

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amikan 1 g/4 ml soluzione iniettabile
Amikan 500 mg/2 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala da 500 mg contiene: amikacina solfato 667,50 mg equivalenti a amikacina 500 mg.

Una fiala da 1000 mg contiene: amikacina solfato 1335 mg equivalenti a amikacina 1000 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 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 sovrainfezione 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.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Somministrazione intramuscolare

Alla posologia raccomandata le infezioni meno gravi sostenute da germi sensibili all'amikacina dovrebbero rispondere entro 24-48 ore.

La durata del trattamento è di 7-10 giorni. 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 d'attacco: 10 mg/kg; proseguire con 7,5 mg/kg ogni 12 ore.

Infezioni ad alto rischio e/o sostenute da Pseudomonas: la dose iniziale nell'adulto può essere aumentata a 500 mg ogni 8 ore, ma non si deve mai superare la dose di 1,5 g/die né protrarre la terapia per più di 10 giorni. La dose totale massima è di 15 g. Infezioni del tratto urinario non complicate (escluse le infezioni da Pseudomonas): 7,5 mg/kg/die in un'unica somministrazione giornaliera.

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) a intervalli prolungati:

<u>Creatinina sierica (mg/100 ml)</u>		<u>Intervallo (ore)</u>
1,5		13 ½
2,0		18
2,5		22 ½
3,0		27
3,5	x 9	31 ½
4,0		36
4,5		40 ½
5,0		45
5,5		49 ½
6,0		54

Posologia ridotta a intervalli fissi: dose iniziale: 7,5 mg/kg; dose di mantenimento (ogni 12 ore):

$$\frac{\text{CC del paziente (ml/min)}}{\text{CC normale (ml/min)}} \times 7,5$$

La somministrazione intramuscolare 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 (100-200 ml per la fiala da 500 mg e 200 ml per la fiala da 1 g), tale da consentire ciascuna somministrazione in un tempo variabile da 30 a 60 minuti.

È pertanto necessario diluire la fiala 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 di infusione 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 infondere, ma somministrata da sola, secondo lo schema posologico stabilito.

4.3 Controindicazioni

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

Un'anamnesi di ipersensibilità o 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.

4.4 Avvertenze speciali e 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 "Interazioni".

- 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.

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.

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.

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'empiema), 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 4.5). 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.

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.

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.

Eccipienti con effetti noti

AMIKAN 500mg/2ml contiene 16,56 mg di sodio per fiala equivalente allo 0,8% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

AMIKAN 1000mg/4ml contiene 33,39 mg di sodio per fiala equivalente al 1,7% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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.

È 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.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Nelle donne in stato di gravidanza e nella primissima infanzia l'amikacina deve essere somministrata soltanto nei casi di effettiva necessità e sotto la diretta supervisione del medico (vedere paragrafo 4.4).

Esistono informazioni limitate sull'uso degli aminoglicosidi in gravidanza. Gli aminoglicosidi possono causare danno fetale. Gli aminoglicosidi attraversano la placenta, e sono stati segnalati casi di totale, irreversibile e bilaterale sordità congenita, in bambini le cui madri hanno ricevuto la streptomina durante la gravidanza.

Sebbene non siano stati registrati effetti avversi sui feti o neonati di donne in gravidanza trattate con aminoglicosidi, esiste comunque la possibilità che questi si verifichino. Qualora l'amikacina sia usata durante la gravidanza, o se si inizia una gravidanza mentre si sta utilizzando il farmaco, la paziente deve essere informata del rischio potenziale al feto.

Allattamento

Non è noto se l'Amikan venga escreto nel latte materno. Si deve comunque, in tali casi, interrompere l'allattamento o interrompere la terapia.

Fertilità

Studi di tossicità della riproduzione effettuati su topi e ratti non rivelano alcun effetto sulla fertilità o tossicità fetale.

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

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

4.8 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 paragrafo 4.4).

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).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Definizione MedDRA
Infezioni ed Infestazioni	Non comune	Superinfezioni o colonizzazioni di batteri o lieviti resistenti ^a
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Anemia, eosinofilia
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 ^a
	Raro	Tremore ^a , parestesia ^a , cefalea, disturbi dell'equilibrio ^a
Patologie dell'occhio	Raro	Cecità ^b , infarto retinico ^b
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Raro	Tinnito ^a , ipoacusia ^a
	Non nota	Sordità ^a , 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 ^a
Patologie renali e urinarie	Non nota	Insufficienza renale acuta, nefropatia tossica, presenza di cellule nelle urine ^a
	Raro	Oliguria, aumento della creatinina sierica ^a , albuminuria ^a , azotemia ^a , globuli rossi nelle urine ^a , globuli bianchi nelle urine ^a
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro	Piressia

^a Vedere paragrafo 4.4

^b 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 la 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 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 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 paragrafo 4.4). 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.

5. PROPRIETÀ 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 di azione, di tipo battericida, è analogo a quello degli altri aminoglicosidi e si esplica mediante inibizione della sintesi proteica dei microorganismi per il verificarsi di un legame molto stabile fra antibiotico e punto di attacco ribosomiale.

L'amikacina possiede "in vitro" 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 penicillino resistenti), E. coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Proteus indolo- positivo e negativo, Providencia stuartii, Salmonella spp., Shigella spp., Acinetobacter.

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 somministrazioni di 7,5 mg/kg i.m. si ottiene in 30-60 minuti 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 2 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 nelle 24 ore). Il legame con le proteine sieriche è inferiore al 10%. L'amikacina si diffonde rapidamente nei tessuti e fluidi dell'organismo quali cavità peritoneale, liquido pleurico, secrezioni bronchiali, raggiungendo livelli terapeuticamente utili oscillanti fra il 10-20% dei livelli sierici. L'amikacina si diffonde, in ragione del 10-20%

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Anche le prove di tossicità cronica nel ratto non hanno evidenziato sintomatologie tossiche (150 mg/kg i.m.).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

La formulazione contiene come eccipienti: sodio citrato, sodio metabisolfito.

6.2 Incompatibilità

Amikan va somministrato da solo.

6.3 Periodo di validità

2 anni, a confezionamento integro.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Amikan 500 mg/2 ml soluzione iniettabile

Fiala da 2 ml in vetro tipo I, incolore/FU.

Amikan 1 g/4 ml soluzione iniettabile

Fiala da 4 ml in vetro tipo I, incolore/FU.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

So.Se.PHARM S.r.l.

Via dei Castelli Romani, 22

00071 Pomezia (Roma), Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 027484043 Amikan 500 mg/2ml soluzione iniettabile - 1 fiala da 2 ml

AIC 027484031 Amikan 1g/4 ml soluzione iniettabile - 1 fiala da 4 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE - RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 01 Aprile 1993

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO