

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amicacina B. Braun 5 mg/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 5 ml de solución contiene 25 mg de amikacina (como sulfato).

Cada botella de 100 ml de solución contiene 500 mg de amikacina (como sulfato).

Cada ml de solución contiene 5 mg de amikacina (como sulfato).

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada 5 ml de solución contiene 17,7 mg de sodio.

Cada botella de 100 ml de solución contiene 354 mg de sodio.

Cada ml de solución contiene 3,54 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Amikacina está indicada en el tratamiento, a corto plazo, de las infecciones graves producidas por microorganismos sensibles (ver secciones 4.4 y 5.1) tales como:

- Sepsis (incluyendo sepsis neonatal).
- Infecciones graves del tracto respiratorio.
- Infecciones del sistema nervioso central (meningitis).
- Infecciones intra-abdominales, incluyendo peritonitis.
- Infecciones complicadas y recidivantes del tracto urinario, cuyo tratamiento no sea posible con otros antibióticos de menor toxicidad.
- Infecciones de la piel, huesos, tejidos blandos y articulaciones
- Infecciones en quemaduras.
- Infecciones post quirúrgicas (incluyendo cirugía post-vascular).

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Antes de iniciar el tratamiento con amikacina es aconsejable realizar un antibiograma. Si la gravedad del proceso lo requiere y el cuadro clínico permite sospechar una infección por microorganismos sensibles a amikacina, puede iniciarse la terapia con amikacina antes de conocer el resultado del antibiograma (ver sección 4.4.).

La dosis y pauta de administración se establecen según la gravedad de la infección, la sensibilidad de microorganismo responsable, la edad, el peso y el estado general del paciente. En pacientes con infecciones graves y en casos de insuficiencia renal es aconsejable la monitorización de los niveles plasmáticos de amikacina.

Debe establecerse el estado de la función renal determinando la concentración de creatinina sérica o el ritmo de aclaramiento de creatinina endógena. La determinación del nitrógeno de la urea sanguínea es menos fiable en este caso. Debe realizarse un seguimiento de la función renal durante el tratamiento.

Siempre que sea posible, deben determinarse las concentraciones de amikacina en suero, para asegurar niveles adecuados pero no excesivos. Se recomienda medir las concentraciones séricas mínimas y máximas intermitentemente durante el tratamiento. Deben evitarse concentraciones máximas (30-90 minutos después de la inyección) superiores a 35 mg/ml y concentraciones mínimas (justo antes de la siguiente dosis) superiores a 10 mg/ml. La dosis se ajustará como se indica.

Posología

Pacientes con función renal normal (aclaramiento creatinina ≥ 60 ml/min)

Los pacientes con función renal normal se les pueden administrar una dosis única diaria, siempre que el máximo de concentración no exceda de 35 mg/ml.

Adultos y adolescentes mayores de 12 años

La dosis intravenosa recomendada para adultos y adolescentes con una función renal normal (aclaramiento creatinina ≥ 60 ml/min) es de 15 mg/kg de peso corporal por día, que puede administrarse como una dosis diaria única o dividida en 2 dosis iguales, es decir, 7,5 mg/kg de peso corporal cada 12 horas.

La dosis diaria total no debe superar los 1,5 g.

En las endocarditis se recomienda que la dosificación sea de al menos dos veces al día, ya que no hay datos suficientes para apoyar la dosificación una vez al día.

Población pediátrica

Lactantes, y niños (de 4 semanas a 11 años)

La dosis intravenosa recomendada (infusión intravenosa lenta) en niños con función renal normal es de 15 a 20 mg/kg de peso corporal/día, que puede administrarse como 15 a 20 mg/kg de peso corporal, una vez al día; o como 7,5 mg/kg de peso corporal cada 12 horas. En pacientes con endocarditis, la dosis debe ser dos veces al día, ya que no hay datos suficientes que respalden la dosis una vez al día.

Neonatos (0 a 27 días)

La dosis de carga es de 10 mg/kg para seguir con dosis de 7,5 mg/kg cada 12 horas.

Prematuros

La dosis intravenosa recomendada es de 7,5 mg/kg cada 12 horas.

Volúmenes de infusión en pacientes con función renal normal:

Dosisificación mg por kg de peso corporal		Peso corporal										
		2.5kg	5kg	10kg	12.5kg	20kg	30kg	40kg	50kg	60kg	70kg	
Amikacina 5 mg / ml (100 ml = 500 mg)												
Amikacina en mg/kg	Peso	7.5	3.75	7.50	15.00	18.75	30.00	45.00	60.00	75.00	90.00	105.00
	ml	15	7.50	15.00	30.00	37.50	60.00	90.00	120.00	150.00	180.00	210.00

20	10.00	20.00	40.00	50.00	80.00	120.00	160.00	200.00	240.00	280.00
Peso corporal										
Amikacina 10 mg / ml (100 ml = 1000 mg)										
	2.5kg	5kg	10kg	12.5kg	20kg	30kg	40kg	50kg	60kg	70kg
Amikacina en mg/kg Peso										
7.5	1.88	3.75	7.50	9.38	15.00	22.50	30.00	37.50	45.00	52.50
15	3.75	7.50	15.00	18.75	30.00	45.00	60.00	75.00	90.00	105.00
20	5.00	10.00	20.00	25.00	40.00	60.00	80.00	100.00	120.00	140.00

Dosis diaria única

La administración en forma de dosis única diaria (15 mg/kg/día) por perfusión intravenosa durante 60 minutos es una pauta posológica alternativa en pacientes adultos no neutropénicos y pacientes inmunocompetentes con una función renal normal.

