

FICHA TÉCNICA

AMIKACINA COMBINO PHARM solución inyectable EFG 62,5 mg/ml, 125 mg/ml, 250 mg/ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AMIKACINA COMBINO PHARM 62,5 mg/ml solución inyectable EFG

AMIKACINA COMBINO PHARM 125 mg/ml solución inyectable EFG

AMIKACINA COMBINO PHARM 250 mg/ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Amikacina (DCI) (sulfato): 125 mg por vial, en 2 ml de agua para inyectable.

Amikacina (DCI) (sulfato): 250 mg por vial, en 2 ml de agua para inyectable.

Amikacina (DCI) (sulfato) 500 mg por vial, en 2 ml de agua para inyectable.

Amikacina (DCI) (sulfato): 1 g por vial, en 4 ml de agua para inyectable.

Para excipientes, ver en 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable transparente en viales de 2 ml.

Solución inyectable transparente en viales de 4 ml.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

AMIKACINA COMBINO PHARM está indicado en el tratamiento de corta duración de infecciones graves, causadas por cepas sensibles de los microorganismos Gram negativos, incluyendo especies de *Pseudomonas*, *E. coli*, especies de *Proteus* (indol-positivo e indol-negativo), especies de *Providencia*, especies de *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* y especies de *Acinetobacter (Mima-Herellea)*.

AMIKACINA COMBINO PHARM está indicado en:

Septicemia (incluyendo sepsis neonatal).

Infecciones graves del tracto respiratorio.

Infecciones del sistema nervioso central (incluyendo meningitis).

Infecciones intra-abdominales, incluyendo peritonitis.

Infecciones de la piel, huesos, tejidos blandos, articulaciones.

Infecciones en quemados.

Infecciones post-quirúrgicas (incluyendo cirugía post-vascular).

Infecciones complicadas y recidivantes del aparato urinario.

Los aminoglicósidos, incluyendo amikacina, 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 4.2. Posología y forma de administración).

Deben realizarse estudios bacteriológicos para identificar los microorganismos causantes y su sensibilidad a amikacina. AMIKACINA COMBINO PHARM 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.

Los ensayos clínicos demuestran que 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 el apartado 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.

AMIKACINA COMBINO PHARM 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.

4.2 Posología y forma de administración

Para el cálculo de la dosis correcta debe determinarse el peso del paciente antes del tratamiento. AMIKACINA COMBINO PHARM puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa. 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 µg/ml y concentraciones mínimas (justo antes de la siguiente dosis) superiores a 10 µg/ml. La dosis se ajustará como se indica. Los pacientes con función renal normal se les pueden administrar una dosis única diaria, siempre que el máximo de concentración no exceda de 35 µg/ml. (Ver, dosis única diaria y administración en pacientes con disfunciones renales).

Administración intramuscular e intravenosa en pacientes con función renal normal:

La dosis intramuscular o intravenosa recomendada para adultos y niños con función renal normal es de 15 mg/kg/día, dividida en 2 ó 3 dosis iguales administradas a intervalos equivalentes, es decir, 7,5 mg/kg cada 12 h ó 5 mg/kg cada 8 h. El tratamiento en pacientes de gran masa corporal no debe sobrepasar 1,5 g/día.

La dosis recomendada en prematuros es de 7,5 mg/kg cada 12 h. En recién nacidos debe administrarse como dosis de carga 10 mg/kg para seguir con 7,5 mg/kg cada 12 h. Los niños mayores de 2 semanas deben recibir 7,5 mg/kg cada 12 h ó 5 mg/kg cada 8 h.

Dosis única diaria: Por otra parte, en pacientes con función renal normal reflejada por un aclaramiento de creatinina \geq a 50 ml/min, se puede les puede administrar una dosis única diaria intravenosa de 15 mg/Kg/día en adultos, ó 20 mg/Kg/día en niños (de 4 semanas de edad o mayores) para el tratamiento de bactericemia, septicemia, 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 COMBINO PHARM está indicado 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).

Debe tenerse precaución para calcular las dosis exactas y cuando sea necesario, la solución reconstituida de 50 mg/ml debe diluirse más para permitir la administración neonatos prematuros.

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 amikacina. 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.

Administración en pacientes con función renal alterada:

En pacientes con insuficiencia renal, se deben monitorizar por procedimientos de análisis apropiados las concentraciones séricas de Amikacina. Siempre deben mantenerse los niveles de amikacina dentro del rango terapéutico apropiado, por lo que si es necesario se aumentarán los intervalos entre dosis. Si no es posible la monitorización, se controlará la función renal (teniendo en cuenta los valores de creatinina) y la situación clínica del paciente, manteniendo intervalos amplios entre dosis cuando la situación lo requiera.

Administración intravenosa: Preparación de soluciones

La solución intravenosa empleada se prepara añadiendo a la dosis requerida 100 ml a 200 ml de un diluyente estéril como una solución salina o dextrosa al 5% en agua u otra solución compatible. La infusión debe administrarse en adultos en un período de 30-60 minutos. La dosis total diaria no debe exceder los 15-20 mg/kg/día.

En pacientes pediátricos, el volumen de diluyente dependerá de la cantidad tolerada por paciente. La infusión debe administrarse normalmente en un período de 30-60 minutos. En los lactantes, en los que la administración se hará a lo largo de 1-2 h. La amikacina no debe mezclarse físicamente con otras drogas, pero podrá ser administrada independientemente según la dosis y ruta recomendada.

Administración conjunta con otros fármacos neurotóxicos o nefrotóxicos

Debe evitarse el uso sistémico, oral o tópico concomitante y/o consecutivo de medicamentos neurotóxicos o nefrotóxicos, como bacitracina, cisplatino, anfotericina B, cefaloridina, paromomicina, viomicina, polimixina B, colistina u otros aminoglicósidos. En caso de necesitar la administración conjunta, debe realizarse una monitorización cuidadosa de los pacientes y un ajuste de dosis, reduciendo la de amikacina.

4.3 Contraindicaciones

AMIKACINA COMBINO PHARM está contraindicado en pacientes con alergia conocida a amikacina o a algún componente de la formulación. Se puede contraindicar su uso en pacientes con historial de hipersensibilidad o reacciones graves a aminoglucósidos al tenerse conocimiento de reacciones

cruzadas de estos pacientes a esta clase de fármacos.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Debido a la potencial ototoxicidad y nefrotoxicidad asociada a la utilización de aminoglicósidos parenterales, los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados.

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

La neurotoxicidad, se manifiesta como ototoxicidad auditiva bilateral y/o vestibular, en pacientes tratados con aminoglucósidos. El riesgo de ototoxicidad inducida por aminoglucósidos es mayor en pacientes con insuficiencia renal, y en aquellos que reciben altas dosis, o los cuales están sometidos a una terapia prolongada. En primer lugar suele producirse pérdida de audición en las frecuencias altas, detectable únicamente por audiometría. Puede aparecer vértigo, pudiendo ser indicio de lesión vestibular. Otras manifestaciones de neurotoxicidad pueden incluir: entumecimiento, hormigueo, espasmos musculares y convulsiones. El riesgo de ototoxicidad por aminoglicósidos está en relación con el grado de exposición tanto con las concentraciones plasmática 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 aminoglicósidos es, generalmente, irreversible.

Los aminoglicósidos son potencialmente nefrotóxicos. El riesgo de nefrotoxicidad es mayor en pacientes con insuficiencia renal, y en pacientes que reciben dosis elevadas o en tratamientos prolongados.

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.

Debe evitarse el uso sistémico, oral o tópico concomitante y/o consecutivo de medicamentos neurotóxicos o nefrotóxicos, como bacitracina, cisplatino, anfotericina B, cefaloridina, paromomicina, viomicina, polimixina B, colistina u otros aminoglicósidos. Otros factores que pueden aumentar el riesgo de toxicidad son la edad avanzada y la deshidratación.

Así mismo debe evitarse el uso simultáneo de diuréticos potentes, (el ácido etacrínico o la furosemida), ya que pueden producir ototoxicidad por sí mismos. Cuando se administran intravenosamente, los diuréticos pueden incrementar la toxicidad de los aminoglicósidos al alterar sus concentraciones tanto séricas como tisulares.

Se ha observado bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria tras inyección parenteral, instilación tópica (irrigación ortopédica y abdominal o tratamiento local de empiema) y administración oral de aminoglucósidos. La posibilidad de parálisis respiratoria debe tenerse en cuenta si se administran aminoglucósidos por cualquier vía, especialmente en pacientes que reciben anestésicos, agentes de

bloqueo neuromuscular como tubocurarina, succinilcolina, decametonio o en pacientes que reciban transfusiones masivas de sangre anticoagulada con citrato. Si se produce el bloqueo neuromuscular, las sales de calcio pueden invertir la parada respiratoria, pero puede ser necesaria ventilación mecánica.

AMIKACINA COMBINO PHARM contiene bisulfito sódico, un tipo de sulfito que puede producir reacciones alérgicas, incluyendo manifestaciones anafilácticas de amenaza para la vida o cuadros asmáticos menos graves en individuos sensibles. Se desconoce la sensibilidad al sulfito en la población general, aunque es probablemente baja. La hipersensibilidad al sulfito se observa más frecuentemente en sujetos asmáticos que no asmáticos.

Precauciones

Los aminoglucósidos se absorben rápidamente y casi en su totalidad, cuando se administran por vía tópica, excepto en la vejiga urinaria, durante procedimientos quirúrgicos. Se han comunicado casos de sordera irreversible, insuficiencia renal y muerte por bloqueo neuromuscular tras irrigación tanto de campos quirúrgicos extensos como pequeños con preparaciones de aminoglucósidos.

Debe evitarse la administración sistémica o tópica, simultánea o en serie, con otros agentes ototóxicos o neurotóxicos, por los posibles efectos aditivos. Se ha observado incremento de nefrotoxicidad después de la administración parenteral concomitante de antibióticos aminoglucósidos y cefalosporinas. El empleo concomitante con cefalosporinas podría aumentar falsamente los niveles de creatinina sérica en las determinaciones.

Ototoxicidad

Ver advertencias.

Nefrotoxicidad

Los pacientes deben ser bien hidratados durante el tratamiento y la función renal debe controlarse antes de comenzar el tratamiento y diariamente durante el mismo.

Si aparecen signos de irritación renal (cilindros, células blancas o rojas o albúmina), debe incrementarse la hidratación. Debe reducirse la dosificación (ver posología y forma de administración) si hay evidencia de insuficiencia renal como presencia en la orina de cilindros, leucocitos eritrocitos, albúmina, disminución del aclaramiento de creatinina, disminución de la densidad específica de la orina, aumento de nitrógeno de la urea sanguínea, creatinina sérica u oliguria. Si aumenta la azotemia o si se produce una disminución progresiva del gasto urinario, debe interrumpirse el tratamiento.

La función renal puede reducirse en pacientes ancianos lo cual puede no manifestarse en las pruebas analíticas como el aumento del nitrógeno o la creatinina sérica. La monitorización de la función renal en pacientes ancianos durante el tratamiento con aminoglucósidos es particularmente importante.

Neurotoxicidad

La posibilidad de bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria debe tenerse en cuenta cuando la amikacina se administrada de forma concomitante con medicamentos anestésicos o bloqueantes neuromusculares. Si se produce un bloqueo, las sales de calcio pueden invertir el efecto.

Los aminoglucósidos deberían utilizarse con precaución en pacientes con trastornos musculares, tales como miastenia gravis o parkinson, ya que la amikacina puede agravar la debilidad muscular a causa de su potencial efecto de tipo curare sobre la unión neuromuscular.

Otros

Al igual que con otros antibióticos, la utilización de amikacina puede dar lugar a un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Si esto ocurre debe instaurarse la terapia adecuada.

Uso pediátrico

Los aminoglucósidos deben de empleados con precaución en prematuros y neonatos debido a la inmadurez renal de estos pacientes y que puede prolongar la semivida plasmática de estos fármacos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La mezcla *in vitro* de aminoglucósidos con antibióticos β -lactámicos (penicilina o cefalosporina) puede originar una inactivación mutua significativa. Puede ocurrir una reducción de la vida media sérica cuando un aminoglucósido o medicamentos del tipo penicilina se administran por vías separadas. La inactivación de los aminoglucósidos es clínicamente significativa sólo en pacientes con insuficiencia renal grave. La inactivación puede continuar en muestras de líquidos corporales recogidas para analizar, obteniéndose lecturas inexactas de aminoglucósidos. Estas muestras deben manejarse adecuadamente (valoradas rápidamente, congeladas o tratadas con β -lactamasas).

Anestésicos generales (éter, cloroformo): hay estudios con otros aminoglucósidos (estreptomina, kanamicina) en los que se ha registrado potenciación de los efectos miorelajantes, con casos de parálisis respiratoria, por su efecto aditivo al competir el aminoglucósido con la acetilcolina en la placa neuroefectora.

Anfotericina B: hay algún estudio con gentamicina en el que se ha registrado potenciación de la nefrotoxicidad.

