

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

Amikacină Noridem 125 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție injectabilă conține amikacină (sub formă de sulfat) 125 mg.

Fiecare fiolă de 2 ml conține amikacină 250 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare ml conține metabisulfid de sodiu 1,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă (injectare/perfuzie).

Soluție limpede, incoloră până la galben pal, fără particule vizibile.

pH: 3,5-5,5

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Amikacina este indicată pentru tratamentul pe termen scurt al următoarelor infecții grave datorate tulpinilor sensibile de bacterii (vezi pct. 5.1) atunci când agenții antimicrobieni mai puțin toxici nu sunt eficienți:

- Infecții severe ale tractului respirator
- Infecții severe ale oaselor și articulațiilor
- Infecție severă a sistemului nervos central (inclusiv meningele)
- Infecții severe ale pielii și ale țesuturilor moi, inclusiv răni de arsură
- Infecții intra-abdominale, inclusiv peritonită,
- Infecții postoperatorii (inclusiv chirurgie cardiovasculară)
- Infecții complicate severe ale tractului urinar
- Endocardită bacteriană

Tratamentul pacienților cu bacteriemie asociată sau suspectată a fi asociată cu infecțiile de mai sus.

În unele infecții grave, cum ar fi sepsisul neonatal, poate fi adecvat tratamentul concomitent cu un medicament de tip penicilină, deoarece acestea pot fi infecții datorate microorganismelor Gram-pozitive, cum ar fi streptococii și pneumococii.

Trebuie luate în considerare îndrumările oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacterieni.

4.2 Posologie și mod de administrare

Amikacina este utilizată în general în combinație cu alte antibiotice adecvate. Doza de amikacină depinde de infecție, de starea pacientului și de funcția renală. Ghidurile locale trebuie luate în considerare.

Posologie

Trebuie obținută greutatea corporală a pacientului înainte de tratament pentru calcularea dozei corecte.

Starea funcției renale trebuie să fie estimată prin măsurarea concentrației serice de creatinină sau prin calcularea ratei de eliminare a creatininei endogene. Reevaluarea funcției renale trebuie făcută periodic în timpul tratamentului. Măsurarea ureei din sânge este mult mai puțin fiabilă în acest scop.

Concentrațiile de amikacină în ser trebuie măsurate ori de câte ori este posibil pentru a asigura niveluri adecvate, dar nu excesive. Este de dorit să se măsoare atât concentrațiile maxime, cât și cele minime, în mod intermitent în timpul tratamentului. Trebuie evitate concentrațiile maxime (30-90 minute după injectare) peste 35 mcg/ml și concentrațiile minime (chiar înainte de următoarea doză) peste 10 mcg/ml. Dozajul trebuie ajustat după cum este indicat. La pacienții cu funcție renală normală, se poate utiliza o doză zilnică. Concentrațiile maxime în aceste cazuri pot depăși 35 mcg/ml (vezi Administrare zilnică unică și Insuficiență renală de mai jos).

Adulți și copii peste 12 ani:

Doza intramusculară sau intravenoasă recomandată pentru adulți și adolescenți cu funcție renală normală (clearance-ul creatininei ≥ 50 ml/minut) este de 15 mg/kg/zi, care poate fi administrată ca o singură doză zilnică sau împărțită în 2 doze egale, respectiv 7,5 mg/kg la fiecare 12 ore. Doza zilnică totală nu trebuie să depășească 1,5 g. În endocardită și la pacienții cu neutropenie febrilă, dozajul trebuie să fie de două ori pe zi, deoarece nu există suficiente date care să susțină administrarea o dată pe zi.

Copii cu vârste cuprinse între 4 săptămâni și 12 ani:

Doza intramusculară sau intravenoasă (perfuzie intravenoasă lentă) recomandată la copiii cu funcție renală normală este de 15-20 mg/kg/zi, care poate fi administrată sub formă de 15-20 mg/kg, o dată pe zi; sau sub formă de 7,5 mg/kg la fiecare 12 ore. În endocardită și la pacienții cu neutropenie febrilă, dozajul trebuie să fie de două ori pe zi, deoarece nu există suficiente date care să susțină administrarea o dată pe zi.

Nou-născuți:

O doză inițială de încărcare de 10 mg/kg urmată de 7,5 mg/kg la fiecare 12 ore (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Sugari prematuri:

Doza recomandată la prematuri este de 7,5 mg/kg la fiecare 12 ore (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Datele privind administrarea zilnică unică la pacienții cu alte infecții sistemice sunt limitate (vezi și mai sus pentru controlul concentrațiilor serice maxime și minime ale amikacinei).

Durata tratamentului este de 7 până la 10 zile. În majoritatea cazurilor, aminoglicozidele sunt indicate doar la începutul tratamentului, atunci când inoculul este potențial ridicat și când există incertitudini cu privire la eficacitatea tratamentului, și pentru o durată de tratament ≤ 5 zile, din cauza raportului beneficiu/siguranță (activitate bactericidă/toxicitate corelată cu durata tratamentului).

Doza zilnică totală cu toate modurile de administrare nu trebuie să depășească 20 mg/kg/zi. În cazul infecțiilor dificile și complicate în care se ia în considerare un tratament de peste 10 zile, utilizarea amikacinei trebuie reevaluată și, dacă se continuă, trebuie monitorizate funcțiile renale, auditive și vestibulare, precum și nivelurile serice de amikacină.