En pacientes con función renal normal reflejada por un aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min, se puede administrar una dosis única diaria intravenosa de 15 mg/kg/día en adultos, o 20 mg/kg/día en niños (de 4 semanas de edad o mayores) para el tratamiento de bacteriemia, sepsis, infecciones del tracto respiratorio, infecciones complicadas del tracto urinario, infecciones intra-abdominales y en casos de neutropenia febril. No se dispone de información suficiente acerca de la utilización de una dosis diaria única en pacientes con afectación de otros órganos o sistemas

Cuando amikacina está indicada para infecciones no complicadas del tracto urinario se puede administrar una dosis total diaria de 500 mg en dosis única o dividida en dos dosis (250 mg BID).

La duración del tratamiento es de 7-10 días. La dosis total diaria no debe sobrepasar 15 mg/kg/día. En infecciones difíciles y complicadas que requieran un tratamiento superior a 10 días, debe reconsiderarse el uso de este medicamento. En el caso de continuar, se recomienda controlar las funciones renal, auditiva y vestibular y los niveles séricos de amikacina.

Las infecciones no complicadas producidas por microorganismos sensibles a amikacina, deberán responder en 24-48 h. Si no se obtiene respuesta clínica definitiva en 3-5 días, se suspenderá la terapia y se revisará la sensibilidad del microorganismo al antibiótico. El fallo del tratamiento puede deberse a una resistencia del microorganismo o a la presencia de un foco séptico que precise drenaje quirúrgico.

Pacientes con alteración de la función renal (aclaramiento creatinina ≤ 60 ml/min)

En pacientes con insuficiencia renal que se refleja por un aclaramiento de creatinina < 60 ml/min, la administración total de amikacina en dosis única, no es recomendable ya que estos pacientes tendrán una exposición prolongada a concentraciones valle elevadas. (Ver ajuste de dosis con insuficiencia renal).

En pacientes con insuficiencia renal que reciben dosis diarias habituales divididas en dos o tres veces, siempre que sea posible, las concentraciones séricas de amikacina deben monitorizarse por procedimientos de análisis apropiados. Las dosis pueden ajustarse en pacientes con insuficiencia renal administrando dosis normales a intervalos prolongados o bien administrando dosis reducidas a intervalos fijos.

Ambas posibilidades están basadas en el aclaramiento de creatinina del paciente o en los valores séricos de creatinina, ya que en pacientes con disminución de la función renal se ha observado una correlación entre estos valores y la vida media de los aminoglucósidos. Estos esquemas de dosificación pueden utilizarse junto con cuidadosas observaciones clínicas y de laboratorio del paciente y deben ser modificadas cuando sea necesario, incluso cuando vaya a realizarse diálisis.

Dosis normal a intervalos prolongados de dosificación

Si no se dispone del aclaramiento renal de creatinina y el paciente está estable, el intervalo de dosificación en horas para una dosis única, (esto es, se dará a los pacientes con función renal normal en esquema BID, 7,5 mg/kg) puede ser calculada multiplicando el valor de la creatininemia por 9. Por ejemplo, si el valor de creatinina sérica es de 2 mg/100 ml, se le administraría una dosis única de 7,5 mg/kg cada 18 h.

Dosis reducida a intervalos fijos de dosificación

Cuando la función renal está alterada y es aconsejable administrar este medicamento a intervalos fijos, la dosis debe ser reducida. En estos pacientes deben determinarse las concentraciones séricas de amikacina para asegurar una administración exacta y evitar concentraciones excesivas. Si no se pueden realizar determinaciones séricas y el paciente está estable, los valores de creatinina sérica y aclaramiento de creatinina son los indicadores más fácilmente disponibles del grado de daño renal para utilizar como guía para la dosificación.

Para pacientes con insuficiencia renal crónica y valores conocidos de aclaramiento de creatinina, la dosis inicial de amikacina es de 7,5 mg/kg de peso corporal.

En el paciente anúrico, se administra una dosis inicial normal (7,5 mg/kg). Las dosis posteriores, administradas después de la hemodiálisis, serán del orden de 2,5 a 3,75 mg/kg.

