

FICHAS TÉCNICAS

- AMIKACINA NORMON 125 mg/2 ml Solución inyectable EFG
- AMIKACINA NORMON 250 mg/2 ml Solución inyectable EFG
- AMIKACINA NORMON 500 mg/2 ml Solución inyectable EFG

- AMIKACINA NORMON 500 mg/100 ml Frasco Infusor EFG.

1. NOMBRE DE LOS MEDICAMENTOS

- AMIKACINA NORMON 125 mg/2 ml Solución inyectable EFG
- AMIKACINA NORMON 250 mg/2 ml Solución inyectable EFG
- AMIKACINA NORMON 500 mg/2 ml Solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

- Cada vial de AMIKACINA NORMON 125 mg/2 ml contiene:
Amikacina (D.C.I.) (sulfato) 125 mg
- Cada vial de AMIKACINA NORMON 250 mg/2 ml contiene:
Amikacina (D.C.I.) (sulfato) 250 mg
- Cada vial de AMIKACINA NORMON 500 mg/2 ml contiene:
Amikacina (D.C.I.) (sulfato) 500 mg

Excipientes: *Ver apartado 6.1.*

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable transparente en viales de 2 ml.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

AMIKACINA NORMON está indicado en el tratamiento de corta duración de infecciones graves, causadas por gérmenes sensibles (Ver apartado 5.1. *Propiedades Farmacodinámicas*):

1. Septicemia (incluyendo sepsis neonatal).
2. Infecciones graves del tracto respiratorio.
3. Infecciones del sistema nervioso central (incluyendo meningitis).
4. Infecciones intra-abdominales, incluyendo peritonitis.
5. Infecciones de la piel, huesos, tejidos blandos, articulaciones.
6. Infecciones en quemados.
7. Infecciones post-quirúrgicas (incluyendo cirugía post-vascular).

8. Infecciones complicadas y recidivantes del aparato urinario.

Los aminoglucósidos, 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 apartado 4.2. *Posología y forma de administración*).

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.

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 NORMON 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.

Deben tenerse en cuenta las directrices oficiales referentes a resistencias bacterianas y al uso y prescripción adecuados de antibióticos.

4.2. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para el cálculo de la dosis correcta debe determinarse el peso del paciente antes del tratamiento. *AMIKACINA NORMON* 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 ≥ 50 ml/min, se 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 bacteriemia, 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 NORMON* 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 en 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 el paciente. La infusión debe administrarse normalmente en un período de 30-60 minutos.

En los lactantes, 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 NORMON 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 plasmáticas pico como valle. Los pacientes que

desarrollan lesiones cocleares o vestibulares pueden no manifestar síntomas durante el tratamiento que adviertan 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 aminoglucósidos 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 aminoglucósidos. 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 aminoglucósidos 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 NORMON contiene metabisulfito de sodio, 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 es 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 ser 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** (penicilinas o cefalosporinas) 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 (estreptomicina, 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 han 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 teratogénico, 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 VEHÍCULOS Y UTILIZAR MAQUINARIA

No se disponen de datos acerca del efecto de *AMIKACINA NORMON* 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.

Neurotoxicidad-bloqueo neuromuscular: después del tratamiento con aminoglucósidos pueden aparecer parálisis muscular aguda y apnea.

- *Infrecuentes:* 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:* Parestesia, 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 son 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

Grupo terapéutico (código ATC): J01GB06: Otros aminoglucósidos.

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 combinada 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 μ g 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

Amikacina se absorbe rápidamente tras la administración intramuscular. En voluntarios adultos normales se obtienen concentraciones séricas máximas de 12, 16 y 21 $\mu\text{g/ml}$, 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 $\mu\text{g/ml}$, 1,2 $\mu\text{g/ml}$ y 2,1 $\mu\text{g/ml}$, 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 $\mu\text{g/ml}$ tras una dosis de 250 mg, 697 $\mu\text{g/ml}$ tras una dosis de 375 mg y 832 $\mu\text{g/ml}$ 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 $\mu\text{g/ml}$ al finalizar la perfusión y niveles de 24 $\mu\text{g/ml}$, 18 $\mu\text{g/ml}$ y 0,75 $\mu\text{g/ml}$ 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 de 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

Los viales de *AMIKACINA NORMON* contienen: Metabisulfito de sodio (E-223), citrato de sodio, ácido sulfúrico (ajustador de pH) y agua para inyección.

6.2. INCOMPATIBILIDADES

Los aminoglucósidos 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

El periodo de validez es de 3 años.

6.4. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en condiciones normales y en su envase original.

En ocasiones la solución puede presentar una coloración amarilla pálida que no indica ninguna alteración en la potencia del fármaco.

6.5. NATURALEZA Y CONTENIDO DEL RECIPIENTE

AMIKACINA NORMON 125 mg/2 ml Solución inyectable, AMIKACINA NORMON 250 mg/2 ml Solución inyectable y AMIKACINA NORMON 500 mg/2 ml Solución inyectable se presentan en viales de vidrio tipo I cerrados con tapón de cauchobutilo y sellado con una cápsula de aluminio. Los envases contienen 1 vial y los envases clínicos 50 viales.

6.6. INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

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 cloruro sódico al 0,2% inyección.
- Dextrosa al 5% y cloruro sódico al 0,45% inyección.
- Cloruro sódico 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 °C, y una vez a temperatura ambiente, pueden utilizarse durante 24 h.

A estas mismas concentraciones, las soluciones pueden mantenerse congeladas durante 30 días a -15°C, y una vez descongeladas y almacenadas a 25°C, 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 Y DOMICILIO PERMANENTE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6

28760 Tres Cantos – Madrid. (ESPAÑA)

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AMIKACINA NORMON 125 mg/2 ml: N° de Registro: 56.995

AMIKACINA NORMON 250 mg/2 ml: N° de Registro: 57.013

AMIKACINA NORMON 500 mg/2 ml: N° de Registro: 57.012

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O REVALIDACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha primera autorización:

AMIKACINA NORMON 125 mg/2 ml: 6 Noviembre de 1986

AMIKACINA NORMON 250 mg/2 ml: 6 Noviembre de 1986

AMIKACINA NORMON 500 mg/2 ml: 6 Noviembre de 1986

10. FECHA DE LA APROBACIÓN/REVISIÓN DE LA FICHA TÉCNICA

Marzo 2002

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AMIKACINA NORMON 500 mg/100 ml Frasco Infusor EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco infusor contiene:

Amikacina (D.C.I.) (sulfato) 500 mg

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

AMIKACINA NORMON Frasco Infusor está indicada en el tratamiento a corto plazo de las siguientes infecciones bacterianas graves causadas por microorganismos sensibles:

- Septicemias, incluyendo sepsis neonatal.
- Infecciones severas del tracto respiratorio.
- Infecciones del aparato osteo-articular.
- Infecciones del sistema nervioso central, incluyendo meningitis.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos.
- Infecciones intraabdominales, incluyendo peritonitis.
- Quemaduras.
- Infecciones postquirúrgicas.
- Infecciones complicadas y recidivantes del aparato urinario cuyo tratamiento no sea posible con otros antibióticos de menor toxicidad. Amikacina no está indicada en los episodios iniciales no complicados del tracto urinario.

Amikacina se ha mostrado efectiva en infecciones causadas por cepas de microorganismos gram-negativos resistentes a gentamicina o tobramicina, particularmente *Proteus rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Amikacina puede considerarse como terapia inicial en el tratamiento de infecciones estafilocócicas en pacientes alérgicos a otros antibióticos y en infecciones mixtas por *Staphylococcus* y bacterias gram-negativas.

4.2. Posología y forma de administración

Antes de iniciar el tratamiento con amikacina es aconsejable realizar un antibiograma, previo aislamiento e identificación del microorganismo causante de la infección. 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 conocerse el resultado del antibiograma.

Si la gravedad de la infección puede suponer un riesgo vital, se puede indicar una terapia inicial simultánea con amikacina y otro antibiótico tipo penicilina o cefalosporina, controlando la función renal y estableciendo la dosis de ambos de acuerdo con la gravedad del cuadro infeccioso y el estado general del paciente. En la sepsis neonatal esta terapia concomitante puede estar indicada en infecciones debidas a microorganismos gram-positivos tales como *Streptococcus* o *Pneumococcus*.

Si se sospecha además la presencia de microorganismos anaerobios debe reconsiderarse la posibilidad de establecer simultáneamente la terapia antimicrobiana apropiada frente a anaerobios junto con amikacina.

