

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amikacina Kabi 5 mg/ml solución para perfusión

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Cada frasco de 50 ml de solución contiene 250 mg de amikacina.

Cada frasco de 100 ml de solución contiene 500 mg de amikacina.

Cada frasco de 200 ml de solución contiene 1000 mg de amikacina.

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada ml de solución contiene 3,54 mg de sodio (equivalente a 0,154 mmol de sodio).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución acuosa transparente e incolora.

pH: 3,5 – 5,5

Osmolalidad: 270 – 330 mOsm/kg agua.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Amikacina Kabi está indicada en el tratamiento de infecciones graves en pacientes adultos y pediátricos (incluidos neonatos) cuando otros agentes antimicrobianos no son apropiados (ver sección 5.1).

- Infecciones nosocomiales del tracto respiratorio inferior, incluida la neumonía adquirida en el hospital (NAH) y la neumonía asociada a ventilación (NAV)
- Infecciones complicadas y recurrentes del tracto urinario, incluida la pielonefritis
- Infecciones intraabdominales complicadas, incluida la peritonitis
- Infecciones bacterianas agudas de la piel y de sus estructuras, incluidas las infecciones por quemaduras
- Endocarditis bacteriana (solo en combinación con otros antibióticos).

Tratamiento de pacientes con bacteriemia que se produce en asociación con, o se sospecha que está asociada con, cualquiera de las infecciones mencionadas anteriormente.

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

## 4.2. Posología y forma de administración

### Posología

Amikacina Kabi se usa en combinación con otros antibióticos apropiados para cubrir el espectro bacteriano detectado en la infección correspondiente.

Tanto la dosis como el uso de amikacina dependerán del tipo de infección y del estado del paciente. Se deberán tomar en consideración las recomendaciones locales oficiales.

#### *Pacientes con función renal normal*

##### Adultos y adolescentes > 12 años (con un peso corporal mayor de 33 kg):

La dosis intravenosa recomendada para adultos y adolescentes con función renal normal (aclaramiento de creatinina  $\geq 50$  ml/min) es de 15 mg/kg/día, administrada en forma de dosis única diaria o repartida en 2 dosis iguales, es decir, 7,5 mg/kg cada 12 h.

La dosis total diaria no debe sobrepasar 1,5 g. En pacientes con endocarditis o neutropenia febril la dosis deberá administrarse dos veces al día, ya que no se dispone de datos suficientes que respalden una dosis única diaria.

##### Bebés, lactantes y niños (de 4 semanas y 11 años):

La dosis intravenosa (perfusión intravenosa lenta) recomendada para niños con función renal normal es de 15-20 mg/kg de peso corporal/día, la cual debe ser administrada como 15-20 mg/kg de peso corporal una vez al día; o como 7,5 mg/kg de peso corporal/ cada 12 h.

La dosis total diaria no debe sobrepasar 1,5 g. En pacientes con endocarditis o neutropenia febril la dosis deberá administrarse dos veces al día, ya que no se dispone de datos suficientes que respalden una dosis diaria única.

##### Neonatos (de 0 a 27 meses):

La dosis de carga inicial es de 10 mg/kg de peso corporal seguida de una de 7,5 mg/kg de peso corporal cada 12 horas (ver sección 4.4 y 5.2).

##### Prematuros:

La dosis recomendada en prematuros es de 7,5 mg/kg de peso corporal cada 12 horas (ver sección 4.4 y 5.2).

Los volúmenes de perfusión en pacientes con función renal normal son:

Amikacina 5 mg/ml		Peso corporal												
		2,5 kg	5 kg	10 kg	12,5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg
Amikacina en mg/kg de peso corporal														
7,5	3,75 ml	7,50 ml	15,00 ml	18,75 ml	30,00 ml	45,00 ml	60,00 ml	75,00 ml	90,00 ml	105,00 ml	120,00 ml	135,00 ml	150,00 ml	
10	5,00 ml	10,00 ml	20,00 ml	25,00 ml	40,00 ml	60,00 ml	80,00 ml	100,00 ml	120,00 ml	140,00 ml	160,00 ml	180,00 ml	200,00 ml	
15	7,50 ml	15,00 ml	30,00 ml	37,50 ml	60,00 ml	90,00 ml	120,00 ml	150,00 ml	180,00 ml	210,00 ml	240,00 ml	270,00 ml	300,00 ml	
20	10,00	20,00	40,00	50,00	80,00	120,00	160,00	200,00	240,00	280,00	320,00	360,00	400,00	

	ml														

La exactitud de la dosificación se mejora si Amikacina 5 mg/ml solución para perfusión se administra con una bomba de perfusión.