La nivelul dozei recomandate, infecțiile necomplicate datorate microorganismelor sensibile la amikacină ar trebui să răspundă în 24 până la 48 de ore. În cazul în care nu se observă un răspuns clinic clar după 3-5 zile, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie testată din nou sensibilitatea agentului patogen

la antibiotic. Eșecul de a răspunde la infecție poate fi prezent din cauza rezistenței microorganismului sau prezenței unor focare septice care necesită drenaj chirurgical.

Funcția renală afectată

La pacienții cu insuficiență renală reflectată prin clearance-ul creatininei mai mic de 50 ml/minut, administrarea dozei zilnice totale recomandate de amikacină în doze zilnice unice nu este de dorit, deoarece acești pacienți vor avea o expunere prelungită la concentrații minime ridicate. A se vedea mai jos pentru ajustări ale dozei la pacienții cu funcție renală deficitară.

Pentru pacienții cu insuficiență renală care primesc o doză obișnuită de două sau trei ori pe zi, ori de câte ori este posibil, concentrațiile serice de amikacină trebuie monitorizate prin proceduri de dozare adecvate. Dozele trebuie ajustate la pacienții cu insuficiență renală fie prin administrarea de doze normale la intervale prelungite, fie prin administrarea de doze reduse la intervale fixe.

Ambele metode se bazează pe valorile clearance-ului creatininei sau ale creatininei serice a pacientului, deoarece s-a constatat că acestea sunt corelate cu timpul de înjumătățire a aminoglicozidelor la pacienții cu funcție renală diminuată. Aceste scheme de dozare trebuie utilizate împreună cu observații clinice și de laborator atente ale pacientului și trebuie modificate dacă este necesar, inclusiv în cazul în care se efectuează dializă.

Dozare normală la intervale extinse

Dacă nu există date privind clearance-ul creatininei și starea pacientului este stabilă, se poate calcula un interval de dozare în ore pentru doza unică normală (adică cea care ar fi administrată pacienților cu funcție renală normală după un program de două ori pe zi, 7,5 mg/kg pe zi) prin înmulțirea creatininei serice a pacientului cu nouă. De exemplu, dacă concentrația serică de creatinină este de 2 mg/100 ml, doza unică recomandată (7,5 mg/kg) trebuie administrată la fiecare 18 ore.

Dozaj redus la intervale de timp fixe între doze

Atunci când amikacina trebuie administrată la un interval de timp fix în insuficiența renală, doza trebuie redusă. La acești pacienți, trebuie măsurate concentrațiile serice de amikacină pentru a asigura o administrare precisă și pentru a evita concentrațiile serice excesive. În cazul în care nu sunt disponibile determinări ale dozării serice și starea pacientului este stabilă, valorile creatininei serice sau ale clearance-ului creatininei serice sunt cei mai ușor de obținut indicatori ai gradului de insuficiență renală care pot fi utilizați ca ghid de dozare.

În primul rând, inițiați terapia prin administrarea unei doze normale, 7,5 mg/kg, ca doză de încărcare. Această doză este aceeași cu doza recomandată în mod normal care ar fi calculată pentru un pacient cu o funcție renală normală, așa cum este descris mai sus.

Pentru a determina mărimea dozelor de întreținere care trebuie administrate la fiecare 12 ore, doza de încărcare trebuie redusă proporțional cu reducerea ratei de eliminare a creatininei la pacient:

Doza de întreținere la fiecare 12 ore =

$$\frac{\text{CrCL observată în ml/minut} \times \text{doza de încărcare calculată în mg}}{\text{CrCL normal în ml/minut}}$$

(CrCI = rata de clearance al creatininei)

Un ghid alternativ pentru determinarea dozei reduse la intervale de 12 ore (pentru pacienții ale căror valori ale creatininei serice în stare de echilibru sunt cunoscute) este de a împărți doza recomandată în mod normal la creatinina serică a pacientului.

Regimurile de dozare de mai sus nu sunt destinate a fi recomandări rigide, ci sunt furnizate ca ghiduri de dozare atunci când măsurarea nivelului seric de amikacină nu este fezabilă.

Pacienți obezi

Amikacina difuzează slab în țesutul adipos. Doza adecvată poate fi calculată folosind greutatea corporală ideală estimată a pacientului, plus 40 % din exces, ca greutate pentru determinarea mg/kg.

Ajustarea dozei trebuie făcută în funcție de monitorizarea plasmei. Doza maximă de 1,5 g per zi nu trebuie să fie depășită. Durata tratamentului trebuie limitată la 7-10 zile.

Pacienți cu ascită

Trebuie administrate doze mai mari pentru a obține concentrații serice adecvate, având în vedere o distribuție relativ mai mare în compartimentul lichidului extracelular.

Metoda de administrare

Amikacină Noridem poate fi administrat intramuscular sau intravenos. **Ghidurile locale trebuie luate în considerare.**

Administrare intravenoasă

La adulți poate fi administrat fie ca atare (2-3 minute), fie prin perfuzie lentă în decurs de 30 până la 60 de minute.

O perfuzie lentă pe parcursul a 30 de minute, în plus față de concentrațiile serice de amikacină măsurate la 30 de minute după terminarea perfuziei, poate fi considerată un management adecvat, ținând cont de obiectivele farmacocinetice/farmacodinamice și de concentrațiile medicamentului monitorizate la momente adecvate cu o abordare standardizată.

Recomandare specială pentru administrarea intravenoasă la populația pediatrică

La pacienții pediatrici, cantitatea de diluant utilizată va depinde de cantitatea de amikacină tolerată de pacient. În mod normal, soluția trebuie să fie perfuzată pe o perioadă de 30 până la 60 de minute. Sugarii trebuie să primească o perfuzie de 1 până la 2 ore.