La dosis y pauta de administración se establecen según la gravedad de la infección, la sensibilidad del microorganismo infectante, la edad, peso y estado general del paciente. En pacientes con infecciones graves y en casos de insuficiencia renal es aconsejable la monitorización de los niveles plasmáticos. El rango terapéutico de amikacina está comprendido entre 15 y 25 µg/ml, siendo el pico no superior a 30-35 µg/ml (medido de 15 a 30 minutos después de la inyección) y el valle inferior a 10 µg/ml (medido justo antes de la dosis siguiente). Las dosis se expresan en términos de amikacina base.

Pacientes con la función renal normal:

Adultos y niños:

La dosis normal en infecciones graves es de 15 mg/Kg/día dividida en 2 ó 3 dosis iguales (7,5 mg/Kg cada 12 horas o 5 mg/Kg cada 8 horas).

En caso de infecciones no complicadas del tracto urinario puede utilizarse una dosis de 250 mg 2 veces al día.

Recién nacidos:

Se administran inicialmente 20 mg/Kg/día (10 mg/Kg cada 12 horas), continuando con 15 mg/Kg/día (7,5 mg/Kg cada 12 horas).

Como ocurre con otros aminoglucósidos, existen estudios que sugieren que la eficacia conseguida es equivalente cuando se administra la dosis diaria total recomendada en cada caso cada 12 horas o como dosis única cada 24 horas, sin que se produzca un incremento de la nefro y la ototoxicidad, especialmente en infecciones leves o moderadas y en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en todos los casos no está todavía claro si la dosis única es tan efectiva como la convencional, particularmente en niños o en pacientes inmunodeprimidos. En caso de endocarditis no está recomendada esta pauta.

La duración del tratamiento, por lo general, es de 7 a 10 días. La dosis total diaria no debe sobrepasar 15 mg/Kg/día y, en ningún caso, 1,5 g/día. Es deseable limitar la duración del tratamiento a un corto período de tiempo siempre que sea posible. En infecciones difíciles y complicadas puede ser necesario un tratamiento más prolongado. En estos casos, se vigilarán las funciones renal, auditiva (coclear) y vestibular, ya que aumenta la probabilidad de que se produzca toxicidad cuando la duración del tratamiento es superior a 10 días, junto con otros factores como la edad, el estado inicial del paciente o la exposición previa a otros fármacos ototóxicos.

A la dosis recomendada, las infecciones no complicadas producidas por microorganismos sensibles a amikacina deberán responder en 24-48 horas. Si no se obtiene respuesta clínica definitiva en 3-5 días, se suspenderá el tratamiento y se revisará la sensibilidad del microorganismo al antibiótico.

Pacientes con la función renal alterada:

Siempre que sea posible deben monitorizarse las concentraciones séricas de amikacina durante el tratamiento, para establecer la dosis adecuada y disminuir los riesgos de concentraciones elevadas potencialmente tóxicas. En pacientes con la función renal alterada, las dosis pueden ser ajustadas administrando la dosis necesaria para obtener el margen terapéutico convencional a intervalos mayores, o como alternativa en patologías que requieran unos niveles mantenidos (p. ej. endocarditis) administrando una dosis más baja a intervalos de 8 horas.

La dosis recomendada al final de cada sesión de hemodiálisis es de 3 a 5 mg/Kg, en relación con el grado de severidad de la infección.

4.3. Contraindicaciones

Amikacina está contraindicada en casos de hipersensibilidad conocida a cualquier aminoglucósido y en el embarazo y lactancia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Este medicamento contiene 354,21 mg (15,4 mmoles) de sodio por 100 ml, por lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Amikacina es potencialmente nefrotóxica y presenta acción neurotóxica, particularmente sobre el octavo par craneal (ramas auditiva y vestibular).

Precauciones

Amikacina se administrará únicamente cuando no exista otra alternativa terapéutica y cuando se pueda realizar monitorización, en pacientes con función renal disminuida, cuando se utiliza durante períodos muy largos o cuando se administran dosis superiores a las recomendadas, por haber sido comunicados trastornos del octavo par craneal, así como de la función renal. Con el fin de prevenir potenciales efectos tóxicos en determinados pacientes, deben estudiarse los niveles plasmáticos de amikacina, ajustando la dosificación en función de las concentraciones terapéuticas de amikacina, evitando concentraciones plasmáticas pico superiores a 35 µg/ml y valle superiores a 10 µg/ml. La aparición de signos de nefro u ototoxicidad determinará un reajuste de la dosificación o la suspensión del tratamiento, según los casos. La ototoxicidad en niños no está bien determinada.