### Dosis máxima diaria

La dosis diaria de amikacina depende del peso corporal y, por ello, la dosis máxima debe basarse igualmente en el peso corporal a menos que se justifique lo contrario. En infecciones potencialmente mortales y/o infecciones causadas por *Pseudomonas*, *Acinetobacter* o *Enterobacteriales*, la dosis puede aumentarse a 1,5 g por día, pero no debe administrarse durante un período superior a 10 días y realizarse siempre bajo una monitorización constante. No se debe exceder una dosis máxima total de 15 g en adultos; otro tratamiento con aminoglucósidos administrado previamente debe incluirse en este cálculo.

Debido al requerimiento de ajuste de dosis, no se recomienda la dosificación diaria de amikacina para pacientes con neutropenia febril, insuficiencia renal.

### Duración del tratamiento

La duración total del tratamiento debe limitarse entre 7 y 10 días, dependiendo de la gravedad de la infección. En infecciones graves y complicadas, donde el tratamiento con amikacina supera los 10 días, debe reconsiderarse el uso de este medicamento, ya que la continuación del tratamiento requiere la monitorización de los niveles séricos de amikacina y de las funciones renales, auditivas y vestibulares.

Los pacientes con infecciones causadas por microorganismos sensibles a amikacina deben responder al tratamiento dentro de las 24 a 48 horas de haber comenzado con el régimen de dosis recomendado. Cuando no se observa respuesta clínica dentro de los tres a cinco días tras el comienzo del tratamiento, se debe reconsiderar una terapia alternativa.

### Recomendaciones de monitorización

La evaluación de la función renal debe realizarse al comienzo de la terapia y reevaluarse a intervalos regulares durante el tratamiento.

Se recomienda la monitorización de las concentraciones plasmáticas de amikacina en todos los pacientes, y especialmente en los de edad avanzada, los recién nacidos, los pacientes obesos y aquellos con insuficiencia renal o fibrosis quística.

Las concentraciones séricas de amikacina se deben controlar el segundo o tercer día después del inicio del tratamiento y luego dos veces por semana y después de un cambio de dosis (ver sección 4.4). Se toman muestras de sangre al final de un intervalo de dosificación (nivel mínimo) y 30-90 minutos después del final de la perfusión (nivel máximo). En caso de dosis diarias múltiples, los niveles máximos no deben exceder de 30 a 35 microgramos ( $\mu\text{g}$ )/ml. El nivel mínimo debe ser inferior a 10 microgramos ( $\mu\text{g}$ )/ml. Para regímenes de una dosis diaria, se deben considerar las recomendaciones locales sobre la monitorización de la concentración sérica.

### Pacientes con insuficiencia renal

La función renal debe ser controlada en todos los pacientes que estén recibiendo amikacina y es obligatoria en aquellos con insuficiencia renal.

*Nota:* no se recomienda la administración de amikacina una vez al día en pacientes con trastornos de la función renal (aclaramiento de creatinina <50 ml/min).

En casos de insuficiencia renal con una tasa de filtración glomerular de menos de 70 ml/min, se recomienda una reducción de la dosis o intervalos de dosis más largos, ya que puede esperarse una acumulación de amikacina. Para pacientes con insuficiencia renal, la dosis de carga de amikacina es de 7,5 mg/kg de peso corporal. El intervalo de dosis para pacientes individuales se calcula en razón de 9 veces el nivel de creatinina sérica. Si, por ejemplo, la concentración de creatinina es de 2 mg/100 ml, la dosis individual recomendada (7,5 mg/kg de peso corporal) debe administrarse cada  $2 \times 9 = 18$  horas.

Para pacientes con insuficiencia renal crónica y aclaramiento de creatinina conocido, la dosis de mantenimiento administrada a intervalos de 12 horas se calcula con la fórmula:  
(aclaramiento de creatinina del paciente en ml/minuto ÷ aclaramiento de creatinina normal en ml/minuto) x amikacina 7,5 mg/kg de peso corporal.

Los valores presentados en la siguiente tabla pueden tomarse como guía:

Aclaramiento de creatinina [ml/min]	Dosis diaria de amikacina [mg/kg/día]	Dosis de amikacina cada 12 horas en pacientes de 70 kg [mg]
70 – 80	7,6 – 8	266 – 280
60 – 69	6,4 – 7,6	224 – 266
50 – 59	5,4 – 6,4	186 – 224
40 – 49	4,2 – 5,4	147 – 186
30 – 39	3,2 – 4,2	112 – 147
20 – 29	2,1 – 3,1	77 – 112
15 – 19	1,6 – 2,0	56 – 77

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

#### Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada la función renal puede verse afectada.

