

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amikozit 500 mg/2 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2 ml soluție injectabilă (un flacon) conțin amikacină 500 mg.

Excipient cu efect cunoscut: metabisulfid de sodiu (E 223) 12,42 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră până la aproape incoloră, fără particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Amikozit este indicat în tratamentul de scurtă durată al infecțiilor severe cauzate de tulpini sensibile ale bacteriilor Gram-negativ, inclusiv specii de *Pseudomonas*, *Escherichia coli*, *Proteus* indol-pozitiv și indol-negativ, *Providencia*, *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* și *Acinetobacter*.

Studiile clinice au arătat că amikacina este eficace în bacteriemii și septicemii (inclusiv sepsisul neonatal); în infecțiile severe ale tractului respirator, oaselor și articulațiilor, ale sistemului nervos central (inclusiv meningita) și ale pielii și țesuturilor moi; în infecțiile intra-abdominale (inclusiv peritonita); în arsuri și infecții post-operatorii (inclusiv după chirurgia vasculară); în infecțiile severe, complicate și recurente ale tractului urinar.

Studiile bacteriologice trebuie efectuate pentru identificarea microorganismelor etiologice și a sensibilității lor la amikacină. Amikacina poate fi utilizată ca terapie inițială în suspiciunea de infecții cu bacterii Gram-negativ, iar tratamentul poate fi instituit înainte de obținerea rezultatelor testelor de sensibilitate. Studiile clinice au demonstrat că amikacina a fost eficace în infecțiile determinate de tulpini ale microorganismelor Gram-negativ rezistente la gentamicină și/sau tobramicină, în special în cele cu *Proteus rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens* și *Pseudomonas aeruginosa*. Decizia de a continua terapia cu amikacină trebuie bazată pe rezultatele antibiogramei, severitatea infecției și răspunsul pacientului, precum și pe toleranța pacientului.

S-a demonstrat că amikacina este eficace în infecțiile stafilococice și poate fi utilizată ca terapie inițială în anumite afecțiuni, în tratamentul bolilor stafilococice dovedite sau suspiciunale cum sunt infecțiile severe în care agentul etiologic este fie o bacterie Gram-negativ, fie un stafilococ, infecțiile produse de tulpini de stafilococ la pacienții alergici la alte antibiotice și în infecțiile mixte, stafilococice/Gram-negativ. În anumite infecții grave, cum sunt sepsisul neonatal, terapia concomitentă cu un medicament tip penicilină

poate fi indicată datorită probabilității unor infecții produse de germeni Gram-pozitiv, cum sunt streptococii sau pneumococii.

4.2 Doze și mod de administrare

Pentru calcularea dozei adecvate trebuie cunoscută greutatea pacientului înaintea tratamentului, doza fiind estimată pe baza greutății corporale ideale. Doza este identică pentru administrarea intramusculară și intravenoasă.

La doza recomandată, infecțiile necomplicate datorate germenilor sensibili trebuie să răspundă la terapie într-un interval de 24-48 ore. Dacă răspunsul clinic nu apare în 2-3 zile, trebuie luată în considerare o altă terapie.

Doze

Adulți și copii: doza recomandată este de 15 mg amikacină/kg și zi, administrată în două prize egale (echivalentul a 500 mg amikacină de două ori pe zi, la adulți).

Nou-născuți și prematuri: la nou-născuți, se recomandă o doză inițială de încărcare de 10 mg amikacină/kg, urmată de 15 mg amikacină/kg și zi, administrată în două prize egale. Pentru prematuri nu există ghiduri clinice exacte pentru doza adecvată, fiind necesară individualizarea dozei în funcție de context.

Vârstnici: deoarece amikacina se excretă pe cale renală, se recomandă evaluarea funcției renale ori de câte ori este posibil și ajustarea dozei așa cum este prezentat pentru insuficiență renală.

Infecții cu risc letal și/sau infecții produse de specii de Pseudomonas: doza pentru adult poate fi crescută la 500 mg amikacină la opt ore, fără a depăși 1,5 g amikacină pe zi, timp de maxim 10 zile. Nu trebuie depășită doza maximă totală pentru adult de 15 g amikacină.

Infecții urinare (exclusiv cele cu Pseudomonas): 7,5 mg amikacină/kg și zi, administrată în două prize egale (echivalent cu 250 mg amikacină de două ori pe zi, la adulți). Deoarece eficacitatea amikacinei este potențată la pH crescut, poate fi administrat concomitent un agent alcalinizant al urinei.

Insuficiență renală: La pacienții cu insuficiență renală, se recomandă scăderea dozei zilnice și/sau creșterea intervalului dintre doze, pentru a evita acumularea medicamentului. O metodă de estimare a dozei pentru pacienții cunoscuți sau suspectați a avea funcție renală diminuată este de a înmulți cu 9 concentrația plasmatică a creatininei (în mg/100 ml), cifra rezultată fiind considerată a reprezenta intervalul (în ore) între administrări.

Concentrația plasmatică a creatininei (mg/100 ml)	Intervalul între dozele de 7,5 mg/kg (ore)
1,5	13,5
2,0	18,0
2,5	22,5
3,0	27,0
3,5 x 9 =	31,5
4,0	36,0
4,5	40,5
5,0	45,0
5,5	49,5
6,0	54,0

Funcția renală se poate altera apreciabil în timpul tratamentului, ceea ce impune determinarea frecvență a creatininei plasmatică și ajustarea corespunzătoare a dozei.

Mod de administrare

Pentru majoritatea infecțiilor este preferată calea intramusculară, dar în infecțiile cu risc letal sau la pacienții la care nu sunt posibile injecțiile intramusculare, poate fi utilizată calea intravenoasă.

Utilizarea intravenoasă

Soluția pentru administrare intravenoasă se prepară prin adăugarea conținutului flaconului în 100-200 ml solvent steril, cum sunt ser fiziologic 0,9%, glucoză 5% sau orice altă soluție compatibilă (vezi pct. 6.6). Soluția este administrată adulților pe parcursul a 30-60 minute. La copii, cantitatea de solvent utilizată se va stabili în funcție de caz. Ea trebuie să fie suficientă pentru o perfuzie de 30-60 minute. Sugarii vor primi perfuzie de 1-2 ore.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la alte aminoglicozide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții trebuie bine hidratați în timpul tratamentului cu amikacină. La pacienții cu insuficiență renală sau cu filtrare glomerulară scăzută, amikacina trebuie utilizată cu prudență. La acești pacienți, funcția renală trebuie evaluată, prin metodele uzuale, înainte de tratament și periodic, în timpul acestuia. Se recomandă scăderea dozelor zilnice și/sau creșterea intervalele dintre doze, în funcție de concentrația plasmatică a creatininei, pentru a evita acumularea și a diminua riscul de ototoxicitate.

Ca și în cazul altor aminoglicozide, la utilizarea amikacinei pot să apară ototoxicitate și/sau nefrotoxicitate; trebuie urmărite precauțiile legate de doză și hidratarea adecvată a pacientului.

Dacă apar semne de afectare renală (albuminurie, cilindri, hematii sau leucocite în sedimentul urinar), se impune intensificarea hidratării și scăderea dozei. Aceste modificări dispar, de regulă, la terminarea tratamentului. Cu toate acestea, dacă apar retenție azotată sau o scădere progresivă a debitului urinar, tratamentul trebuie întrerupt.

Utilizarea amikacinei la pacienții care pot avea o afectare renală subclinică sau a nervului cranian VIII, indusă de o administrare anterioară de medicamente nefrotoxice și/sau ototoxice (streptomycină, dihidrostreptomycină, gentamicină, tobramicină, kanamicină, bekanamicină, neomicină, polimixină B, colistin, cefaloridină sau viomicină) trebuie făcută cu prudență, deoarece toxicitatea poate fi cumulativă. La acești pacienți, amikacina trebuie utilizată numai dacă avantajele terapeutice depășesc riscurile potențiale.

Dacă se consideră că terapia va dura timp de șapte zile sau mai mult la pacienții cu afectare renală sau 10 zile la alți pacienți, trebuie efectuată audiograma înainte de tratament și periodic în timpul terapiei. Amikacina trebuie întreruptă dacă apare tinitus sau hipoacuzie subiectivă, sau dacă audiograma în dinamică arată o diminuare semnificativă a audiopercepției pentru frecvențe înalte.

Riscul de ototoxicitate crește când amikacina este utilizată în asociere cu diureticele cu acțiune rapidă (furosemid sau acid etacrinic), mai ales dacă diureticul este administrat intravenos. Poate să apară surditate ireversibilă.