Los aminoglucósidos deben ser utilizados con precaución en pacientes con trastornos neurológicos o musculares, tales como miastenia gravis o parkinsonismo, ya que estos medicamentos pueden agravar la debilidad muscular a causa de su potencial efecto de tipo curare sobre la función neuromuscular.

En caso de aparecer sobreinfecciones producidas por microorganismos resistentes, debe suspenderse el tratamiento y aplicarse la terapia adecuada.

Amikacina debe ser administrada con precaución, y solamente si no existe otra alternativa, en pacientes prematuros y recién nacidos, debido al desarrollo renal incompleto de estos pacientes y al consiguiente aumento de la semivida del medicamento. En estos casos se recomienda la estricta

monitorización de los niveles plasmáticos, así como tener en cuenta factores como la edad y el peso de los pacientes pediátricos.

Amikacina debe administrarse con precaución en pacientes geriátricos, ya que es más probable que exista una disminución de la función renal dependiente de la edad. No deben excederse las dosis recomendadas y debe supervisarse cuidadosamente la función renal del paciente durante el tratamiento. La pérdida de la audición puede producirse incluso en pacientes con función renal normal.

Los pacientes deben estar bien hidratados durante el tratamiento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se debe evitar el uso de amikacina tanto conjuntamente como en forma secuencial con medicamentos neuro o nefrotóxicos, tales como bacitracina, cisplatino, polimixina B, colistina, cefaloridina, kanamicina, neomicina, estreptomycin, tobramicina, gentamicina, paromomicina, viomicina y vancomicina.

Amikacina no debe ser utilizada conjuntamente con diuréticos potentes, como ácido etacrínico o furosemida, ya que puede producirse ototoxicidad. Cuando se administran por vía intravenosa, los diuréticos pueden aumentar la toxicidad potencial de amikacina al alterar las concentraciones del antibiótico en el suero sanguíneo y en los tejidos.

Se ha reportado un incremento de la incidencia de nefrotoxicidad tras la administración concomitante de aminoglucósidos y cefalosporinas.

Cuando se administran simultáneamente aminoglucósidos con indometacina intravenosa en neonatos prematuros puede disminuir el aclaramiento renal de los aminoglucósidos, produciéndose un aumento de las concentraciones plasmáticas, de las vidas medias de eliminación y del riesgo de toxicidad por aminoglucósidos.

Debido a la posibilidad de parálisis neuromuscular y respiratoria, debe vigilarse la administración concomitante de anestésicos y bloqueantes neuromusculares, tales como succinil colina, tubocurarina o decametonio, así como las masivas transfusiones de sangre con citrato como anticoagulante. Si se produce el bloqueo neuromuscular, las sales de calcio pueden neutralizar ese efecto.

Los aminoglucósidos pueden potenciar el efecto anticoagulante de los derivados cumarínicos por un mecanismo de disminución de la disponibilidad de la vitamina K.

La inactivación de amikacina y otros aminoglucósidos por antibióticos del tipo betalactámicos (penicilinas o cefalosporinas) ha sido demostrada in vitro y en pacientes con disfunción renal grave. No se ha observado esta inactivación en pacientes con función renal normal que reciben dichos antibióticos por diferentes vías de administración.

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo: Los aminoglucósidos atraviesan la barrera placentaria. Los estudios de reproducción realizados en ratas y ratones no han demostrado que amikacina produzca efectos adversos sobre la fertilidad o sobre el feto. No se han realizado estudios adecuados ni bien controlados en humanos. Dado que otros aminoglucósidos se han asociado a sordera en el feto, debe

considerarse cuidadosamente la relación beneficio-riesgo cuando se requiera la administración de esta medicación en situaciones de riesgo para la vida del paciente o en enfermedades graves en las que no se pueda utilizar otra medicación o no sea eficaz.

Lactancia: Los aminoglucósidos se excretan en la leche materna en cantidades pequeñas pero variables. Como regla general no debe iniciarse la lactancia si la madre se encuentra bajo tratamiento con amikacina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

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

- **Nefrotoxicidad:** Aumento del nitrógeno ureico sanguíneo, nitrógeno no proteico y creatinina sérica, presencia de glóbulos rojos y blancos, azotemia, oliguria, cilindruria y proteinuria, especialmente en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal y en pacientes que son tratados durante períodos más prolongados o con dosis más altas de las recomendadas. Los cambios en la función renal suelen ser reversibles cuando se suspende el tratamiento.

- **Neurotoxicidad:** Se han notificado reacciones adversas en las ramificaciones vestibular y auditiva del octavo par craneal, especialmente en pacientes que reciben dosis altas o tratamientos prolongados. El riesgo de ototoxicidad con amikacina es mayor en pacientes con alteraciones renales, siendo la sordera en las frecuencias altas la primera en aparecer, detectándose por audiometría. Pueden producirse mareos, ataxia, vértigo, tinnitus, zumbido de oídos e hipoacusia, que puede ser irreversible.

Se han comunicado casos de bloqueo neuromuscular, con parálisis muscular aguda y apnea.

- **Otras reacciones adversas:** Efectos adversos observados en raras ocasiones son: picor de piel (rash), erupciones exantemáticas, fiebre medicamentosa, cefalea, letargo, parestesias, temblor, náuseas y vómitos, estomatitis, neuropatía periférica y/o encefalopatía, eosinofilia, artralgia, anemia, hipotensión, neuritis óptica, visión borrosa y nistagmo.

- **Alteraciones de las pruebas de laboratorio:** Aumento de las concentraciones séricas de transaminasas (SGOT, SGPT), LDH, fosfatasa alcalina, bilirrubina, nitrógeno ureico y creatinina, y disminución de los niveles séricos de calcio, magnesio, potasio y sodio.

El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún episodio intenso de sordera, hematuria, respiración dificultosa, aumento o descenso de la frecuencia de micción o del volumen de orina, debilidad muscular, náuseas, vómitos, inestabilidad, sensación de taponamiento en los oídos y/o aumento de la sed.

4.9. Sobredosificación

En caso de presentarse una reacción tóxica por sobredosificación o acumulación, a tener en cuenta especialmente en pacientes con insuficiencia renal grave, la diálisis peritoneal o hemodiálisis pueden favorecer la eliminación de amikacina de la sangre. En niños recién nacidos puede tenerse en cuenta una transfusión.

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, etc.).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Amikacina pertenece al grupo farmacoterapéutico J01H. Es un antibiótico del grupo de los aminoglucósidos, semisintético, derivado de la kanamicina. Su acción es bactericida.

El mecanismo de acción de amikacina se debe a su capacidad de penetrar en la bacteria y unirse a las subunidades 30S y 50S de los ribosomas inhibiendo la síntesis proteica. También induce falsas lecturas del código genético con la producción de proteínas no funcionales, ya que provoca la incorporación de aminoácidos en una secuencia equivocada de la cadena polipeptídica.

Amikacina se manifiesta activa in vitro frente a muchas cepas de los siguientes microorganismos:

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

Gram-positivos: *Staphylococcus sp.* productores y no productores de penicilasa, incluyendo cepas resistentes a la metilina.

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

Amikacina resiste la degradación por enzimas inactivadoras de aminoglucósidos que afectan a la gentamicina, tobramicina y kanamicina y que son responsables de la resistencia adquirida a estos aminoglucósidos. En consecuencia, es improbable que se produzca una resistencia cruzada con gentamicina y otros aminoglucósidos, de manera que el porcentaje de cepas sensibles es significativamente mayor para amikacina.

Estudios in vitro han demostrado que amikacina, combinada con un antibiótico beta-lactámico, actúa sinérgicamente frente a muchos organismos gram-negativos de relevancia clínica. Así, la administración de amikacina en conjunción con una penicilina produce un efecto sinérgico frente a ciertas cepas sensibles de *Enterococcus faecalis*.

La concentración mínima inhibitoria (CMI) para los microorganismos más sensibles a amikacina se encuentra entre 0,1 y 8 µg/ml.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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 µg/ml al finalizar la perfusión, y niveles de 24 µg/ml, 18 µg/ml y 0,75 µg/ml a los 30 minutos, 1 hora y 10 horas después de la misma, respectivamente.

Infusiones repetidas de 7,5 mg/Kg cada 12 horas en adultos normales fueron bien toleradas y no causaron acumulación. La unión a proteínas plasmáticas es baja (de 0% a 11%). Los aminoglucósidos difunden principalmente en el líquido extracelular (suero, abscesos, líquido ascítico, pericárdico, pleural, peritoneal, sinovial y linfático). Atraviesan la placenta. En la bilis, leche materna, humor acuoso, secreciones bronquiales, esputo y líquido cefalorraquídeo (LCR) las concentraciones son bajas. En adultos no cruzan la barrera hematoencefálica en concentraciones terapéuticamente adecuadas. Cuando existe inflamación de meninges la penetración aumenta levemente. Se logran niveles más elevados en el LCR de los recién nacidos que en el de los adultos. Se encuentran en altas concentraciones en los órganos muy perfundidos, como el hígado y los pulmones y, en especial, los riñones, donde se acumulan en la corteza renal.

El volumen de distribución en adultos es de 0,26 l/Kg (intervalo de 0,2 a 0,4 l/Kg), en niños de 0,2 a 0,4 l/Kg, en neonatos menores de 1 semana de edad (de peso inferior a 1.500 g) de hasta 0,68 l/Kg y en neonatos menores de 1 semana de edad (de peso superior a 1.500 g) de hasta 0,58 l/Kg.

Amikacina se excreta de forma inalterada en orina por filtración glomerular. El 94% de la dosis administrada se recoge en orina en 24 horas. La vida media de eliminación en adultos con función renal normal es de 2 a 3 horas. En neonatos, debido a su inmadurez renal, la vida media de eliminación es más prolongada, de 5 a 8 horas, y en niños de 2,5 a 4 horas. En pacientes con disfunción renal puede ser de hasta 100 horas dependiendo del grado de disfunción renal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda: La toxicidad aguda de amikacina administrada por vía intraperitoneal e intramuscular es menor en el ratón que en la rata, siendo las DL₅₀ 600 y 350 mg/Kg respectivamente. La DL₅₀ después de la administración intravenosa es de 300 mg/kg para ambas especies.

Toxicidad subaguda: Se administró amikacina por vía intramuscular durante 28 días a ratas, a las dosis de 100 y 400 mg/Kg/día, y por vía intravenosa a conejos, a las dosis de 16,6 y 33,3 mg/Kg/día. En las ratas tratadas con la dosis más alta se observó una disminución de la colesterolemia, eritrocitos y hemoglobina, ligera hematuria e incremento de azotemia y peso corporal. En general no se observaron modificaciones en las condiciones generales y en los parámetros hematológicos y bioquímicos del conejo.

Toxicidad crónica: Administrando amikacina por vía intramuscular a ratas y perros a la dosis de 50-200 mg/Kg/día durante 182 días, no se observó ningún fenómeno tóxico, excepto una disminución de RBC, hemoglobina y proteínas totales y un incremento de la azotemia y peso del riñón a la mayor dosis. Las mismas alteraciones (a 200 mg/Kg/día) fueron observadas en perros, que también presentaron una disminución de la actividad motora y de la efectividad.

Efecto sobre la fertilidad y teratogenia: Amikacina, administrada subcutáneamente a ratas a dosis 4 veces la dosis diaria humana, no causó deterioro de la fertilidad ni en machos ni en hembras. Estudios llevados a cabo en ratas y ratones no han evidenciado efectos adversos sobre el feto debidos a amikacina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Relación de excipientes

Cloruro de sodio, hidróxido de sodio (ajustador de pH) y agua para inyección.

6.2. Incompatibilidades

Amikacina no debe mezclarse con ningún otro producto en el frasco infusor para su administración.

6.3. Período de validez

El producto es estable durante 3 años cuando se almacena a temperatura ambiente y en sus envases originales.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No se precisan.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Envases conteniendo un frasco infusor de vidrio tipo II, con tapón infusor de bromobutilo y cápsula de aluminio con tipo de cierre "Flipp-Off", conteniendo 100 ml de una solución de amikacina (sulfato) de 5 mg/ml de concentración.

Envase clínico conteniendo 50 frascos infusores.

6.6. Instrucciones de uso y manipulación

AMIKACINA NORMON 500 mg/100 ml, Frasco Infusor, se administra por infusión durante un período de 30-60 minutos excepto en los lactantes, en los que la administración se hará a lo largo de 1-2 horas.

6.7. Nombre y domicilio permanente del titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760
Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)