Debido a que la amikacina se excreta por vía renal, la función renal debe evaluarse siempre que sea posible y realizarse un ajuste de la dosis siempre que sea apropiado.

#### Pacientes con obesidad

La amikacina se difunde de forma deficiente en el tejido graso. La dosis apropiada puede calcularse utilizando el peso corporal ideal estimado del paciente, más el 40% del exceso, como el peso sobre el cual determinar los mg/kg. El ajuste de la dosis debe realizarse según la monitorización en plasma. No se debe superar la dosis máxima de 1,5 g por día. La duración del tratamiento debe limitarse a 7-10 días.

#### Pacientes con ascitis

En vista de la distribución relativamente mayor en el compartimento de líquido extracelular deben administrarse dosis más altas para obtener concentraciones séricas adecuadas.

#### Forma de administración

Solo para vía intravenosa.

Amikacina Kabi debe administrarse por perfusión intravenosa. La duración recomendada de administración es de 30 minutos, pero puede ser de hasta 60 minutos.

#### Recomendaciones específicas para el uso intravenoso en pacientes pediátricos

En pacientes pediátricos la cantidad de diluyentes usados dependerá de la cantidad de amikacina que tolera el paciente. Normalmente la solución debe perfundirse en un período de entre 30 a 60 minutos. En niños la perfusión debe durar entre 1 y 2 horas.

En caso de que una dilución sea recomendable en pacientes pediátricos, la solución para perfusión debe prepararse añadiendo la dosis deseada a una cantidad idéntica (dilución 1:1) de uno de los diluyentes incluidos en la sección 6.6, para obtener una solución de amikacina 0,25 % (2,5 mg/ml) (ver sección 6.6).

Volumenes de la solución diluida de amikacina 2,5 mg/ml para perfusión:

Diluido a Amikacina 2,5 mg/ml		Peso corporal												
		2,5 kg	5 kg	10 kg	12,5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg
Amikacina en mg/kg de peso corporal														
7,5	7,50 ml	15,00 ml	30,00 ml	37,50 ml	60,00 ml	90,00 ml	120,00 ml	150,00 ml	180,00 ml	210,00 ml	240,00 ml	270,00 ml	300,00 ml	
10	10,00 ml	20,00 ml	40,00 ml	50,00 ml	80,00 ml	120,00 ml	160,00 ml	200,00 ml	240,00 ml	280,00 ml	320,00 ml	360,00 ml	400,00 ml	
15	15,00 ml	30,00 ml	60,00 ml	75,00 ml	120,00 ml		180,00 ml	240,00 ml	300,00 ml	360,00 ml	420,00 ml	480,00 ml	540,00 ml	600,00 ml
20	20,00 ml	40,00 ml	80,00 ml	100,00 ml	160,00 ml	240,00 ml	320,00 ml	400,00 ml	480,00 ml	560,00 ml	640,00 ml	720,00 ml	800,00 ml	

#### 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Hipersensibilidad a otros aminoglucósidos.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Es necesaria la precaución durante la administración en pacientes con insuficiencia renal, pacientes con daño auditivo o vestibular, pacientes con trastornos neuromusculares y pacientes que fueron tratados con otro aminoglucósido justo antes de amikacina.

##### Neuro/Ototoxicidad

La neurotoxicidad, manifestada como ototoxicidad auditiva vestibular y/o bilateral, puede darse en pacientes tratados con aminoglucósidos. 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. La sordera de altas frecuencias es, por lo general, lo primero que aparece y solo se puede detectar mediante pruebas audiométricas. Puede producirse vértigo y pérdida del equilibrio, lo que puede ser evidencia de lesión vestibular.

Otras manifestaciones de neurotoxicidad pueden incluir entumecimiento, hormigueo en la piel, espasmos musculares y convulsiones. Los pacientes que desarrollan daño coclear o vestibular pueden no tener síntomas durante la terapia que les advierten del desarrollo de toxicidad en el octavo par, y puede producirse sordera bilateral irreversible total o parcial o vértigo incapacitante después de suspender el tratamiento con el medicamento. La ototoxicidad inducida por aminoglucósidos suele ser irreversible.

El uso de amikacina en pacientes con antecedentes de alergia a los aminoglucósidos o en pacientes con daño subclínico renal o lesiones en el octavo par, inducidas por la administración previa de agentes nefrotóxicos y/u ototóxicos debe ser considerada con precaución, ya que la toxicidad puede ser aditiva. En estos pacientes, la amikacina debe usarse solo si, en opinión del médico, los beneficios terapéuticos superan los riesgos potenciales.

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.