Para determinar la dosis de mantenimiento cada 12 h, la dosis de base deberá reducirse en proporción con la reducción del aclaramiento de la creatinina:

Dosis de mantenimiento (cada 12 h):

$$\frac{\text{A.C. observado en ml/min}}{\text{A.C. normal en ml/min}} \times \text{dosis de carga (mg)}$$

A.C.= aclaramiento de creatinina

Una guía aproximada alternativa para determinar la dosis reducida a intervalos de 12 horas (para pacientes con valores séricos de creatinina en estado estacionario conocidos) es dividir la dosis recomendada habitual por el valor de la creatinina sérica del paciente.

En el caso de que se conozca el valor de la creatinina sérica del paciente, la manera de determinar las dosis es dividir la dosis normal (7,5 mg/kg) por el valor de la creatinina. Estas dosificaciones no se consideran de estricto cumplimiento, pero son recomendadas cuando no es posible determinar los niveles séricos de amikacina.

Pacientes sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal

La hemodiálisis depura fácilmente la sangre de amikacina, más del 90% de la dosis se elimina en 4 horas.

Los pacientes sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal reciben la mitad de la dosis normal al final del procedimiento de diálisis.

La monitorización de los niveles séricos es esencial.

Otras poblaciones de riesgo

Pacientes de edad avanzada

Pueden necesitar dosis de mantenimiento menores que en los jóvenes, para obtener concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Pacientes obesos

La amikacina difunde de forma deficiente en el tejido adiposo. Para los pacientes obesos, se recomienda calcular la dosis en función del peso ajustado.

Fórmula para calcular el peso que debe considerarse para determinar la dosis en pacientes obesos (P1):

$$P1 = PI + (PA - PI) \times 0,4$$

PI = peso ideal

PA = peso actual

No debe superarse la dosis máxima de 1,5 g al día.

Pacientes con ascitis

Deben administrarse dosis más altas para obtener concentraciones séricas adecuadas, dada la distribución relativamente mayor en el compartimento del líquido extracelular.

Pacientes con quemaduras y pacientes con infecciones graves

Pueden necesitar una administración mayor o intervalos de cuatro a seis horas debido a que en estos casos la vida media del fármaco es menor.

Forma de administración

Vía intravenosa. Administración por perfusión intravenosa durante un periodo de 30-60 minutos. Los lactantes deben recibir una perfusión de 1 a 2 horas.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Está contraindicada en pacientes con historia de hipersensibilidad y reacciones graves a la amikacina o a otros aminoglucósidos.
-

No debe administrarse simultáneamente con productos neuro o nefrotóxicos ni con potentes diuréticos

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Amikacina se administrará únicamente cuando no exista otra alternativa terapéutica y se pueda realizar monitorización en pacientes con:

- alteración de la función renal,
- daños auditivos o vestibulares
- -trastornos neuromusculares (por ejemplo, miastenia grave, parkinson).
- los que hayan sido tratados con otro medicamento aminoglucósido inmediatamente antes de la amikacina.
- en tratamientos prolongados o cuando se emplean dosis superiores a las recomendadas, por haber sido comunicados trastornos del octavo par craneal y de la función renal.

Con el fin de prevenir potenciales efectos tóxicos en determinados pacientes, deben monitorizarse los niveles plasmáticos de amikacina. La aparición de signos de nefro u ototoxicidad determinará un reajuste de la dosificación o de la suspensión del tratamiento según los casos.

Neuro/Ototoxicidad

La neurotoxicidad, se manifiesta como ototoxicidad auditiva bilateral y/o vestibular. El riesgo de ototoxicidad inducida por aminoglucósidos es mayor en pacientes con insuficiencia renal, o en aquellos cuya terapia se prolonga más de 5-7 días de tratamiento, incluso en pacientes sanos.

En primer lugar suele producirse pérdida de audición en las frecuencias altas, detectable únicamente por audiometría. Puede aparecer vértigo y pérdida de equilibrio, pudiendo ser indicio de lesión vestibular. Otras manifestaciones de neurotoxicidad pueden incluir entumecimiento, hormigueo en la piel, espasmos musculares y convulsiones. El riesgo de ototoxicidad por aminoglucósidos está en relación con el grado de exposición tanto con las concentraciones plasmáticas pico como valle. Los pacientes que desarrollan lesiones cocleares o vestibulares pueden no manifestar síntomas durante el tratamiento que advierta de la toxicidad del VIII par craneal, pudiendo producirse pérdida auditiva bilateral total o parcial irreversible, una vez finalizado el mismo. La ototoxicidad debida a aminoglucósidos es, generalmente, irreversible. Ver sección 4.8

Existe un mayor riesgo de ototoxicidad en pacientes con mutaciones del ADN mitocondrial (en particular la sustitución de A por G en el nucleótido 1555 en el gen del ARNr 12S), incluso si los niveles séricos de aminoglucósidos están dentro del intervalo recomendado durante el tratamiento. En estos pacientes se deben considerar opciones de tratamiento alternativas. En pacientes con antecedentes familiares de mutaciones relevantes o sordera inducida por aminoglucósidos, deben considerarse tratamientos alternativos o pruebas genéticas antes de la administración.

