta al picco ( $C_{max}$ ).

Il rischio di nefrotossicità è maggiore nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, in quei pazienti che ricevono elevate dosi e in quelli con terapia prolungata.

I pazienti devono essere ben idratati durante il trattamento e la funzione renale deve essere valutata con metodi ordinari prima di iniziare la terapia e giornalmente durante il corso del trattamento. Una riduzione del dosaggio è richiesta in caso si verifichi un'evidenza di disfunzione renale, come la riduzione della clearance della creatinina, la presenza di cellule o cilindri nel sedimento, la presenza nelle urine di calcoli, globuli bianchi o rossi, albuminuria, diminuzione della clearance della creatinina, diminuzione del peso specifico delle urine, BUN aumentato, creatinina sierica o oliguria. Se l'azotemia aumenta, o si assiste ad una progressiva diminuzione della diuresi, il trattamento deve essere interrotto.

I pazienti anziani possono avere una funzionalità renale ridotta che non risulta evidente dai test routinari come il dosaggio del BUN o della creatinina sierica. La determinazione della clearance della creatinina può essere più utile.

Il monitoraggio della funzione renale nei pazienti anziani, durante il trattamento con aminoglicosidi, è particolarmente importante.

Le funzionalità renale e dell'ottavo nervo cranico devono essere attentamente monitorate, specialmente nei pazienti con nota o sospetta compromissione renale all'inizio della terapia, e anche in quei pazienti la cui funzionalità renale è inizialmente normale ma sviluppano sintomi di alterazione durante la terapia.

La concentrazione sierica di amikacina deve essere monitorata, quando possibile, per assicurare adeguati livelli ed evitare livelli potenzialmente tossici. Le urine devono essere controllate per la diminuzione del peso specifico, per l'aumento dell'escrezione di proteine e per la presenza di cellule o calcoli. L'azoto ureico nel sangue (BUN), la creatinina sierica o la clearance della creatinina devono essere dosati periodicamente. Dove possibile, si devono effettuare audiogrammi seriali nei pazienti anziani, in particolare nei pazienti ad alto rischio. Evidenze di ototossicità (capogiri, vertigini,

tinnito, rumori nelle orecchie, perdita dell'udito) o nefrotossicità richiedono l'interruzione del farmaco o l'aggiustamento del dosaggio.

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

L'inattivazione degli aminoglicosidi è clinicamente significativa solo nei pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa. L'inattivazione può continuare nei campioni di liquidi biologici raccolti per analisi, con conseguente determinazione inesatta degli aminoglicosidi. Alcuni campioni devono essere appropriatamente maneggiati (tempestivamente analizzati, congelati o trattati con beta-lattamasi).

### **Reazioni Allergiche**

Il prodotto contiene sodio metabisolfito, un solfito che può provocare in soggetti sensibili e particolarmente negli asmatici, reazioni di tipo allergico inclusi sintomi anafilattici pericolosi per la vita o meno ed attacchi asmatici gravi. La prevalenza complessiva della sensibilità al solfito nella popolazione generale è non comune e probabilmente bassa. La sensibilità al solfito è presente più frequentemente in asmatici rispetto ai soggetti non asmatici.

### **Altro**

Gli aminoglicosidi sono rapidamente e quasi completamente assorbiti quando somministrati topicamente, eccetto che nella vescica urinaria, in associazione con procedure chirurgiche. Sordità irreversibile, insufficienza renale e morte in seguito a blocco neuromuscolare sono stati segnalati in seguito ad irrigazioni con preparazioni aminoglicosidiche di campi chirurgici sia grandi che piccoli.

Come con altri antibiotici, l'uso di amikacina può indurre la proliferazione di organismi non sensibili. In tale evenienza, occorre interrompere il trattamento e deve essere istituita un'opportuna terapia.

Gli aminoglicosidi devono essere utilizzati con cautela nei bambini prematuri e neonati a causa dell'imaturità renale di questi pazienti e del conseguente prolungamento dell'emivita sierica di questi farmaci.

In seguito a somministrazione intravitreale (iniezione nell'occhio) di amikacina è stato segnalato infarto miocardico maculare talvolta con conseguente perdita permanente della vista.

## **TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.**

### **DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE**

#### *Somministrazione intramuscolare*

Adulti e bambini: 15 mg/kg/die, suddivisi in 2-3 somministrazioni (una ogni 8-12 ore).

Neonati e prematuri: dose iniziale d'attacco: 10 mg/kg; proseguire con 7,5 mg/kg ogni 12 ore.