Amikacina nu trebuie amestecată cu alte medicamente, dar poate fi administrată separat, în conformitate cu doza și calea de administrare recomandate.

Pentru instrucțiuni privind diluția medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Sulfatul de amikacină injectabil este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sulfatul de amikacină injectabil este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate la alte aminoglicozide din cauza sensibilității încrucișate cunoscute a pacienților la medicamentele din această clasă.

În plus, injectarea de sulfat de amikacină este contraindicată:

- cu utilizarea concomitentă de ataluren (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență renală preexistentă sau cu leziuni auditive sau vestibulare preexistente. Pacienții care urmează un tratament parenteral cu aminoglicozide trebuie monitorizați îndeaproape pentru posibila ototoxicitate și nefrotoxicitate asociate cu utilizarea acestora. Siguranța pentru perioade de tratament mai lungi de 14 zile nu a fost stabilită.

Neuro/Ototoxicitate

Neurotoxicitatea, manifestată ca ototoxicitate vestibulară și/sau ototoxicitate auditivă bilaterală, poate apărea la pacienții tratați cu aminoglicozide. Riscul de ototoxicitate indusă de aminoglicozide este mai mare la pacienții cu insuficiență renală sau la cei la care terapia este prelungită peste 5-7 zile de tratament, chiar și la pacienții sănătoși. Surditatea de înaltă frecvență apare de obicei prima și poate fi detectată doar prin teste audiometrice. Vertijul poate apărea și poate fi o dovadă a unei leziuni vestibulare. Alte manifestări de neurotoxicitate pot include amorțeală, furnicături ale pielii, contracții musculare și convulsii. Este posibil ca pacienții care dezvoltă leziuni cohleare sau vestibulare să nu prezinte simptome în timpul tratamentului care să îi avertizeze cu privire la dezvoltarea toxicității celui de-al optulea nerv, iar surditatea bilaterală ireversibilă totală sau parțială sau vertijul invalidant pot apărea după întreruperea tratamentului cu medicamentul. Ototoxicitatea indusă de aminoglicozide este de obicei ireversibilă.

Există risc mare de ototoxicitate la pacienții cu mutații ale ADN-ului mitocondrial (în special substituția nucleotidului 1555 de la A la G din gena ARNr 12S), chiar dacă nivelurile serice de aminoglicozide se încadrează în intervalul de valori recomandat în timpul tratamentului. La acești pacienți trebuie avute în vedere alte opțiuni de tratament. La pacienții cu antecedente familiale de mutații relevante sau surditate indusă de aminoglicozide, trebuie avute în vedere alte tratamente sau teste genetice anterioare administrării.

Toxicitate neuromusculară

Blocajul neuromuscular și paralizia respiratorie au fost raportate după injectarea parenterală, instilarea topică (ca în irigarea ortopedică și abdominală sau în tratamentul local al empiemelor) și după utilizarea orală a aminoglicozidelor. Posibilitatea paraliziei respiratorii trebuie luată în considerare dacă aminoglicozidele sunt administrate pe orice cale, în special la pacienții care primesc anestezice, agenți blocați neuromusculari (vezi pct. 4.5). Dacă apare un blocaj neuromuscular, sărurile de calciu pot inversa paralizia respiratorie, dar poate fi necesară asistența respiratorie mecanică.

Blocajul neuromuscular și paralizia musculară au fost demonstrate la animalele de laborator cărora li s-au administrat doze mari de amikacină.

Administrarea aminoglicozidelor la pacienții cu boli neuromusculare, cum ar fi miastenia gravis sau parkinsonism, necesită precauție extremă, deoarece aceste medicamente pot agrava slăbiciunea musculară din cauza efectului lor potențial curar asupra joncțiunii neuro-musculare.

Toxicitate renală

Aminoglicozidele sunt potențial nefrotoxice. Toxicitatea renală este independentă de plasma obținută la vârf (C_{max}). Riscul de nefrotoxicitate este mai mare la pacienții cu funcție renală deficitară și la cei care primesc doze mari sau la cei la care tratamentul este prelungit.

Pacienții trebuie să fie bine hidratați în timpul tratamentului, iar funcția renală trebuie evaluată prin metodele obișnuite înainte de începerea tratamentului și zilnic pe parcursul tratamentului. Doza trebuie redusă în cazul apariției semnelor de disfuncție renală, cum ar fi: cilindurie, prezența leucocitelor sau a globulelor roșii, albuminurie, reducerea clearance-ului creatininei, hipodensitate, hiperazotemie, creșterea creatininei serice și oligurie. Tratamentul trebuie întrerupt dacă azotemia crește sau dacă volumul de urină scade treptat.

Pacienții vârstnici pot avea o funcție renală redusă, care poate să nu fie evidentă la testul de screening de rutină, cum ar fi azotul ureei din sânge (BUN) sau creatinina serică. O determinare a clearance-ului creatininei poate fi mai utilă. Monitorizarea funcției renale la pacienții vârstnici în timpul tratamentului cu aminoglicozide este deosebit de importantă.