En pacientes con antecedentes familiares de mutaciones relevantes o sordera inducida por aminoglucósidos, deben considerarse tratamientos alternativos o pruebas genéticas antes de la administración.

La ototoxicidad debida a aminoglucósidos es, generalmente, irreversible.

Toxicidad neuromuscular

Se han notificado casos de bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria tras la inyección parenteral, la instilación tópica (como en la irrigación ortopédica y abdominal o en el tratamiento local del empiema) y tras el uso oral de aminoglucósidos.

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de parálisis respiratoria si se administran aminoglucósidos por cualquier vía, especialmente en pacientes que reciben simultáneamente medicamentos que ejercen bloqueos neuromusculares. Ver sección 4.5.

Si se produce bloqueo neuromuscular, las sales de calcio pueden revertir la parálisis respiratoria, pero puede ser necesaria la asistencia respiratoria mecánica. Se ha demostrado bloqueo neuromuscular y parálisis muscular en animales de laboratorio a los que se administraron dosis elevadas de amikacina.

Toxicidad Renal

Los aminoglucósidos son potencialmente nefrotóxicos. La toxicidad renal es independiente de la concentración máxima obtenida en plasma (C_{max}). Los efectos tóxicos de los aminoglucósidos, incluida la amikacina, son más frecuentes en pacientes con insuficiencia renal, si se administran dosis superiores a las recomendadas, y si se excede la duración recomendada del tratamiento.

Los pacientes deben estar bien hidratados durante el tratamiento y la función renal debe ser evaluada por los métodos habituales antes de iniciar la terapia y diariamente durante el curso del tratamiento. Versección 4.2.

Las dosis diarias deben reducirse y/o el intervalo entre las dosis debe de 6 a 16 ampliarse en el caso de signos de disfunción renal tales como: cilindruria, presencia de leucocitos o glóbulos rojos, albuminuria, reducción del aclaramiento de creatinina, hipodensidad, hiperazolemia, elevación BUN (nitrógeno ureico), elevación de la creatinina sérica y oliguria. El tratamiento debe suspenderse si aumenta la azotemia o si el volumen de orina disminuye gradualmente.

Monitorización del Paciente

Debe monitorizarse cuidadosamente la función del VIII par craneal, así como la función renal, especialmente en pacientes con insuficiencia renal conocida o sospechada, así como en aquellos pacientes con función renal inicialmente normal pero que desarrollen signos de insuficiencia renal durante el tratamiento. Las concentraciones séricas deben controlarse siempre que sea posible para asegurar niveles adecuados y evitar los niveles potencialmente tóxicos. Deben realizarse análisis de orina para detectar incrementos en la excreción de proteínas, la presencia de células o cilindros y la disminución de su densidad. Periódicamente deben determinarse el nitrógeno ureico (BUN) y la creatinina sérica o el aclaramiento de creatinina. Siempre que sea posible, deben obtenerse audiometrías en serie, en pacientes con edad suficiente para poder colaborar en las pruebas, particularmente en los de alto riesgo. La aparición de evidencias de ototoxicidad (mareo, vértigo, tinnitus, zumbidos en los oídos y pérdida de audición) o de nefrotoxicidad requiere un ajuste de la dosis o la suspensión del tratamiento, según los casos. Ver sección 4.8

Los aminoglucósidos administrados localmente como parte de un procedimiento quirúrgico se absorben de forma rápida y casi por completo (con la excepción de la vejiga urinaria). En asociación con la irrigación del campo quirúrgico usando preparaciones de aminoglucósidos (independientemente del grado), se ha notificado desarrollo de sordera irreversible, insuficiencia renal y muerte debido al bloqueo neuromuscular.

El riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad, inducida por amikacina es mayor en pacientes con función renal alterada y en aquellos que reciben la dosis terapéutica durante un período de tiempo prolongado, así como terapias concomitantes con otros agentes ototóxicos o nefrotóxicos. Otros factores que pueden aumentar el riesgo de toxicidad son la edad avanzada y la deshidratación.

Debido a las elevadas concentraciones de amikacina en la orina y en el aparato excretor, los pacientes deben estar bien hidratados para evitar o minimizar la irritación química de los túbulos renales. Se debe usar con precaución en pacientes con alteraciones musculares graves tales como miastenia gravis o Parkinson ya que puede agravarse la debilidad muscular y por su efecto curarizante.

Se aconseja no emplear la dosis única diaria en pacientes inmunocomprometidos, insuficiencia renal y embarazo.

La duración no debe exceder de un período de 10 días. Únicamente en casos especiales, el tratamiento puede prolongarse.

Este medicamento contiene sodio, ver más adelante. Por ello, debe tenerse en cuenta cuando se administra a pacientes con insuficiencia renal, fallo cardíaco congestivo u otras patologías que produzcan retención de fluido.

En caso de intervención quirúrgica, se debe informar al anestesista de la administración de este medicamento.

No se ha establecido la seguridad en tratamientos prolongados más allá de 14 días.

El tratamiento con amikacina debe interrumpirse si aparecen acúfenos o pérdida de audición subjetiva o si los audiogramas de seguimiento muestran una pérdida significativa de la respuesta de alta frecuencia.

Los aminoglucósidos no están indicados en episodios iniciales no complicados de infecciones del tracto urinario, a menos que los microorganismos causantes no sean sensibles a antibióticos de menor toxicidad potencial. Se recomienda la prescripción de una dosis reducida de amikacina cuando esté indicada para el tratamiento de infecciones del tracto urinario no complicadas (*ver sección 4.2*).

Deben realizarse estudios bacteriológicos para identificar los microorganismos causantes y su sensibilidad a amikacina. Amikacina puede considerarse como terapia inicial en caso de sospecha de infecciones por gram negativos pudiendo iniciarse el tratamiento antes de obtener los resultados de las pruebas de sensibilidad.

Al igual que con otros antibióticos, el uso de amikacina puede dar lugar a un crecimiento excesivo de organismos no susceptibles. Si esto ocurre, se debe instituir una terapia apropiada

Amikacina es eficaz en infecciones producidas por cepas de microorganismos Gram-negativos resistentes a gentamicina y/o tobramicina, en particular *Proteus rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens* y *Pseudomonas aeruginosa*. La decisión de continuar el tratamiento debe establecerse según los resultados de las pruebas de sensibilidad, la gravedad de la infección, la respuesta del paciente y las consideraciones indicadas en la sección 4.4.

Amikacina también es eficaz en infecciones estafilocócicas y puede considerarse, en ciertas condiciones, como tratamiento inicial en infecciones estafilocócicas conocidas o sospechadas como es el caso de infecciones graves que pueden ser causadas por bacterias Gram-negativas o por estafilococos, infecciones debidas a cepas sensibles de estafilococos en pacientes alérgicos a otros antibióticos y en infecciones mixtas estafilocócicas/ Gram-negativos.

En determinadas infecciones graves como sepsis neonatal, puede estar indicado el tratamiento concomitante con un antibiótico del tipo penicilina debido a la posibilidad de infecciones debidas a microorganismos Gram-positivos, como estreptococos.

Población pediátrica

Los aminoglucósidos deben usarse con precaución en prematuros y recién nacidos debido a la inmadurez renal de estos pacientes y la prolongación resultante de la vida media en suero de estas sustancias activas.

*Advertencia sobre excipientes*Este medicamento contiene 354 mg de sodio por botella de 100 ml equivalente a 17,7 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Son posibles las siguientes interacciones medicamentosas:

- No se recomiendan las mezclas extemporáneas de amikacina pues hay riesgo de precipitación.
- Con otros aminoglucósidos o capreomicina, puede aumentar el riesgo de ototoxicidad, nefrotoxicidad y de bloqueo neuromuscular.
- Con amfotericina, vancomicina, agentes inmunosupresores, agentes citotóxicos (ciclosporina o cisplatino), cefalosporinas (cefalotina) o diuréticos potentes (ácido etacrínico y furosemida) se incrementa la ototoxicidad y/o nefrotoxicidad.
- Los anestésicos hidrocarburos halogenados por inhalación, transfusiones masivas de sangre citratada y bloqueantes neuromusculares (pancuronio y tubocurarina), pueden potenciar el bloqueo neuromuscular.
- Los antihistamínicos, buclizina, ciclizina, loxapina, meclozina, fenotiazinas, tioxantenos o trimetobenzamida, pueden enmascarar los síntomas de ototoxicidad de los aminoglucósidos.
- Los fármacos antimasténicos pierden eficacia con medicamentos con acción bloqueante muscular.
- Con indometacina puede disminuirse la eliminación renal del antibiótico con riesgo de toxicidad (por una posible reducción de su aclaramiento renal).
- Si hay absorción sistémica de malation, pueden interaccionar dando lugar a depresión respiratoria.
- Con antibióticos polipeptídicos (colistina, polimixina) puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad y/o de bloqueo neuromuscular que puede dar lugar a depresión o parálisis respiratoria (apnea).
- Los analgésicos opiáceos pueden aumentar los efectos depresores respiratorios a nivel central.
- Con antibióticos b-lactámicos (penicilina) se puede originar una inactivación mutua significativa.
- Con sales de magnesio se puede incrementar el efecto bloqueante neuromuscular.

Interacciones con pruebas de laboratorio

Este fármaco puede producir incrementos en los siguientes valores fisiológicos analíticos, debido a su toxicidad intrínseca: nitrógeno uréico, transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, creatinina y lactato deshidrogenasa.

Este fármaco puede producir descensos en los siguientes valores fisiológicos analíticos, debido a su toxicidad intrínseca: sodio, potasio, magnesio y calcio.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los aminoglucósidos pueden producir daño fetal cuando se administran a mujeres embarazadas. Atravesan la barrera placentaria y se tienen datos de sordera congénita bilateral irreversible, en niños cuyas madres han sido tratadas con estreptomicina durante el embarazo. Aunque no se han comunicado efectos

colaterales graves en fetos o recién nacidos de madres tratadas con otros aminoglucósidos, existe un riesgo potencial.