Antibióticos polipeptídicos (colistina, polimixina): hay algún estudio con kanamicina en el que se ha registrado potenciación de la toxicidad, con presencia de apnea, por adición de sus efectos bloqueantes sobre la placa neuromuscular.

Bloqueantes neuromusculares (pancuronio, tubocurarina): hay estudios en los que se ha registrado potenciación de la acción del bloqueante neuromuscular, con casos de parálisis respiratoria, por su efecto aditivo al competir el aminoglucósido con la acetilcolina en la placa neuroefectora.

Carboxipenicilinas (piperacilina): hay estudios en los que se ha registrado inhibición del efecto antibiótico de ambos compuestos, al administrarlos a pacientes con insuficiencia renal, por formación de compuestos biológicamente inactivos.

Cefalosporinas (cefalotina): hay estudios en los que se ha registrado posible potenciación de la toxicidad, con riesgo de nefrotoxicidad. No se conoce el mecanismo.

Cisplatino: hay estudios en los que se ha registrado incrementos de los niveles plasmáticos (70-100%) del antibiótico, con posible potenciación de su toxicidad.

Clindamicina: hay algún estudio con gentamicina en el que se ha registrado casos de insuficiencia renal aguda, por adición de sus efectos nefrotóxicos.

Clodrónico, ácido: hay un estudio en el que se ha registrado potenciación de la toxicidad, con aparición de hipocalcemia e hipomagnesemia.

Diuréticos del asa (ácido etacrínico, furosemida): hay estudios con otros aminoglucósidos (estreptomina, gentamicina, kanamicina) en los que se ha registrado potenciación de la ototoxicidad, con episodios de sordera, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Indometacina: hay estudios en los que se ha registrado una posible reducción en la eliminación del antibiótico con riesgo de toxicidad, por una posible reducción de su aclaramiento renal.

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 Embarazo y lactancia

Embarazo: Los aminoglucósidos pueden producir daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Atraviesan la barrera placentaria y se tienen datos de sordera congénita bilateral irreversible, en niños cuyas madres han sido tratadas con estreptomina durante el embarazo. Aunque no se han comunicado datos secundarios graves en fetos o recién nacidos de madres tratadas con

otros aminoglucósidos, existe el potencial de riesgo. Se han realizado estudios de reproducción de amikacina en ratas y monos; los resultados indican que no hay evidencia de alteración de la fertilidad o daño fetal debido a amikacina. No se han realizado estudios bien controlados en mujeres embarazadas, pero la experiencia no incluye evidencia alguna positiva de efectos secundarios en el feto. A pesar de que su uso no es recomendable en mujeres embarazadas, el beneficio terapéutico a alcanzar puede ser eventualmente superior al riesgo potencial teratógeno, pudiendo estar justificado su uso en tales casos, siempre bajo un riguroso control clínico. Si el medicamento se utiliza durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento, se le debe informar 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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No se disponen de datos acerca del efecto de AMIKACINA COMBINO PHARM sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Todos los aminoglucósidos tienen el potencial de inducir toxicidad auditiva, vestibular y renal y bloqueo neuromuscular (ver Advertencias y Precauciones). Estas toxicidades se producen más frecuentemente en pacientes con insuficiencia renal, en pacientes en tratamiento con medicamentos ototóxicos o nefrotóxicos y en pacientes tratados durante largos períodos y/o con dosis superiores a las recomendadas.

Estas reacciones son dependientes de la dosis, del espaciado de las mismas y de la duración del tratamiento. Los síntomas pueden aparecer durante el tratamiento o una vez finalizado el mismo.

A continuación se presenta el listado de reacciones adversas en función de los sistemas afectados y en orden decreciente de frecuencia según los criterios: muy comunes (> 1/10), comunes (>1/100, < 1/10), infrecuentes (>1/1000, <1/100), raros (>1/10000, < 1/1000) y muy raros (<1/10000).