Posibilitatea apariției blocului neuromuscular și paraliziei respiratorii trebuie avută în vedere după administrarea aminoglicozidelor, indiferent de calea de administrare, în special la pacienții ce primesc aneestezice, curarizante cum sunt tubocurarina, succinilcolina, decametoniū sau la pacienții cărora li se fac transfuzii importante cu sânge cu anticoagulant din grupa citraților. Dacă apare blocul neuromuscular, sărurile de calciu pot determina reversia acestuia, dar asistarea respiratorie poate fi necesară. Amikozit conține metabisulfid de sodiu (E 223). Poate provoca rar reacții de hipersensibilitate grave și bronhospasm.

Aminoglicozidele trebuie utilizate cu prudență la prematuri și nou-născuți datorită imaturității funcției renale a acestor pacienți și a prelungirii consecutive a timpului de înjumătățire plasmatică a acestor medicamente.

La pacienții vârstnici, se recomandă monitorizarea funcției renale în timpul tratamentului cu amikacină.

Ca și în cazul altor antibiotice, utilizarea amikacinei poate duce la selecționarea unor germeni rezistenți. Dacă apare acest fenomen, trebuie instituit un tratament adecvat.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Amikacina este potențial nefrototoxică, ototoxică și neurotoxică. Utilizarea concomitentă sau alternantă a altor medicamente ototoxice sau nefrototoxice, în special bacitracină, cisplatină, amfotericină B, cefaloridină, paromomicină, viomicină, polimixină B, colistină, vancomicină sau alte aminoglicozide, administrate sistemic sau topic, trebuie evitată datorită posibilității cumulării efectelor (vezi pct. 4.3 *Contraindicații*).

Aminoglicozidele pot potența efectele medicamentelor curarizante și anestezice, inclusiv ale halotanului, d-tubocurarinei, succinilcolinei și decametoniului (vezi pct. 4.3 *Contraindicații*).

Administrarea concomitentă de amikacină și diuretice potente (acid etacrinic, furosemid) trebuie evitată deoarece diureticele pot produce ototoxicitate chiar și în monoterapie. În plus, în administrare intravenoasă, diureticele pot crește toxicitatea aminoglicozidelor prin modificarea concentrațiilor plasmatică și tisulare ale antibioticelor.

In vitro, amestecul aminoglicozidelor și antibioticelor beta-lactamice (peniciline sau cefalosporine) poate duce la o inactivare reciprocă a celor două substanțe.

O scădere a activității poate apărea, de asemenea, când un aminoglicozid sau un alt antibiotic de tipul penicilinei este administrat *in vivo*, pe căi separate. Inactivarea aminoglicozidelor este semnificativă clinic doar la pacienții cu funcție renală sever afectată. Inactivarea poate continua în probele din fluidele biologice recoltate pentru dozaj, ducând la erori de dozaj a aminoglicozidelor. Aceste probe trebuie manipulate corespunzător (dozate rapid, congelate sau tratate cu beta-lactamază).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Până în prezent, siguranța administrării amikacinei în timpul sarcinii nu a fost stabilită.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă amikacina se excretă în laptele matern. Ca regulă generală, nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului, deoarece multe medicamente se excretă în laptele matern.

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

Amikozit 500 mg/2 ml poate influența negativ capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Toate aminoglicozidele au potențial de a induce toxicitate auditivă, vestibulară și renală și bloc neuromuscular. Acestea apar mai frecvent la pacienții cu insuficiență renală sau istoric de insuficiență renală, în cazul tratamentului cu alte medicamente ototoxice sau nefrototoxice și la pacienții tratați perioade îndelungate și/sau cu doze mai mari decât cele recomandate.

Ototoxicitatea: efectele toxice pe nervul cranian VIII pot duce la surditate, pierderea echilibrului sau ambele. Amikacina afectează în primul rând funcția auditivă. Leziunile cohleare includ surditatea pentru frecvențe înalte și apar, de obicei, înainte de depistarea clinică a hipoacuziei.

Blocul neuromuscular: paralizia musculară acută și apneea pot să apară ca urmare a tratamentului cu aminoglicozide.

Nefrotoxicitatea: au fost observate creșterea creatininei plasmatice, albuminurie, prezența hematiilor și a leucocitelor în sedimentul urinar, azotemie și oligurie. Modificările funcției renale sunt, de regulă, reversibile la întreruperea tratamentului.