No se han realizado estudios bien controlados en mujeres embarazadas, pero la experiencia no incluye evidencia alguna positiva de efectos secundarios en el feto.

Sin embargo, y debido a la posibilidad de la aparición de efectos fetotóxicos, la relación beneficio-riesgo en embarazadas debe estudiarse cuidadosamente cuando se requiera administrar amikacina a pacientes con infecciones que comprometan la vida en las que no se pueda utilizar un tratamiento alternativo o cuando otros tratamientos hayan fracasado.

Si el medicamento se utiliza durante el embarazo o la paciente queda embarazada durante el tratamiento, debe informársele de los posibles riesgos.

Lactancia

No se tienen datos sobre la excreción por la leche materna. Como regla general se recomienda que las mujeres en tratamiento con amikacina suspendan la lactancia, debido a las posibles reacciones adversas sobre el lactante. Se valorará el posible beneficio respecto al riesgo en su administración durante la lactancia.

Fertilidad

En los estudios de toxicidad reproductiva realizados en animales (ratones y ratas) no se han notificado efectos en la fertilidad o toxicidad fetal. Ver sección 5.3

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existe evidencia de efectos sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria. Sin embargo, dicha capacidad puede verse alterada si aparecen reacciones adversas como mareo, vértigo y letargia.

4.8. Reacciones adversas

Todos los aminoglucósidos pueden inducir ototoxicidad, toxicidad renal y bloqueo neuromuscular. Estas toxicidades ocurren con mayor frecuencia en pacientes con insuficiencia renal, en pacientes tratados con otros fármacos ototóxicos o nefrotóxicos, y en pacientes tratados durante períodos más largos y/o con dosis superiores a las recomendadas. Ver sección 4.4.

Los efectos tóxicos sobre el VIII par craneal pueden provocar pérdida de audición, pérdida de equilibrio o ambas. La amikacina afecta principalmente a la función auditiva. El daño coclear incluye sordera de alta frecuencia y suele producirse antes de que pueda detectarse una pérdida auditiva clínica mediante pruebas audiométricas (véase la sección 4.4).

A continuación se incluyen las reacciones adversas clasificadas según el sistema de clasificación de órganos y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes	(\geq 1/10)
Frecuentes	(\geq 1/100 a < 1/10)
Poco frecuentes	(\geq 1/1.000 a < 1/100)
Raras	(\geq 1/10.000 a < 1/1.000)

Muy raras	(< 1/10.000)
Frecuencia no conocida	(no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecções e infestaciones	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Superinfección o colonización con bacterias resistentes o levaduras
Trastornos del sistema inmune	Frecuencia no conocida	Reacciones anafilácticas (reacciones anafilácticas, shock anafiláctico, reacción anafilactoide), hipersensibilidad,
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Hipomagnesemia
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) Frecuencia no conocida Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Lesión en los túbulos renales Insuficiencia renal aguda, nefropatía tóxica, células en la orina. Oliguria, creatinina en sangre aumentada, albuminuria, azotemia, glóbulos rojos en orina, leucocitos en orina.
Trastornos del oído y del laberinto	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) Frecuencia no conocida	Tinnitus y pérdida de audición Sordera, sordera neurosensorial
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) Frecuencia no conocida	Mareo, vertigo, cefalea, temblores, Dolor de cabeza, parestesia, temblor, trastorno del equilibrio Parálisis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Rash Prurito, urticaria
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Náuseas, vómitos

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Parestesia, artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Fiebre por medicamentos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Eosinofilia, anemia
Trastornos cardíacos	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Hipotensión; hipomagnesemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras ($< 1/10.000$) Frecuencia no conocida	Parálisis respiratoria Apnea, broncoespasmo

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Los síntomas más característicos de la sobredosis de aminoglucósidos son la aparición de sordera y/o alteraciones del equilibrio, insuficiencia renal y parálisis respiratoria.

Tratamiento de emergencia y antídotos

En caso de presentarse una reacción tóxica por hiperdosificación o acumulación, a tener en cuenta especialmente en pacientes con insuficiencia renal grave, la diálisis peritoneal o hemodiálisis pueden favorecer la eliminación del antibiótico. No se recomienda el empleo de diuréticos, especialmente del tipo de la furosemida, ya que podría agravar el proceso de insuficiencia renal.

En neonatos puede considerarse la posibilidad de transfusión exsanguínea.