Sistema neurológico		
	muy comunes	Neurotoxicidad-ototoxicidad: los efectos tóxicos del VIII par craneal pueden producir pérdida de la audición, vértigo o ambos efectos a la vez. La amikacina afecta fundamentalmente a la función auditiva. El daño coclear incluye pérdida de la audición en frecuencias altas y generalmente ocurre antes de que la pérdida de audición clínica pueda detectarse mediante pruebas audiométricas.
	infrecuentes	Neurotoxicidad-bloqueo neuromuscular: después del tratamiento con aminoglucósidos pueden aparecer parálisis muscular aguda y apnea. cefalea, temblores
Sistema renal		
	muy común	Nefrotoxicidad: pueden presentarse elevaciones de la creatinina sérica, albuminuria, presencia en la orina de cilindros, leucocitos o eritrocitos, azotemia y oliguria. Los cambios en la función renal son generalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento.
Generales		
	muy comunes	Fiebre medicamentosa
Sistema digestivo		
	infrecuentes	Náuseas, vómitos
Sistema Dermatológico		
	infrecuente	Erupción cutánea
Sistema musculoesquelético		
	infrecuentes	Parestesi, artralgia
Sistema cardiovascular		
	raras	Hipotensión; hipomagnesemia
Sistema sanguíneo		
	raras	Eosinofilia, anemia
Sistema ocular		
	infrecuentemente	infarto macular permanente con pérdida de visión al administrarse amikacina por vía intravítrea (inyección dentro del ojo).

Como se esperaría de los aminoglucósidos, los informes de nefropatía tóxica e insuficiencia renal aguda han sido comunicados durante los estudios de farmacovigilancia.

4.9 Sobredosificación

Los síntomas más característicos de la sobredosificación de aminoglucósidos es la aparición de sordera y/o alteraciones del equilibrio, insuficiencia renal y parálisis respiratoria. Tratamiento: Tratamiento de sostén. No se recomienda el empleo de diuréticos, especialmente del tipo de la furosemida, ya que podría agravar el proceso de insuficiencia renal. En caso de bloqueo neuromuscular intenso, puede ser útil la administración iv de sales de calcio, aunque puede ser precisa la ventilación mecánica. Aunque la hemodiálisis puede ayudar a eliminar el exceso de antibiótico de la sangre, resulta al menos tan útil la administración de carbenicilina o ticarcilina (12-20 g/día, iv), ya que estas penicilinas inactivan "in vivo" a los antibióticos aminoglucósidos. También pueden reducirse los niveles de fármaco por medio de hemofiltración arteriovenosa continua. En neonatos puede considerarse la posibilidad de transfusión exsanguínea.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Amikacina es un antibiótico del grupo de los aminoglucósidos, semisintético, derivado de la kanamicina, de acción bactericida. Se une a la subunidad 30S de los ribosomas bacterianos produciendo un complejo de iniciación 70S de carácter no funcional, de forma que se interfiere la síntesis proteica.

La amikacina se manifiesta activa *in vitro* frente a los siguientes microorganismos:

Gram-negativos: especies de *Pseudomonas*, *Escherichia coli*, especies de *Proteus* (indol-positivos e indol-negativos), especies de *Providencia*, especies de *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*, especies de *Acinetobacter (Mima-Herellea)* y *Citrobacter freundii*.

Gram-positivos: especies de estafilococos productores y no productores de penicilinas, incluyendo cepas resistentes a la meticilina.

No obstante, la amikacina es poco activa frente a otros microorganismos Gram-positivos: *Streptococcus pyogenes*, enterococos y *Streptococcus pneumoniae (Diplococcus pneumoniae)*.

Amikacina resiste la degradación causada por la mayoría de las enzimas inactivantes de aminoglucósidos que se sabe afectan a gentamicina, tobramicina, kanamicina.

Estudios *in vitro* indican que Amikacina combinado con antibióticos β -lactámicos actúan sinérgicamente frente a microorganismos Gram-positivos clínicamente significativos.

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 ≥ 17 mm para indicar sensibilidad. La presencia de zonas de tamaño ≤ 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

Amikacina se absorbe rápidamente tras la administración intramuscular. En voluntarios adultos normales se obtienen concentraciones séricas máximas de 12, 16 y 21 $\mu\text{g}/\text{ml}$, una hora después de la inyección intramuscular de 250 mg (3,7 mg/kg), 375 mg (5 mg/kg) y 500 mg (7,5 mg/kg), respectivamente. A las 10 h, los niveles séricos son de alrededor de 0,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 1,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y 2,1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente.

Con función renal normal, se excreta inalterada en la orina aproximadamente un 91,9% de una dosis i.m. 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$ tras una dosis de 250 mg, 697 $\mu\text{g}/\text{ml}$ tras una dosis de 375 mg y 832 $\mu\text{g}/\text{ml}$ tras una dosis de 500 mg.