Funcția renală și funcția nervului al optulea-cranian trebuie monitorizate îndeaproape, în special la pacienții cu insuficiență renală cunoscută sau suspectată la debutul tratamentului, precum și la pacienții a căror funcție renală este inițial normală, dar care dezvoltă semne de disfuncție renală în timpul tratamentului. Concentrațiile serice de amikacină trebuie monitorizate ori de câte ori este posibil pentru a asigura niveluri adecvate și pentru a evita nivelurile potențial toxice. Urina trebuie examinată pentru a se constata scăderea gravității specifice, creșterea excreției de proteine și prezența celulelor sau a mulajelor. Trebuie să se măsoare periodic azotul ureei din sânge, creatinina serică sau clearance-ul creatininei. Ar trebui să se obțină audiograme în serie, atunci când este posibil, la pacienții suficient de

mari pentru a fi testați, în special la pacienții cu risc ridicat. Indicarea ototoxicității (amețeli, vertij, tinitus și pierderea auzului) sau a nefrotoxicității necesită întreruperea antibioticului sau ajustarea dozei.

Trebuie evitată utilizarea concomitentă și/sau secvențială pe cale orală sau topică a altor produse neurotoxice sau nefrotoxice. Alți factori care pot crește riscul de toxicitate sunt vârsta înaintată, deshidratarea și ciroza de gradele B și C în conformitate cu clasificarea Child-Pugh.

Amestecul de aminoglicozide cu antibiotice β -lactame (peniciline sau cefalosporine) *in vitro* poate duce la o inactivare reciprocă semnificativă. O reducere a activității serice poate apărea, de asemenea, atunci când un antibiotic aminoglicozidic sau de tip penicilină este administrat *in vivo* pe căi separate. Inactivarea aminoglicozidelor este semnificativă din punct de vedere clinic numai la pacienții cu insuficiență renală severă. Inactivarea poate continua în probele de lichide corporale colectate pentru analize, ceea ce duce la citiri inexacte ale aminoglicozidelor. Astfel de probe ar trebui să fie manipulate în mod corespunzător (analizate prompt, congelate sau tratate cu beta-lactamază).

Reacții alergice

Amikacină Noridem conține bisulfid de sodiu, un sulfid care poate provoca reacții de tip alergic la anumite persoane sensibile, cum ar fi simptome anafilactice și care pun în pericol viața sau episoade astmatice mai puțin severe. Sensibilitatea la sulfiți în populația generală este neobișnuită, iar incidența generală este probabil scăzută. Sensibilitatea la sulfiți este mai frecventă la astmatici decât la neastmatici.

Populația pediatrică

Aminoglicozidele trebuie utilizate cu prudență la copiii prematuri și neonatali din cauza imaturității renale a acestor pacienți și prelungirea rezultată a timpului de înjumătățire serică a acestor substanțe active.

Altele

Aminoglicozidele sunt absorbite rapid și aproape în totalitate atunci când sunt aplicate local, cu excepția vezicii urinare, în combinație cu proceduri chirurgicale. Surditate ireversibilă, insuficiență renală și deces au fost raportate din cauza blocadei neuromusculare în urma irigației atât a câmpurilor chirurgicale mici, cât și a celor mari, cu un preparat aminoglicozidic.

Ca și în cazul altor antibiotice, utilizarea amikacinei poate avea ca rezultat o creștere excesivă a unor microorganisme nesusceptibile. În acest caz, trebuie instituit un tratament adecvat.

Infarctul macular, care uneori duce la pierderea permanentă a vederii, a fost raportat în urma administrării intravitroase (injectare în ochi) de amikacină.

Excipienți

Sodiu: Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe fiolă, ceea ce înseamnă că practic nu conține sodiu.

Metabisulfid de sodiu: Rareori poate provoca reacții severe de hipersensibilitate și bronhospasm.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Trebuie evitată utilizarea concomitentă sau în serie a altor medicamente neurotoxice ototoxice (teicoplanin) sau nefrotoxice, în special bacitracină, cisplatin, amfotericină B, ciclosporină, tacrolimus, cefaloridină, paromomicină, viomicină, polimixină B, colistină, vancomicină sau alte aminoglicozide, din cauza potențialului de efecte aditive. A fost raportată o nefrotoxicitate crescută în urma administrării parenterale concomitente de antibiotice aminoglicozide și cefalosporine. Utilizarea concomitentă a cefalosporinelor poate crește în mod fals determinările nivelului seric al creatininei.

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a sulfatului de amikacină injectabil cu diuretice puternice (acid etacrinic sau furosemid), deoarece diureticele prin ele însele pot provoca ototoxicitate. În plus, atunci când sunt administrate intravenos, diureticele pot spori toxicitatea aminoglicozidelor prin modificarea concentrațiilor de antibiotic în ser și țesuturi.

O reducere a activității serice poate apărea, de asemenea, atunci când un medicament de tip aminoglicozidă sau penicilină este administrată *in vivo* pe căi separate.

Bifosfonati

Riscul de hipocalcemie este crescut atunci când aminoglicozidele sunt administrate împreună cu bifosfonati.

Există un risc crescut de nefrotoxicitate și posibil de ototoxicitate atunci când aminoglicozidele sunt administrate împreună cu compuși de platină.

Tiamina (vitamina B1) administrată concomitent poate fi distrusă de componenta reactivă bisulfid de sodiu din formula de sulfat de amikacină.

Indometacina poate crește concentrațiile plasmatice ale amikacinei la nou-născuți.

Există un risc de paralizie respiratorie la pacienții care primesc anestezice, agenți de blocare neuromusculară, cum ar fi succinilcolina, decametoni, atracuriu, rocuroiniu, vecuroniu sau la pacienții care primesc transfuzii mari de sânge citrat-anticoagulat.