#### 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. No se ha establecido la seguridad del tratamiento durante períodos superiores a 14 días. Otros factores que aumentan el riesgo de toxicidad por aminoglucósidos incluyen la edad avanzada y la deshidratación. Las dosis diarias deben reducirse y/o el intervalo entre las dosis debe ampliarse en el caso de signos de disfunción renal tales como: cilindruria, presencia de leucocitos o glóbulos rojos, albuminuria, reducción del aclaramiento de creatinina, disminución de la gravedad específica de la orina, azotemia, elevación de la creatinina sérica y oliguria. El tratamiento debe suspenderse si aumenta la azotemia o si el volumen de orina disminuye gradualmente.

Los pacientes de edad avanzada pueden experimentar una disminución en su función renal que puede no ser evidente en las pruebas de detección rutinarias como NUS (nitrógeno ureico en sangre) o creatinina sérica. Una prueba de determinación del aclaramiento de creatinina puede ser más útil. En pacientes de edad avanzada la monitorización de la función renal durante el tratamiento con aminoglucósidos es muy importante.

Durante el tratamiento el paciente debe estar bien hidratado y la función renal debe evaluarse al inicio de este, particularmente en pacientes con insuficiencia renal. La función renal también debe ser vigilada estrechamente durante el tratamiento.

Se recomienda realizar repetidos exámenes audiométricos, especialmente en el caso de pacientes con riesgo alto. Siempre que sea posible, es recomendable controlar las concentraciones séricas de amikacina dos veces por semana para evitar altas concentraciones potencialmente tóxicas (ver sección 4.2).

La evidencia de ototoxicidad (mareos, vértigo, acúfenos, ruido en los oídos y pérdida auditiva) o nefrotoxicidad requiere la interrupción del medicamento o el ajuste de la dosis.

La inactivación del aminoglucósido es clínicamente significativa solo en pacientes con insuficiencia renal grave. La inactivación puede continuar en muestras de fluidos corporales recolectados para el ensayo, lo que resulta en lecturas inexactas de aminoglucósidos. Dichas muestras se deben manipular adecuadamente (analizar rápidamente, congelar o tratar con beta-lactamasa).

#### Toxicidad neuromuscular

Se ha observado bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria después de la inyección parenteral, la instilación tópica (como en la irrigación ortopédica y abdominal o en el tratamiento local del empiema) y después del uso oral de aminoglucósidos. Se debe considerar la posibilidad de parálisis respiratoria si los aminoglucósidos se administran por cualquier vía, especialmente en pacientes que reciben anestésicos o agentes bloqueantes neuromusculares (ver sección 4.5). Si se produce un bloqueo neuromuscular, las sales de calcio pueden revertir la parálisis respiratoria, pero puede ser necesaria la asistencia respiratoria

mecánica. El bloqueo neuromuscular y la parálisis muscular se han demostrado en animales de laboratorio que reciben altas dosis de amikacina.

La administración de aminoglucósidos a pacientes con enfermedades neuromusculares como la misatenia gravis o el parkinsonismo requiere extrema precaución, ya que los aminoglucósidos actúan en la unión neuromuscular de manera similar a los curares y pueden empeorar la debilidad muscular.

#### Otros

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.

#### 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.

#### **Advertencias sobre excipientes**

Este medicamento contiene 354 mg de sodio por 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**

La combinación con antibióticos betalactámicos tiene como resultado un efecto sinérgico antibacteriano.

Se debe evitar la administración concomitante o posterior y la administración sistémica o tópica de otras sustancias neurotóxicas, ototóxicas o nefrotóxicas debido a la posibilidad de efectos aditivos. La toxicidad de la amikacina puede verse incrementada por las siguientes sustancias neuro, oto y/o nefrotóxicas:

- Otros aminoglucósidos
- Otros quimioterápicos antiinfecciosos como bacitracina, anfotericina B, cefalosporinas, vancomicina, kanamicina, paromomicina, polimixina B, colistina
- Existe un mayor riesgo de nefrotoxicidad y posiblemente de ototoxicidad cuando los aminoglucósidos se administran con medicamentos citostáticos derivados del platino: carboplatino (a dosis altas), cisplatino, oxaliplatin (particularmente en casos de insuficiencia renal preexistente)
- Inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus
- Diuréticos de acción rápida, como furosemida o ácido etacrínico (insuficiencia renal funcional debido a la deshidratación, una acción ototóxica potencial por si mismos). Puede dar como resultado sordera irreversible.

Cuando la amikacina se combina con un agente potencialmente nefro u ototóxico, la capacidad auditiva y la función renal deben controlarse muy de cerca. En caso de uso concomitante con un diurético de acción rápida, se debe controlar el estado de hidratación del paciente.