La durata del trattamento è in genere di 7-10 giorni. Non si deve superare la dose totale di 15 g.

Alle dosi consigliate, le infezioni meno gravi causate da germi sensibili all'amikacina 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 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.

## **SOVRADOSAGGIO**

In caso di sovradosaggio c'è un generale rischio di reazioni nefro-, oto- e neurotossicità (blocco neuromuscolare). Il blocco neuromuscolare con arresto respiratorio necessita di un appropriato trattamento che includa l'applicazione di calcio ionico (ad es. gluconato o lattobionato in soluzione al 10-20%) (vedere paragrafi "Avvertenze speciali" e "Precauzioni d'impiego"). In caso di sovradosaggio o di reazione tossica, dialisi peritoneale o emodialisi serviranno a rimuovere velocemente l'antibiotico dal sangue. I livelli di amikacina sono ridotti anche durante l'emofiltrazione continua arterovenosa. Nei neonati può anche essere considerata la trasfusione di scambio.

## **EFFETTI INDESIDERATI**

Come risulta dai paragrafi precedenti, i principali effetti indesiderati che possono comparire in corso di terapia con amikacina sono: tossicità a livello dell'VIII paio di nervi cranici (soprattutto ototossicità) e nefrotossicità (albuminuria, presenza di globuli rossi e bianchi e di cilindri nel sedimento, azotemia elevata, oliguria).

Tutti gli aminoglicosidi possono potenzialmente indurre ototossicità, tossicità renale e blocco neuromuscolare. Queste tossicità si manifestano più frequentemente nei pazienti con compromissione renale, in pazienti in trattamento con altri farmaci ototossici o nefrotossici e in pazienti trattati per lunghi periodi e/o con dosi maggiori rispetto a quelle raccomandate (vedere paragrafi Avvertenze speciali e Precauzioni di impiego).

L'elenco è presentato secondo classificazione per sistemi e organi, terminologia MedDRA, 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 ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), e non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Definizione MedDRA</b>
Infezioni ed Infestazioni	Non comune	Superinfezioni o colonizzazioni di batteri o lieviti resistenti <sup>a</sup>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Anemia, eosinifilia
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Risposta anafilattica (reazione anafilattica, shock anafilattico e reazione anafilattoide), ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Ipomagnesiemia
Patologie del sistema nervoso	Non nota	Paralisi <sup>a</sup>
	Raro	Tremore <sup>a</sup> , parestesia <sup>a</sup> , mal di testa, disturbi dell'equilibrio <sup>a</sup>
Patologie dell'occhio	Raro	Cecità <sup>b</sup> , infarto retinico <sup>b</sup>
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Raro	Tinnito <sup>a</sup> , ipoacusia <sup>a</sup>
	Non nota	Sordità <sup>a</sup> , sordità neurosensoriale
Patologie vascolari	Raro	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota	Apnea, broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Non comune	Nausea, vomito
Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzione cutanea
	Raro	Prurito, orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Raro	Artralgia, contrazioni muscolari <sup>a</sup>
Patologie renali e urinarie	Non nota	Insufficienza renale acuta, nefropatia tossica, presenza di cellule nelle urine <sup>a</sup>
	Raro	Oliguria, aumento della creatinina sierica <sup>a</sup> , albuminuria <sup>a</sup> , azotemia <sup>a</sup> , globuli rossi nelle urine <sup>a</sup> , globuli bianchi nelle urine <sup>a</sup>
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro	Piressia

<sup>a</sup> Vedere paragrafi Avvertenze speciali e Precauzioni di impiego

<sup>b</sup> L'amikacina non è formulata per uso intravitreale. Cecità e infarto retinico sono state segnalate in seguito a somministrazione intravitreale (iniezione negli occhi) di amikacina.

Cambiamenti della funzionalità renale sono di solito reversibili in seguito ad interruzione del farmaco.

Gli effetti tossici sull'ottavo nervo cranico possono risultare in perdita dell'udito, perdita dell'equilibrio, o entrambe. L'amikacina interessa primariamente le funzione uditiva. Il danno cocleare include la perdita dell'udito alle alte frequenze e di solito si manifesta prima della perdita clinica dell'udito che può essere rilevata mediante test audiometrici (vedere paragrafo Avvertenze speciali e Precauzioni di impiego).

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio rivolgersi al medico o al farmacista. Gli effetti indesiderati possono, inoltre, essere segnalati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili). La segnalazione degli effetti indesiderati contribuisce a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**ATTENZIONE: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro e correttamente conservato.**

### **Ultima revisione da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco**

Luglio 2013