Amikacină/relaxante musculare și alte substanțe

În cazul unui tratament concomitent cu amikacina și o substanță activă relaxantă musculară (de exemplu, d-tubocurarină), medicamente curarizante, toxină botulinică, antibiotice de polimixină, procainamidă, cantități mari de sânge citrat sau anestezie prin inhalare (de exemplu, halotan), este de așteptat ca blocada neuromusculară exercitată de aceste substanțe active să fie crescută. În cazul unei intervenții chirurgicale, medicul anestezist trebuie informat că se administrează acest medicament. Injectarea de săruri de calciu poate inversa blocada neuromusculară datorată aminoglicozidelor (vezi pct. 4.9).

Ataluren

Amikacina nu trebuie administrată concomitent cu ataluren din cauza riscului de potențare a nefrotoxicității aminoglicozidelor (vezi pct. 4.3).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Amikacina trebuie administrată femeilor gravide și nou-născuților numai atunci când este clar necesar și sub supraveghere medicală (vezi pct. 4.4).

Există date limitate privind utilizarea aminoglicozidelor în sarcină. Aminoglicozidele pot provoca leziuni fetale. Aminoglicozidele traversează placenta și au fost raportate cazuri de surditate congenitală bilaterală totală, ireversibilă, la copiii ale căror mame au primit streptomycină în timpul sarcinii. Deși nu au fost raportate efecte adverse asupra fătului sau nou-născuților la femeile gravide tratate cu alte aminoglicozide, există posibilitatea de apariție a unor efecte nocive. Dacă amikacina este utilizată în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne însărcinată în timp ce ia acest medicament, pacienta trebuie informată cu privire la potențialul pericol pentru făt.

Alăptarea

Nu se știe dacă amikacina este excretată în laptele uman. Trebuie luată o decizie privind întreruperea alăptării sau întreruperea tratamentului.

Fertilitatea

În studiile de toxicologie a reproducerii la șoareci și șobolani cu amikacină administrată parenteral, nu s-a raportat niciun efect asupra fertilității sau toxicității fetale (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Datorită apariției unor reacții adverse (vezi pct. 4.8), poate fi afectată capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții nedorite

Toate aminoglicozidele au potențialul de a induce ototoxicitate, toxicitate renală și blocada neuromusculară. Aceste toxicități apar mai frecvent la pacienții cu insuficiență renală, la pacienții tratați cu alte medicamente ototoxice sau nefrotoxice și la pacienții tratați pentru perioade mai lungi și/sau cu doze mai mari decât cele recomandate (vezi pct. 4.4).

Lista este prezentată în funcție de clasa de organe de sistem, de termenul preferat MedDRA și de frecvență, utilizând următoarele categorii de frecvență: foarte frecvent ($\geq 1/10$), frecvent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), neobișnuit ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rar ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), foarte rar ($< 1/10000$) și necunoscut (nu poate fi estimat din datele disponibile).

Clasa sistemică de organe	Frecvență	Termen MedDRA
<i>Infecții și infestări</i>	Mai puțin frecvente	Suprainfecții sau colonizare cu bacterii sau fungi rezistenți ^a
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Rare	Anemie, eozinofilie, leucopenie, granulocitopenie, trombocitopenie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Necunoscute	Răspuns anafilactic (reacție anafilactică, șoc anafilactic și reacție anafilactoidă), hipersensibilitate
<i>Tulburări de metabolism și nutriție</i>	Rare	Hipomagneziemie
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Mai puțin frecvente	Amețeli ¹ , vertij ¹
	Necunoscute	Paralizie ^a
	Rare	Tremor ^a , parestezii ^a , cefalee, tulburări de echilibru ^a , migrenă
	Foarte rare	Blocaj neuromuscular
<i>Tulburări oculare</i>	Mai puțin frecvente	Nistagmus ¹
	Rare	Orbire ^b , infarct retinian ^b
<i>Tulburări ale urechii și labirintului</i>	Rare	Tinitus ^a , hipoacuzie ^a
	Necunoscute	Surditate ^a , surditate neurosenzorială ^a
<i>Tulburări vasculare</i>	Rare	Hipotensiune arterială
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Necunoscute	Apnee, bronhospasm
	Rare	Depresia funcției respiratorii ³
	Foarte rare	Paralizie respiratorie ³ (cazuri izolate)
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Mai puțin frecvente	Greață, vomă
<i>Tulburări ale pielii și ale țesutului subcutanat</i>	Rare	Prutitus, urticarie, exantemă, erupții cutanate
<i>Tulburări musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv și ale oaselor</i>	Rare	Artralgie, contracții musculare ^a
<i>Tulburări renale și urinare</i>	Mai puțin frecvente	Afectarea tubulilor renali ² , insuficiență renală ²
	Necunoscute	Insuficiență renală acută, nefropatie toxică, celule în urină ^a
	Rare	Oliguria ^a , creșterea creatininei serice ^a , albuminurie ^a , azotemie ^a , eritrocite în urină ^a , leucocite în urină ^a

<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Rare	Pirexie
<i>Investigații</i>	Rare	Creșterea aspartat aminotransferazei, creșterea alanin aminotransferazei, creșterea fosfatazei alcaline (ușoară și tranzitorie)

^a Vezi pct. 4.4

^b Amikacina nu este destinată utilizării intravitreale. Au fost raportate cazuri de orbire a retinei și infarct după injectarea intravitroasă (injectare în ochi) de amikacină.