#### **Anestesia con amikacina/metoxiflurano**

Los aminoglucósidos pueden aumentar el efecto dañino sobre el riñón que ejerce el metoxiflurano. Cuando se usan simultáneamente, es posible que aparezcan neuropatías extremadamente graves.

#### **Amikacina/relajantes musculares y otras sustancias**

En el tratamiento concomitante con amikacina y las sustancias activas presentes en los relajantes musculares (p.ej.: d-tubocurarina), curares, toxina botulínica, polimixina, procainamida, grandes cantidades de sangre citratada o anestesia por inhalación (p.ej.: halotano) debe esperarse que el bloqueo neuromuscular ejercido por esas sustancias activas se incrementará. En caso de cirugía, el anestesista debe ser informado de que este medicamento se está administrando. La inyección de sales de calcio puede revertir el bloqueo neuromuscular debido a los aminoglucósidos (ver sección 4.9).

Puede producirse una reducción en la actividad sérica cuando un medicamento tipo aminoglucósido o penicilina se administra *in vivo* por vías separadas.

*Existe un mayor riesgo de hipocalcemia cuando los aminoglucósidos se administran con bisfosfonatos.*

*El componente bisulfito de sodio reactivo de la formulación de sulfato de amikacina puede destruir la tiamina (vitamina B1) cuando se administran de forma concomitante.*

La indometacina puede aumentar la concentración plasmática de amikacina en los recién nacidos.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de aminoglucósidos en mujeres embarazadas. Los aminoglucósidos pueden producir daño fetal. Atravesan la barrera placentaria y se han notificado casos de sordera congénita bilateral total e irreversible, en niños cuyas madres han sido tratadas con estreptomicina durante el embarazo. Aunque no se han comunicado efectos adversos graves en fetos o recién nacidos en mujeres embarazadas tratadas con otros aminoglucósidos, existe un riesgo potencial. Si se usa amikacina durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se debe informar a la paciente sobre el peligro potencial para el feto.

Amikacina Kabi no debe usarse durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con amikacina. Si el tratamiento se considera necesario, este será llevado a cabo bajo supervisión médica (ver sección 4.4).

La amikacina se debe administrar a mujeres embarazadas y recién nacidos solo cuando sea claramente necesario y siempre bajo supervisión médica (ver sección 4.4).

##### Lactancia

Se desconoce si la amikacina/metabolitos se excretan en la leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

##### 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 se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

En el caso de la administración a pacientes ambulatorios, se recomienda precaución al conducir y utilizar máquinas en vista de los posibles efectos no deseados, como alteraciones del equilibrio.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Bajo ciertas condiciones, la amikacina muestra efectos ototóxicos y/o nefrotóxicos. La insuficiencia renal se observa con poca frecuencia en pacientes tratados con amikacina y, generalmente, es reversible al retirar la administración del medicamento.

##### Nota importante sobre la terapia:

La insuficiencia renal y la discapacidad auditiva debidas a efectos neurológicos pueden evitarse en su mayoría con una serie de medidas de precaución. Controlar el estado renal, así como de los sentidos de la audición y el equilibrio antes, durante y después de la terapia. Mantener una hidratación adecuada y asegurar una producción de orina adecuada. Controlar la concentración de sustancia activa en suero para pacientes con riesgo particular y ajustar la dosis en consecuencia (ver sección 4.2).

Las reacciones adversas consideradas como posiblemente relacionadas con el tratamiento se incluyen a continuación. Han sido clasificadas de acuerdo al Sistema de Clasificación de Órganos MedDRA y agrupadas según la frecuencia. Se han utilizado las siguientes terminologías para clasificar la aparición de efectos adversos:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  to  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$  to  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

*Infecciones e infestaciones:*

Poco frecuentes: Superinfección o colonización (con microbios resistentes u hongos similares a levaduras)

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático:*

Raras: anemia, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, eosinofilia

*Trastornos del sistema inmune:*

Raras: Reacciones de hipersensibilidad<sup>3</sup>

Muy raras: Shock anafiláctico

Frecuencia no conocida Alergia cruzada entre aminoglucósidos

*Trastornos del metabolismo y de la nutrición:*

Raras: Hipomagnesemia

*Trastornos del sistema nervioso:*

Poco frecuentes: Mareo<sup>1</sup>, vértigo<sup>1</sup>

Raras: Cefalea, migraña, parestesia, temblor

*Trastornos oculares:*

Poco frecuentes: Nistagmo<sup>1</sup>

Raras: Ceguera<sup>5</sup>, infarto retinal<sup>5</sup>

*Trastornos del oído y del laberinto:*

Poco frecuentes: Acúfenos<sup>1</sup>, presión en los oídos<sup>1</sup>, deterioro auditivo<sup>1</sup>