Si se produjese una reacción de hipersensibilidad se suspenderá su administración, aplicándose al paciente el tratamiento específico adecuado a la naturaleza e intensidad de la misma (antihistamínicos, corticosteroides, adrenalina...).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Aminoglucósidos antibacterianos: otros aminoglucosidos

Código ATC: J01GB06

Amikacina es un antibiótico semisintético derivado de la kanamicina que pertenece al grupo de los aminoglucósidos. Al igual que el resto de los aminoglucósidos, actúa en la medida que es transportada de forma activa a través de la membrana bacteriana, allí se une irreversiblemente a una o más proteínas receptoras específicas de la subunidad 30S de los ribosomas bacterianos produciendo un complejo de iniciación de carácter no funcional, de forma que interfiere con el complejo de iniciación entre el ARNm (mensajero) y la subunidad 30S. Ello da lugar a la producción de proteínas no funcionales, los polirribosomas se separan y no son capaces de sintetizar proteínas. Esto da lugar a un transporte acelerado de aminoglucósidos, con lo que aumenta la ruptura de la membrana citoplasmática y con ello se produce la muerte celular.

Mecanismos de resistencia

La resistencia a la amikacina puede surgir de los siguientes mecanismos:

- Inactivación enzimática:
La modificación enzimática de las moléculas de aminoglucósidos es el mecanismo de resistencia más frecuente. Este está mediado por acetiltransferasas, fosfotransferasas o nucleotidiltransferasas, que están codificadas principalmente por plásmidos. Se ha demostrado que la amikacina es efectiva contra una gran proporción de cepas resistentes a aminoglucósidos debido a su capacidad de resistir la degradación por enzimas inactivadoras de aminoglucósidos.
- Penetración reducida y flujo de salida activo:
Estos mecanismos de resistencia se observan en *Pseudomonas aeruginosa*. Datos recientes indican la aparición de mecanismos de resistencia similares en *Acinetobacter spp.*
- Alteración de la estructura objetivo:
las modificaciones dentro de los ribosomas solo se observan ocasionalmente como causa de resistencia.

Existe una resistencia cruzada parcial entre la amikacina y otros antibióticos aminoglucósidos.

Eficacia y seguridad Clínica

Puntos de corte

Los criterios interpretativos de la CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad para Amikacina han sido establecidos por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) y se enumeran en el siguiente enlace:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Espectro de actividad de amikacina

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas, por lo que es aconsejable disponer de la información local sobre resistencias, sobretodo cuando se traten infecciones graves. Según sea necesario, se debe buscar el asesoramiento de expertos, cuando la prevalencia de resistencia local sea tal que haga cuestionable la utilidad del agente en, al menos, algunos tipos de infecciones

Especies normalmente sensibles
Microorganismos Aerobios Gram-positivos:
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
Microorganismos Aerobios Gram-negativos:
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella aerogenes</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</i> spp.
Especies para las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema
Microorganismos Aerobios Gram-positivos:
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Microorganismos Aerobios Gram-negativos:
<i>Acinetobacter baumannii</i>
Organismos con resistencia intrínseca
Microorganismos Aerobios Gram-positivos:
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
Microorganismos Aerobios Gram-negativos:
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobios
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Otros microorganismos
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

¹ La tasa de resistencia de los aislamientos de grupos especiales de pacientes, p.ej., pacientes con fibrosis quística es ≥ 10%.

Otra información:

Los aminoglucósidos son adecuados para ser administrados en combinación con otros antibióticos contra cocos grampositivos

Prueba de sensibilidad de disco: Los métodos cuantitativos que requieren la medición de los diámetros de zona proporcionan la estimación más precisa de la sensibilidad de un antibiótico. Se recomienda el procedimiento de determinación en disco para evaluar la sensibilidad a amikacina. La interpretación de los resultados se basa en la correlación de los diámetros obtenidos en el disco con los valores de CMI para la amikacina. Cuando el microorganismo se valora por el método de sensibilidad de disco, un disco de amikacina de 30 µg debe dar lugar a una zona \geq 17 mm para indicar sensibilidad. La presencia de zonas de tamaño \leq 14 mm indican resistencia. Zonas de 15 a 16 mm indican sensibilidad intermedia (en este caso el tratamiento únicamente será eficaz si la infección se halla restringida a tejidos o fluidos donde se alcancen niveles de antibiótico elevados).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

En pacientes adultos tras una perfusión intravenosa de 7,5 mg/kg durante 30-60 min cada 8 o 12 h producen concentraciones plasmáticas pico del orden de 15-30 mg/l que corresponden en la mayoría de los casos a niveles valle menores a 5 mg/l.

Absorción

Amikacina se absorbe rápidamente tras la administración intramuscular, alcanzando la concentración máxima en sangre al cabo de una hora.

Distribución

Se han detectado concentraciones pico superiores y concentraciones valle menores, cuando amikacina se administra en forma de dosis única diaria.

Las dosis usuales producen concentraciones terapéuticas en diversos líquidos del organismo que fundamentan su utilización en las indicaciones que se señalan.

Dosis únicas de 500 mg (7,5 mg/kg) administradas a adultos normales en perfusión durante un período de 30 minutos, lograron concentraciones séricas máximas de 38 mg/ml al finalizar la perfusión y niveles de 24 mg/ml, 18 mg/ml y 0,75 mg/ml a los 30 minutos, 1 h y 10 h después de la misma, respectivamente. El 84% de la dosis administrada se excretó en orina a las 9 h y aproximadamente el 94% dentro de las 24 horas. Perfusiones repetidas de 7,5 mg/kg cada 12 h en adultos normales fueron bien toleradas y sin acumulación.