Alte reacții adverse: rar, au fost observate erupții cutanate, febră medicamentoasă, cefalee, parestezii, tremor, greață și vărsături, eozinofilie, artralgi, anemie și hipotensiune arterială.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

În cazul supradozajului sau a reacțiilor toxice, dializa peritoneală sau hemodializa pot fi utile pentru îndepărtarea amikacinei din circulația sanguină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiinfecțioase de uz sistemic, antibiotice, aminoglicozide, alte aminoglicozide, codul ATC: J01GB06.

Amikacina este un antibiotic aminoglicozid semisintetic. Este activă împotriva unui spectru larg de bacterii Gram-negativ și a unor microorganisme Gram-pozitiv.

Antibioticele aminoglicozide au acțiune bactericidă. Aminoglicozidele inhibă sinteza proteinelor bacteriene prin legarea ireversibilă de subunitatea ribozomală 30S.

Microbiologie

Germeni Gram-negativi: amikacina este activă *in vitro* pe *Pseudomonas*, *Escherichia coli*, *Proteus* (indol-pozitiv și indol-negativ), *Providencia*, *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*, *Acinetobacter* și *Citrobacter freundii*.

Amikacina este rezistentă la degradarea pe care o exercită asupra majorității aminoglicozidelor enzimele inactivatoare, ca în cazul gentamicinei, tobramicinei și kanamicinei. Multe tulpini ale microorganismelor de mai sus, care s-au dovedit a fi rezistente la alte aminoglicozide, inclusiv la gentamicină, tobramicină și kanamicină, sunt sensibile la amikacină *in vitro*.

Germeni Gram-pozitivi: amikacina este activă *in vitro* pe speciile de *Staphylococcus* producătoare sau nu de penicilinază, inclusiv pe tulpinile rezistente la meticilină. Aminoglicozidele au, în general, o activitate mai scăzută pe alți germeni Gram-pozitiv, *Streptococcus pyogenes*, enterococi și *Streptococcus pneumoniae*.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Amikacina se absoarbe rapid după administrare intramusculară. Concentrațiile plasmatice maxime de aproximativ 20 μg/ml sunt atinse la o oră de la administrarea intramusculară a 500 mg amikacină, scăzând la aproximativ 2 μg/ml la 10 ore de la injecție.

Administrarea în perfuzie intravenoasă timp de 30 minute a unei doze unice de 500 mg amikacină, determină o concentrație plasmatică maximă de 38 μg/ml. La adulții cu funcție renală normală, acumularea medicamentului nu apare după perfuzii repetate.

Amikacina difuzează rapid în spațiul extracelular. După administrare intravenoasă, difuzează în lichidul pleural, lichidul amniotic și în cavitatea peritoneală.

În general, la adulții cu funcție renală normală, timpul de înjumătățire plasmatică al amikacinei este de 2-3 ore. 94-98% dintr-o doză unică de amikacină administrată intramuscular se excretă neschimbat prin filtrare glomerulară în 24 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile date.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu
Metabisulfit de sodiu
Acid sulfuric
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

In vitro, administrarea în aceeași seringă a aminoglicozidelor cu antibioticele beta-lactaminice poate duce la o inactivare reciprocă, semnificativă clinic. De aceea, aminoglicozidele nu trebuie amestecate cu beta-lactaminele, ci vor fi administrate separat.

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

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, închis cu dop din cauciuc și sigilat cu capsă din aluminiu, protejată cu capac din polipropilenă, care conține 2 ml soluție injectabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Stabilitatea în lichidele pentru perfuzie intravenoasă

Amikacina este stabilă 24 ore, la temperatura camerei, la concentrații de 0,25 mg/ml și 5 mg/ml, în următoarele soluții:

Glucoză 5%

Glucoză 5% și clorură de sodiu 0,2%

Glucoză 5% și clorură de sodiu 0,45%

Ser fiziologic 0,9%

Soluție Ringer lactat

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ZENTIVA S.A.
B-dul Theodor Pallady, Nr. 50
Sector 3, București
România
Tel: +4 021.304.7597
e-mail: zentivaro@zentiva.com

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

~~xxxxx~~11496/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: ~~Januarie~~Martie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

~~Januarie~~Martie 2019