Muy raras: Sordera<sup>1</sup>

*Trastornos vasculares:*

Raras: Hipotensión

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:*

Raras: Depresión de la función respiratoria<sup>4</sup>

Muy raras: Parálisis respiratoria<sup>4</sup>

Frecuencia no conocida Apnea, broncoespasmos

*Trastornos gastrointestinales:*

Poco frecuentes: Náuseas<sup>1</sup>

Raras: Vómitos

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

Raras:	Erupción cutánea, exantema, prurito, urticaria (reacciones de hipersensibilidad) <sup>3</sup>
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i>	
Raras:	Artralgia
Muy raras:	Bloqueo neuromuscular
<i>Trastornos renales y urinarios:</i>	
Poco frecuente:	Lesión en los túbulos renales <sup>2</sup> , insuficiencia renal <sup>2</sup>
Muy raras:	Nefropatía tóxica, insuficiencia renal aguda
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>	
Raras:	Fiebre por medicamentos <sup>3</sup>
<i>Exploraciones complementarias:</i>	
Raras:	Aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina (leve y transitoria)

#### Información complementaria sobre reacciones adversas

- (1) Estos efectos se observaron especialmente cuando se superó el nivel de dosificación recomendado en el tratamiento con una duración de más de 10 días, o cuando la dosis no se redujo adecuadamente para pacientes con disfunción renal. Los síntomas iniciales de las alteraciones vestibulares son mareos, náuseas y vómitos. El examen clínico a menudo revela un nistagmo. Las alteraciones vestibulares son reversibles en la mayoría de los casos. Los primeros síntomas de la disfunción coclear a menudo incluyen una pérdida en la percepción de tonos agudos ( $\geq 4,000$  Hz) que precede a la pérdida auditiva y se detecta solo por audiometría.
- (2) Otro efecto adverso poco frecuente es el daño a los túbulos renales con insuficiencia renal. El mecanismo del daño renal implica la acumulación en los lisosomas, la inhibición de la fosfolipasa y la necrosis de las células tubulares después de la administración repetida de amikacina. Una dosis diaria puede reducir el riesgo de nefotoxicidad. El daño renal es reversible en diversos grados, pero incrementa el riesgo de acumulación que puede causar o intensificar los efectos ototóxicos. Es posible un aumento en la concentración de creatinina sérica, la presencia de albúmina, glóbulos rojos y blancos o cilindros en orina, uremia y oliguria.
- (3) Los efectos adversos raros son reacciones de hipersensibilidad como exantema, picazón, urticaria y fiebre por medicamentos.
- (4) En casos raros, si la perfusión intravenosa del medicamento es demasiado rápida, las funciones respiratorias pueden verse gravemente disminuidas. En casos aislados, esto puede conducir a parálisis respiratoria; el riesgo también existe cuando se administra amikacina en combinación con anestesia y relajantes musculares (ver sección 4.5).
- (5) La amikacina no está formulada para vía intravítreos. Se ha informado ceguera e infarto de retina tras la administración de amikacina por vía intravítreos (inyección en el ojo).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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](http://www.notificaRAM.es).

#### **4.9. Sobredosis**

La sobredosis puede causar nefotoxicidad, ototoxicidad o un efecto curarizante (bloqueo neuromuscular).

#### **Tratamiento**

En caso de sobredosis o reacción tóxica, se debe interrumpir la perfusión de amikacina y aplicar diuresis forzada para acelerar la eliminación de amikacina de la sangre si es necesario. La diálisis peritoneal o la hemodiálisis pueden ayudar a eliminar la amikacina que se acumula en la sangre. La hemodiálisis es más efectiva que la diálisis peritoneal para eliminar la amikacina de la sangre.

En neonatos puede considerarse la posibilidad de exanguinotransfusión, sin embargo, se debe consultar con un experto antes de implementar dicha medida.

Las sales de calcio están indicadas para neutralizar el efecto curarizante. La ventilación mecánica puede ser necesaria en la parálisis respiratoria.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico; aminoglucósidos antibacterianos, otros aminoglucósidos; código ATC: J01GB06

Amikacina es un antibiótico semisintético derivado de la kanamicina que pertenece al grupo de los aminoglucósidos. Se obtiene por acilación con un ácido amino-hidroxibutírico en el grupo amino C-1 de la fracción 2-desoxirresptamina.

#### Mecanismo de acción

La amikacina actúa mediante la inhibición de la síntesis de proteínas en el ribosoma bacteriano a través de la interacción con el ARN ribosómico y la posterior inhibición de la transcripción en microorganismos susceptibles. Esto da como resultado una acción bactericida.

#### Farmacocinética/Farmacodinámica (PK/PD)

Los parámetros PK/PD más importantes para predecir el efecto bactericida de la amikacina es la relación entre la concentración máxima en suero ( $C_{máx}$ ) y la concentración inhibitoria mínima (CIM) del patógeno correspondiente. Se considera una relación  $C_{máx}/CIM$  de 8:1 o 10:1 da como resultado una muerte bacteriana eficiente y la prevención del crecimiento bacteriano.

La amikacina muestra un efecto post-antibiótico in vitro e in vivo. El efecto post antibiótico permite extender el intervalo de dosificación sin pérdida de eficacia contra la mayoría de los bacilos gramnegativos.

#### Mecanismo(s) de resistencia

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

- Inactivación enzimática: una 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 muchas 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.

La aparición de resistencia durante la terapia es inusual. Existe una resistencia cruzada parcial entre la amikacina y otros antibióticos aminoglucósidos.

#### Puntos de corte de las pruebas de sensibilidad

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

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](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.

<b>Especies normalmente sensibles</b>
<b>Microorganismos Aerobios Gram-positivos:</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i> <sup>o</sup>
<b>Microorganismos Aerobios Gram-negativos:</b>
<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> <sup>o</sup>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>l</sup>
<i>Salmonella enterica (Enteritis-Salmonellen)</i> <sup>o</sup>
<i>Serratia liquefaciens</i> <sup>o</sup>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella</i> spp.
<b>Especies para las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema</b>
<b>Microorganismos Aerobios Gram-positivos:</b>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<b>Microorganismos Aerobios Gram-negativos:</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<b>Organismos con resistencia intrínseca</b>

<b>Microorganismos Aerobios Gram-positivos:</b>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
<b>Microorganismos Aerobios Gram-negativos:</b>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>Anaerobios</b>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
<b>Otros microorganismos</b>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

° No había datos actuales disponibles en el momento en que la tabla fue publicada. La sensibilidad se asume a partir de la literatura primaria, los trabajos estándar y las recomendaciones terapéuticas.

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

#### *Otras notas:*

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

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

En la administración oral, prácticamente no se produce absorción de amikacina; solo se puede emplear en administración parenteral. Los niveles máximos de concentración sérica se alcanzan entre 1 y 2 horas después de la perfusión. La vida media en suero es de 2,2 a 2,4 horas. Se puede esperar una vida media mayor en pacientes con insuficiencia renal y en prematuros o recién nacidos.

La administración de una dosis de 7,5 mg/kg en una perfusión i.v continua de 30 minutos da como resultado una concentración sérica de 38 microgramos ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) al final de la perfusión. En voluntarios sanos, la administración de una dosis de 15 mg/kg durante una perfusión i.v continua de 30 minutos resulta en una concentración sérica de aproximadamente 77 microgramos ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) al final de la perfusión; y de 47 microgramos ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) y 1 microgramo ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), después de 1 y 12 horas tras el final de la perfusión, respectivamente.

En los pacientes de edad avanzada con un aclaramiento medio de creatinina de 64 ml/min, la administración de una dosis de 15 mg/kg en una perfusión i.v de 30 minutos da como resultado una concentración sérica de 55 microgramos ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) al final de la perfusión; y 5,4 microgramos ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) y 1,3 microgramos ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), después de 12 y 24 horas tras el final de la perfusión, respectivamente.

En estudios de dosis múltiples no se han demostrado efectos de acumulación en personas con función renal normal que han recibido dosis diarias únicas de 15 a 20 mg/kg.

### Distribución

El volumen de distribución aparente de la amikacina es de aproximadamente 24 l (28% del peso corporal). La tasa de unión a proteínas plasmáticas se ha determinado en 4% - 10%.

Después de la administración de la dosis recomendada, se encuentran niveles terapéuticos de amikacina en los huesos, el corazón, la vesícula biliar, el tejido pulmonar, la orina, la bilis, las secreciones bronquiales, el esputo, el líquido intersticial, el líquido pleural y el líquido sinovial.

Se difunde adecuadamente en las meninges inflamadas. Aproximadamente del 10% al 20% de la concentración sérica pasa a través de meninges sanas, que puede aumentar al 50% cuando las meninges están inflamadas.

Amikacina se acumula en la corteza renal y el líquido del oído interno, y se elimina de forma lenta de estos compartimentos profundos.

La amikacina pasa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna.

Se han encontrado concentraciones que alcanzan el 20% de las de la madre en la sangre fetal y el líquido amniótico.

### Biotransformación

La amikacina no se metaboliza en el cuerpo humano.

### Eliminación

En pacientes con función renal normal, el aclaramiento sérico medio de amikacina es de 100 ml/min y el aclaramiento renal es de 94 ml/min. La amikacina se elimina principalmente por filtración glomerular. La mayor parte del volumen (60% - 82%) se excreta sin cambios en la orina dentro de las primeras 6 horas. Solo cantidades muy pequeñas se excretan en la bilis. En pacientes con función renal normal, el 91% y el 95% de la dosis de amikacina (i.m.) se excreta sin cambios en la orina dentro de las 8 y 24 horas, respectivamente.

La amikacina se puede eliminar mediante hemodiálisis y, en menor proporción, mediante diálisis peritoneal. Dependiendo del método de diálisis, el 50% (rango 29% - 81%) o 40% - 80% de la dosis administrada se elimina dentro de las 4 u 8 horas, respectivamente.

### Población pediátrica

Los datos de múltiples ensayos de dosis diarias muestran que los niveles de líquido cefalorraquídeo en lactantes normales representan aproximadamente del 10 al 20% de las concentraciones séricas y pueden alcanzar el 50% en caso de meninges inflamadas.

### Uso intravenoso

En neonatos y, particularmente, en bebés prematuros, se reduce la eliminación renal de amikacina.

En un único estudio en recién nacidos (1-6 días de edad) agrupados según el peso al nacer (< 2000, 2000 - 3000 y > 3000 g). La amikacina se administró por vía intramuscular y/o intravenosa a una dosis de 7,5 mg/kg. El aclaramiento en neonatos > 3000 g fue de 0,84 ml/min/kg y la vida media terminal fue de aproximadamente 7 horas. En este grupo, el volumen de distribución inicial y el volumen de distribución en estado estacionario fue de 0,3 ml/kg y 0,5 ml/kg, respectivamente. En los grupos con menor peso al nacer, el aclaramiento por kilogramo fue menor y la vida media más larga. La dosificación repetida cada 12 horas en todos los grupos anteriores no demostró acumulación después de 5 días.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad a dosis repetidas, los efectos principales fueron nefrotoxicidad y ototoxicidad.

No se han realizado estudios del potencial mutagénico o carcinogénico de la amikacina.

En estudios sobre toxicidad para la reproducción, la amikacina causó nefrotoxicidad relacionada con la dosis en ratas preñadas y fetos, y los estudios de toxicidad reproductiva en crías de ratones, ratas y conejos revelaron un aumento de las tasas de mortalidad fetal. Existe un riesgo potencial de daño del oído interno y renal del feto, como se observó para la clase de antibióticos aminoglucósidos.

## 6 . DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio

Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)

Agua para preparaciones inyectables

### 6.2. Incompatibilidades

Amikacina Kabi es una formulación lista para usar y no debe mezclarse con ningún otro medicamento (excepto los mencionados en la sección 6.6), 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 fisico-química de ambos.

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.

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.

### 6.3. Periodo de validez

3 años

#### Vida útil durante el uso (después de la apertura/dilución):

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 25°C y a 2 – 8°C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones y los tiempos de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario y por lo general no deberían ser superiores a 24 h a 2 – 8°C, a menos que el método de apertura/dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

## 6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

## 6.5. Naturaleza y contenido del envase

La solución para perfusión se presenta en frascos de polietileno de baja densidad cerrados con una tapa que contiene un disco de goma para permitir la inserción de la aguja.

Tamaños de envase: 10 x 50 ml, 10 x 100 ml y 10 x 200 ml de solución para perfusión.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución debe inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración.

Usar solo si la solución es transparente y sin partículas visibles.

La solución debe administrarse con un equipo estéril utilizando una técnica aséptica. El equipo debe ser cebado con la solución con el fin de prevenir la entrada de aire en el sistema.

La solución no utilizada debe desecharse.

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, inmediatamente después de su uso.

Amikacina Kabi es compatible con las siguientes soluciones para perfusión:

- Solución Ringer
- Solución Ringer Lactato
- Cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable
- Glucosa 50 mg/ml (5 %) solución inyectable
- Glucosa 100 mg/ml (10 %) solución inyectable

### Instrucciones para la dilución

Para obtener una concentración de amikacina de 2,5 mg/ml, la cantidad respectiva (en ml) de Amikacina 5 mg/ml para la dosis deseada tiene que mezclarse con la cantidad idéntica de una de las soluciones para perfusión mencionadas anteriormente.

Para más información, ver sección 4.2

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fresenius Kabi España, S.A.U

Marina 16-18

08005 Barcelona

España

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Junio 2020

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2025

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