Estudios farmacocinéticos en individuos adultos normales indican que la vida media sérica es ligeramente superior a 2 h, con un volumen de distribución total aparente de 24 litros (28% del peso corporal).

Por técnica de ultrafiltración, la unión a proteínas séricas es de 0 a 11 %, El aclaramiento sérico medio está alrededor de 100 ml/minuto y el aclaramiento renal es 94 ml/minuto, en sujetos con función renal normal.

Tras la administración a la dosis recomendada, se encuentran niveles terapéuticos en hueso, corazón, vesícula biliar y tejido pulmonar, además de concentraciones significativas en orina, bilis, esputo, secreciones bronquiales y fluidos intersticial, pleural y sinovial.

Los niveles en líquido cefalorraquídeo en niños normales son aproximadamente del 10% al 20% de las concentraciones séricas y pueden alcanzar el 50% en caso de meninges inflamadas. Se ha demostrado que amikacina atraviesa la barrera placentaria y que alcanza concentraciones significativas en líquido

amniótico. La concentración sérica máxima fetal es aproximadamente un 16% de la concentración sérica máxima maternal. Las vidas medias séricas maternal y fetal son aproximadamente 2 y 3,7 h, respectivamente.

Eliminación

Con función renal normal, se excreta inalterada en la orina aproximadamente un 91,9% de una dosis intramuscular en las primeras 8 h y el 98,2% a las 24 h. Las concentraciones medias en orina a las 6 h son de 563 mg/ml tras una dosis de 250 mg, 697 mg/ml tras una dosis de 375 mg y 832 mg/ml tras una dosis de 500 mg.

Amikacina se excreta principalmente por filtración glomerular. Pacientes con alteraciones de la función renal o presión de filtración glomerular disminuida excretan la droga mucho más lentamente (prolongación de la vida media sérica).

El aclaramiento de amikacina es proporcional al aclaramiento de creatinina, pero existe una considerable variabilidad interindividual. Pacientes de edad avanzada excretan más lentamente que los adultos. Los niños tienen una vida media más corta y un aclaramiento mayor que los adultos. Por tanto, se debe vigilar cuidadosamente la función renal y ajustar la dosis de acuerdo con ésta (ver posología y forma de administración).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad aguda realizados en ratas y ratones se alcanzaron valores de DL50 de 300-560mg/kg (vía intravenosa).

Los órganos del aparato vestibular y los órganos cocleares así como los túbulos renales son órganos diana en la toxicidad de amikacina también en cobayas y monos.

Los resultados de los estudios de toxicidad animal están de acuerdo con el bajo índice terapéutico de los antibióticos aminoglucósidos observados en su utilización clínica. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico y no se ha estudiado la mutagenicidad.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio

Hidróxido de sodio (ajuste de pH)

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Amikacina es una formulación lista para usar y no debe mezclarse con ningún otro medicamento, sino que debe administrarse por separado, de acuerdo con la dosis recomendada y el método de administración.

En ningún caso se pueden mezclar aminoglucósidos en una solución de perfusión con antibióticos betalactámicos (por ejemplo: penicilinas, cefalosporinas), ya que esto puede causar la inactivación fisicoquímica de ambos.

La inactivación resultante de mezclar aminoglucósidos y antibióticos betalactámicos también puede persistir cuando se toman muestras para medir los niveles séricos de antibióticos y, como consecuencia, dar lugar a una subestimación considerable con errores de dosificación y riesgos de toxicidad. Las muestras deben manejarse rápidamente y colocarse en hielo o se debe agregar beta-lactamasa.

Se conocen incompatibilidades químicas para anfotericina, clorotiazidas, eritromicina, heparina, nitrofurantoína, novobiocina, fenitoína, sulfadiazina, tiopentona, clortetraciclina, vitamina B y vitamina C. La amikacina no debe mezclarse previamente con estos medicamentos.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en el embalaje original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Se presenta en envases conteniendo 1 y 20 botellas de plástico (Ecoflac®) de 100 ml acondicionadas en una caja de cartón.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Administración

Este medicamento es para un solo uso. Desechar cualquier contenido remanente no utilizado tras finalizar la perfusión.

Este medicamento es una solución lista para usar y por lo tanto, no debe ser diluida antes de su administración. Sin embargo, la solución contenida en envase Ecoflac® plus puede ser perfundida en la misma línea intravenosa de manera simultánea con fluidos isotónicos, por ejemplo cloruro de sodio al 0,9% o glucosa al 5%.

Sólo debe usarse la solución si el cierre del envase no está dañado y la solución es clara.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

B. Braun Medical, S.A.
Carretera de Terrassa, 121
08191 Rubí(Barcelona)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

63.879

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: mayo 2001

Fecha de renovación de la autorización: mayo 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2025

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.