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 $\mu\text{g}/\text{ml}$ al finalizar la perfusión y niveles de 24 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 18 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y 0,75 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 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 h.

Infusiones 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.

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). Por tanto, se debe vigilar cuidadosamente la función renal y ajustar la dosis de acuerdo con ésta (ver posología y forma de administración).

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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico y no se ha estudiado la mutagenicidad.

Se han realizado estudios de reproducción con amikacina en ratas y monos; cuyos resultados no han demostrado evidencias de daño fetal ni alteraciones de la fertilidad.

Cuando amikacina se administró subcutáneamente a ratas, a dosis hasta 10 veces la dosis diaria en humanos, no produjo alteración de la fertilidad en machos y hembras.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Relación de excipientes

Ácido sulfúrico 2N, metabisulfito sódico (E222), citrato sódico, agua calidad inyectable.

6.2 Incompatibilidades

Los aminoglicósidos deben ser administrados de forma separada, cualquiera que sea su vía de administración, no debiendo ser físicamente premezclados con otros fármacos.

6.3 Período de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

AMIKACINA COMBINO PHARM 62,5 mg/ml EFG

- Envase venta normal: 1 vial de vidrio boca insulina blanco de tipo I con solución de amikacina equivalente a 125 mg de amikacina base.

- El envase clínico consta de 50 viales.

AMIKACINA COMBINO PHARM 125 mg/ml EFG

- Envase venta normal: 1 vial de vidrio boca insulina blanco de tipo I con solución de amikacina equivalente a 250 mg de amikacina base.
- El envase clínico consta de 50 viales.

AMIKACINA COMBINO PHARM 250 mg/ml EFG. Existen dos presentaciones:

- **500 mg en 2 ml**
 - Envase venta normal: 1 vial de vidrio boca insulina blanco de tipo I con solución de amikacina equivalente a 500 mg de amikacina base
 - El envase clínico consta de 50 viales.
- **1 g en 4 ml**
 - Envase venta normal: 1 vial de vidrio boca penicilina blanco de tipo I con solución de amikacina equivalente a 1g de amikacina base.

Viales de vidrio con tapón de goma de color gris y cápsula precinto de aluminio .

6.6 Instrucciones de uso/manipulación

Adultos:

Para la administración intravenosa en adultos puede diluirse el contenido de un vial de 500 mg en 100-200 ml de un diluyente compatible.

La infusión debe administrarse normalmente en un período de 30-60 minutos.

La dosis diaria total no debe exceder los 15-20 mg/kg/día.

Niños:

En pacientes pediátricos, el volumen de diluyente dependerá de la cantidad tolerada por cada paciente de forma individual.

La infusión en niños debe administrarse en un período de 1 h a 2 h.

AMIKACINA es estable durante 24 horas a temperatura ambiente, a una concentración de 0,25 y 5 mg/ml, en las siguientes soluciones:

Dextrosa al 5% inyección
Dextrosa al 5% y ClNa al 0,2% inyección.
Dextrosa al 5% y ClNa al 0,45% inyección.
ClNa al 0,9% inyección.

Solución de lactato de Ringer
Normosol[®] M en dextrosa al 5% inyección (o Plasma-Lyte 56 inyección en dextrosa al 5% en agua).
Normosol[®] R en dextrosa al 5% inyección (o Plasma-Lyte 148 inyección en dextrosa al 5% en agua).

Las soluciones así preparadas, pueden conservarse durante 60 días a 4 1C, y una vez a temperatura ambiente, pueden utilizarse durante 24 h.

A estas mismas concentraciones, las soluciones pueden mantenerse congeladas durante 30 días a -151C, y una vez descongeladas y almacenadas a 251C, pueden utilizarse durante 24 h.

Los fármacos para administración parenteral deben inspeccionarse visualmente para detectar la posible presencia de partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.

Los aminoglucósidos administrados por cualquiera de las vías mencionadas no deben mezclarse con ningún otro medicamento, sino administrarse por separado.

Debido a la toxicidad potencial de los aminoglucósidos, no se aconseja las recomendaciones de "dosis fijas" que no estén basadas en el peso corporal. Sin embargo, es esencial calcular la dosificación para fijar las necesidades de cada paciente.

7. **NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO PERMANENTE O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN**
COMBINO PHARM S.L. Frutuós Gelabert, 6-8 08970 Sant Joan Despí,
BARCELONA
8. **NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
9. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**
10. **FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO**