

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AMIKACINA NORMON 500 mg/100 ml Solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 100 ml de solución contienen:

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

AMIKACINA NORMON solución para perfusión 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, estreptomina, tobramicina, gentamicina, paromomicina, viomicina y vancomicina.

Amikacina no debe ser utilizada conjuntamente con diuréticos potentes, como ácido etacrínico o furosemina, 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 meticilina.

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 o en la bolsa para su administración.

6.3. PERÍODO DE VALIDEZ

Frascos: 3 años.

Bolsas: 2 años.

6.4. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Frascos: No se precisan. Conservar en su envase original.

Bolsas: Conservar por debajo de 30 °C. Conservar en su envase original.

Desechar si se observan alteraciones en el envase o en el líquido que contiene.

6.5. NATURALEZA Y CONTENIDO DEL RECIPIENTE

Frascos: Envases conteniendo un frasco infusor de vidrio tipo II, con tapón infusor 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.

Bolsas: Bolsa de plástico con sobrebolsa de plástico, conteniendo 100 ml de una solución de amikacina (sulfato) de 5 mg/ml de concentración.

Envase clínico conteniendo 50 bolsas.

6.6. INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

AMIKACINA NORMON 500 mg/100 ml solución para perfusión 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)