⁽¹⁾ Aceste efecte au fost observate în special atunci când doza recomandată a fost depășită, în timpul unui tratament care a durat mai mult de 10 zile sau când doza nu a fost redusă adecvat la pacienții cu disfuncție renală. Simptomele inițiale ale tulburărilor vestibulare sunt amețeli, greață și vărsături. Examenul clinic relevă adesea un nistagmus. Tulburările vestibulare sunt reversibile în aproape orice caz. Primele simptome ale disfuncției cohleare includ adesea o pierdere a percepției tonurilor înalte (≥ 4.000 Hertz) care precede pierderea auzului și este detectată doar prin audiometrie.

⁽²⁾ Un alt efect advers mai puțin frecvent este afectarea tubilor renali cu insuficiență renală. Mecanismul afectării renale implică acumularea în lizozomi, inhibarea fosfolipazei și necroza celulelor tubulare după administrarea repetată de amikacin. Dozarea o dată pe zi poate reduce riscul de nefrotoxicitate. Afectarea renală este reversibilă în grade diferite, dar exacerbează riscul unui proces de acumulare care poate provoca sau intensifica efectele ototoxice. Sunt posibile o creștere a concentrației serice de creatinină, prezența albuminei, a globulelor roșii și albe sau a cilindrilor în urină, uremia și oliguria.

⁽³⁾ În cazuri rare, dacă perfuzia intravenoasă a medicamentului este prea rapidă, funcțiile respiratorii pot fi grav deprimare. În cazuri izolate, acest lucru poate duce la paralizie respiratorie; riscul există, de asemenea, atunci când amikacina este administrată în asociere cu anestezice și relaxante musculare (vezi pct. 4.5).

Modificările funcției renale sunt de obicei reversibile la întreruperea tratamentului.

Efectele toxice la nivelul celui de-al optulea nerv cranian pot duce la pierderea auzului, la pierderea echilibrului sau la ambele. Amikacina afectează în principal funcția auditivă. Deficiența cohleare implică surditatea de înaltă frecvență și apare de obicei înainte ca pierderea auzului să fie detectată clinic printr-un test audiometric (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse posibile

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj există un risc general de reacții nefro-, oto- și neurotoxice (blocaj neuromuscular). Blocajul neuromuscular cu stop respirator necesită tratament adecvat, inclusiv aplicarea de calciu ionic (de exemplu, sub formă de gluconat sau lactobionat în soluție 10-20%) (vezi pct. 4.4). În caz de supradozaj sau de reacție toxică, dializa peritoneală sau hemodializa va ajuta la eliminarea amikacinei din sânge.

Nivelurile de amikacină sunt, de asemenea, reduse în timpul hemofiltrației arteriovenoase continue. La nou-născut, se poate lua în considerare și un schimb de transfuzii.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene pentru uz sistemic, antibacteriene aminoglicozide, alte aminoglicozide, codul ATC: J01GB06

Mecanismul de acțiune

Amikacina acționează prin inhibarea sintezei proteice la nivelul ribozomului bacterian prin interacțiunea cu RNS ribozomal și inhibarea ulterioară a traducerii la microbii sensibili. Aceasta are ca rezultat o acțiune bactericidă.

FC/FD

Cei mai importanți parametri FC/FD pentru a prezice efectul bactericid al amikacinei este raportul dintre concentrația maximă în ser (C_{max}) și concentrația minimă inhibitorie (CMI) a agentului patogen respectiv. Se consideră că un raport C_{max}/CMI de 8:1 sau 10:1 duce la o distrugere bacteriană eficientă și la prevenirea creșterii repetate bacteriene.

Amikacina prezintă un efect post-antibiotic *in vitro* și *in vivo*. Efectul post-antibiotic permite ca intervalul de dozare să fie prelungit fără pierderea eficacității împotriva majorității bacililor Gram-negativi.

Mecanismul (mecanismele) de rezistență

Rezistența la amikacină poate apărea prin următoarele mecanisme:

- Inactivare enzimatică: O modificare enzimatică a moleculelor de aminoglicozidă este cel mai prevalent mecanism de rezistență. Acest lucru este mediat de acetiltransferaze, fosfotransferaze sau nucleotidiltransferazele, care sunt codificate în principal de plasmide. S-a demonstrat că amikacina este eficace împotriva multor tulpini rezistente la aminoglicozide datorită capacității sale de a rezista la degradare de către enzimele de inactivare a aminoglicozidelor.
- Penetrare redusă și eflux activ: Aceste mecanisme de rezistență sunt observate la *Pseudomonas aeruginosa*. Date recente indică apariția unor mecanisme de rezistență similare în *Acinetobacter spp.*
- Modificarea structurii țintă: Modificările din interiorul ribozomilor sunt doar ocazional observate ca fiind cauza rezistenței.

Apariția rezistenței în timpul tratamentului este neobișnuită. Există o rezistență încrucișată parțială între amikacină și alte antibiotice aminoglicozidice.

Puncte de întrerupere

Punctele de întrerupere a testelor de sensibilitate Criteriile de interpretare a CIM (concentrația minimă inhibitorie) pentru testele de sensibilitate au fost stabilite de Comitetul European pentru Teste de Sensibilitate Antimicrobiană (EUCAST) pentru Amikacin și sunt enumerate aici: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Spectrul de activitate al amikacinei:

Prevalența rezistenței dobândite poate varia din punct de vedere geografic și în timp pentru anumite specii, iar informațiile locale privind rezistența sunt de dorit, în special atunci când se tratează infecții severe. După caz, trebuie să se solicite avizul unui expert atunci când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât utilitatea agentului în cel puțin unele tipuri de infecții este îndoielnică.

Specii susceptibile în mod obișnuit
Microorganisme aerobe Gram-pozitive
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i> ^o
Microorganisme aerobe Gram-negative
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>

<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i> ⁰
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹
<i>Salmonella enterica</i> ⁰
<i>Serratia liquefaciens</i> ⁰
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella spp.</i>
Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă
Microorganisme aerobe Gram-pozitive
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Microorganisme aerobe Gram-negative
<i>Acinetobacter baumannii</i>
Organisme rezistente în mod inerent
Microorganisme aerobe Gram-pozitive
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
Microorganisme aerobe Gram-negative
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobi
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
Alte microorganisme
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

¹ Rata de rezistență a izolatelor provenite din grupuri speciale de pacienți, de exemplu, pacienții cu fibroză chistică, este $\geq 10\%$.

⁰ La momentul publicării acestor tabele nu erau disponibile date actualizate. În literatura primară, în cărțile de referință standard și în recomandările terapeutice se presupune susceptibilitatea.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În general:

La adulții sănătoși, timpul mediu de înjumătățire serică depășește ușor 2 ore, cu un volum mediu total aparent de distribuție de 24 litri, aproximativ 28% din greutatea corporală. Legarea proteinelor plasmatice serice variază între 0 și 11%. Rata medie de eliminare serică este de aproximativ 100 ml / min și rata de eliminare renală este de 94 ml/minut la persoanele cu funcție renală normală.

Amikacina este eliminată prin filtrare glomerulară ca fiind calea de eliminare predominantă. Pacienții cu funcție renală deficitară sau cu filtrare glomerulară scăzută excretă antibioticul mult mai lent, prelungind timpul de înjumătățire serică. Prin urmare, funcția renală trebuie monitorizată îndeaproape și doza trebuie ajustată corespunzător (vezi pct. 4.2 Posologie și mod de administrare, Insuficiență renală).

În urma administrării dozei recomandate, nivelurile terapeutice de amikacină se găsesc în oase, inimă, vezica biliară și țesutul pulmonar, împreună cu concentrații semnificative în urină, bilă, spută, secreții bronșice, lichid interstițial, pleural și sinovial.

Datele din studiile cu doze zilnice multiple arată că nivelurile de lichid cefalorahidian la sugarii normali sunt de aproximativ 10 până la 20% din concentrațiile serice și pot ajunge la 50% în cazul inflamației meningeale.

Administrare intramusculară:

Amikacina după administrarea intramusculară este rapid absorbită și este bine tolerată local. La voluntarii adulți sănătoși, se obțin concentrații serice maxime medii de aproximativ 12, 16 și 21 mcg / ml la o oră după administrarea unor doze intramusculare unice de 250 mg (3,7 mg/kg), 375 mg (5 mg/kg) și, respectiv, 500 mg (7,5 mg/kg). La 10 ore, nivelurile plasmatice sunt de aproximativ 0,3 mcg/ml, 1,2 mcg/ml și, respectiv, 2,1 mcg/ml. Atunci când medicamentul este administrat la doza recomandată, nu există dovezi de acumulare cu doze repetate timp de 10 zile.

La pacienții cu funcție renală normală, 91,9% dintr-o doză intramusculară este excretată neschimbată în urină în primele 8 ore și 98,2% în 24 de ore. Concentrațiile medii în urină timp de 6 ore sunt de 563 mcg/ml după 250 mg, 697 mcg/ml după 375 mg și 832 mcg/ml după 500 mg.

Administrare intravenoasă:

Dozele unice de 500 mg (7,5 mg/kg) care au fost administrate la voluntari adulți sănătoși cu o perfuzie de 30 de minute au determinat concentrații serice maxime medii de 38 mcg/ml la sfârșitul perfuziei și concentrații de 24 mcg/ml, 18 mcg/ml și 0,75 mcg/ml la 30 de minute, 1 oră și, respectiv, 10 ore după perfuzie. 84% din doza administrată a fost excretată în urină în 9 ore și 94% în 24 de ore. Injecțiile repetate de 7,5 mg/kg la fiecare 12 ore la adulți normali au fost bine tolerate și nu au dus la acumularea medicamentului.

Administrarea intravenoasă a unor doze unice de 15 mg/kg timp de 30 de minute la voluntari adulți cu funcție renală normală a determinat concentrații serice medii de vârf de 77 mcg/ml și niveluri de 47 mcg/ml și 1 mcg/ml la 1 și respectiv 12 ore după injectare. Concentrații serice medii de 55 mcg/ml sunt observate după perfuzie de 15 mg/kg timp de 30 de minute la pacienții vârstnici (clearance-ul mediu al creatininei 64 ml/minut) cu concentrații serice de 5,4 mcg/ml în 12 ore și 1,3 mcg/ml în 24 de ore după perfuzie. În studiile cu doze multiple, nu au fost evidențiate efecte de acumulare la pacienții cu funcție renală normală care au primit doze zilnice unice de 15 până la 20 mg/kg.

Administrare intramusculară și intravenoasă:

La nou-născuți și în special la copiii prematuri, eliminarea renală a amikacinei este redusă.

Într-un singur studiu efectuat pe nou-născuți (1-6 zile de la naștere) grupați în funcție de greutatea la naștere (<2000, 2000-3000 și >3000g), amikacina a fost administrată intramuscular și/sau intravenos în doză de 7,5 mg/kg. Clearance-ul la nou-născuții > 3000 g a fost de 0,84 ml/min/kg și timpul de înjumătățire terminal a fost de aproximativ 7 ore. La acest grup, volumul inițial de distribuție și volumul de distribuție la starea de echilibru au fost de 0,3 ml/kg și, respectiv, 0,5 ml/kg. În grupurile cu greutate la naștere mai mică, clearance-ul/kg a fost mai mic și timpul de înjumătățire mai lung. Dozarea repetată la fiecare 12 ore în toate grupurile specificate nu a arătat nicio acumulare după 5 zile.

5.3 Date preclinice privind siguranța

Carcinogenitate

Într-un studiu de carcinogenitate prin inhalare de 2 ani cu amikacină lipozomală inhalată la șobolan, s-a observat carcinom cu celule scuamoase în plămânii a 2 din 120 de șobolani. Nu se cunoaște relevanța constatărilor privind tumorile pulmonare în ceea ce privește oamenii care primesc amikacina injectată.

Genotoxicitate

Nu au fost observate dovezi de mutagenitate sau genotoxicitate într-o baterie de studii de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo* cu formulări lipozomale de amikacină.

Toxicitate pentru reproducere și dezvoltare

În studiile de toxicologie a reproducerii la șoarece și șobolan cu amikacină administrată parenteral, nu a fost raportat niciun efect al fertilității sau toxicității fetale.

6. INFORMAȚII FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu dihidrat
Metabisulfid de sodiu
Acid sulfuric (pentru reglarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente (cu excepția celor menționate la pct. 6.6).

Amestecarea aminoglicozidelor cu antibiotice β -lactame (peniciline sau cefalosporine) într-o soluție de perfuzie poate duce la o inactivare reciprocă semnificativă. Se poate observa, de asemenea, o scădere a activității serice atunci când o aminoglicozidă sau un antibiotic de tip penicilină este administrat *in vivo* pe cale separată. Inactivarea aminoglicozidelor are importanță clinică numai la pacienții cu insuficiență renală severă. Inactivarea poate persista în probele de lichide corporale prelevate pentru analize, ceea ce duce la măsurători inexacte ale aminoglicozidelor. Probele trebuie să fie manipulate în mod corespunzător (examinare directă, congelare sau efect β -lactamază).

Incompatibilitățile chimice sunt cunoscute pentru amfotericină, clorotiazide, eritromicină, heparină, nitrofurantoină, novobiocină, fenitoină, sulfadiazină, tiopentonă, clortetraciclină, vitamina B și vitamina C. Amikacina nu trebuie să fie preamestecată cu aceste medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Nedeschis: 2 ani

După diluare:

Soluțiile diluate cu concentrații finale sub 2,5 mg/ml trebuie utilizate imediat.

Stabilitatea chimică și fizică în utilizare a fost demonstrată timp de 24 de ore la 23-27 °C. la lumină artificială și la 2-8°C cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% și soluție injectabilă de Ringer lactat, la o concentrație de Amikacin de 2,5 mg/mL, 5,0 mg/mL, 7,5 mg/mL și 15,0 mg/mL.

Stabilitatea chimică și fizică la utilizare a fost demonstrată timp de 3 ore la 23-27 °C sub lumină artificială și timp de 12 ore la 2-8 °C cu Dextroză injectabilă 5%, Dextroză 5% și clorură de sodiu injectabilă 0,2%, Dextroză 5% și clorură de sodiu injectabilă 0,45% și soluție injectabilă Ringer Lactat cu Dextroză 5%, la o concentrație de Amikacin de 2,5 mg/mL, 5,0 mg/mL și 7,5 mg/mL.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 6 ore la 23-27 °C sub lumină artificială și timp de 24 de ore la 2-8 °C cu injecție de dextroză 5%, dextroză 5% și injectare de

clorură de sodiu 0,2% , 5% dextroză și 0,45% clorură de sodiu injectabilă și Ringer lactat injectabil cu 5% dextroză, la o concentrație de amikacină de 15,0 mg/mL.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere elimină riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, perioada și condițiile de păstrare în cursul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Tip I, fiole din sticlă transparentă, în cutii de carton de 1 și 10 de fiole.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Medicamentul trebuie să fie inspectat vizual pentru detectarea particulelor și a modificărilor de culoare înainte de administrare. Trebuie utilizate numai soluții limpezi, fără particule.

Numai de unică folosință.

Soluția neutilizată trebuie aruncată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Administrare intravenoasă: Prepararea soluțiilor

Soluția pentru utilizare intravenoasă se prepară prin adăugarea dozei dorite la 100 ml sau 200 ml de solvent steril, cum ar fi o soluție de clorură de sodiu sau dextroză 5% în apă sau orice altă soluție compatibilă.

Amikacina 125 mg/mL și Amikacina 250 mg/mL se diluează în condiții aseptice cu:

- 5% Dextroză injectabilă
- Dextroză 5% și clorură de sodiu injectabilă 0,2%
- Dextroză 5% și clorură de sodiu injectabilă 0,45%
- Clorură de sodiu injectabilă 0,9%
- Injecție Ringer lactat
- Injecție Ringer lactat cu 5% dextroză

La pacienții pediatrici, cantitatea de lichid care va fi utilizată depinde de cantitatea care va fi tolerată de pacient. Ar trebui să fie suficientă pentru a injecta amikacina pe o perioadă de 30 până la 60 de minute.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3
Office 115, Nicosia
1065
Cipru

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15585/2024/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZAȚII / REÎNNOIREA AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: August 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2024