

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amikacina Noridem 250 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución inyectable contiene 250 mg de amikacina (como sulfato).

Cada ampolla de 2 ml contiene 500 mg de amikacina.

Excipiente con efecto conocido:

Cada ml contiene 3 mg de metabisulfito sódico.

Para la lista completa de excipientes, véase sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión (inyectable/para perfusión)

Solución transparente, de incolora a amarillo pálido, libre de partículas visibles.

pH: 3,5-5,5

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

La amikacina está indicada para el tratamiento a corto plazo de las siguientes infecciones graves debidas a cepas sensibles de bacterias (ver sección 5.1) cuando agentes antimicrobianos menos tóxicos no sean eficaces:

- Infecciones severas del tracto respiratorio
- Infecciones severas óseas y de articulaciones
- Infección severa del sistema nervioso central (incluidas meningitis)
- Infecciones severas de la piel y tejidos blandos, incluyendo quemaduras
- Infecciones intraabdominales, incluyendo peritonitis,
- Infecciones postoperatorias (incluyendo cirugía cardiovascular)
- Infecciones complicadas severas del tracto urinario
- Endocarditis bacteriana

Tratamiento de pacientes con bacteremia asociada con, o que se sospecha esté asociada con, las infecciones anteriores.

En algunas infecciones graves, tales como sepsis neonatal, puede ser adecuado un tratamiento concomitante con un fármaco de tipo penicilina, dado que estas infecciones pueden ser debidas a organismos Grampositivos tales como estreptococos y neumococos.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

## 4.2 Posología y forma de administración

La amikacina se usa generalmente en combinación con otros antibióticos adecuados. La dosis de amikacina depende de la infección, del estado del paciente y de la función renal. Debe tenerse en cuenta las guías locales.

### Posología

Debe obtenerse el peso corporal del paciente previo al tratamiento para el cálculo de la dosificación correcta.

El estado de la función renal debe estimarse midiendo la concentración de creatinina en suero o calculando la velocidad de aclaramiento de la creatinina endógena. Debe reevaluarse la función renal periódicamente durante el tratamiento. La medición de urea en sangre es mucho menos fiable para este propósito.

Siempre que sea posible deben medirse las concentraciones de amikacina para garantizar unas concentraciones adecuadas pero no excesivas. Es deseable medir las concentraciones pico y valle de forma intermitente durante el tratamiento. Deberán evitarse concentraciones pico (30-90 minutos después de la inyección) por encima de 35 mcg (microgramos)/ml y concentraciones valle (justo antes de la siguiente dosis) por encima de 10 mcg (microgramos)/ml. La dosificación deberá ajustarse como se indica. En pacientes con función renal normal puede utilizarse una dosificación de una vez al día. Las concentraciones pico en estos casos podrán superar 35 mcg (microgramos)/ml (ver a continuación Administración diaria única e Insuficiencia renal).

### **Adultos y niños mayores de 12 años:**

La dosificación intramuscular o intravenosa recomendada para adultos y adolescentes con función renal normal (aclaramiento de creatinina  $\geq 50$  ml/min) es de 15 mg/kg/día, que puede administrarse como dosis diaria única o dividida en 2 dosis iguales, es decir, 7,5 mg/kg cada 12 horas. La dosis diaria total no deberá ser superior a 1,5 g. En pacientes con endocarditis y en pacientes neutropénicos febriles la dosificación deberá ser de dos veces al día, ya que no hay datos suficientes que apoyen la dosificación una vez al día.

### **Niños con edades de 4 semanas a 12 años:**

La dosis intramuscular o intravenosa (perfusión intravenosa lenta) recomendada en niños con función renal normal es de 15-20 mg/kg/día, que puede administrarse como 15-20 mg/kg una vez al día o como 7,5 mg/kg cada 12 horas. En pacientes con endocarditis y en pacientes neutropénicos febriles la dosificación deberá ser de dos veces al día, ya que no hay datos suficientes que apoyen la dosificación una vez al día.

### **Neonatos:**

Dosis de carga inicial de 10 mg/kg seguida de 7,5 mg/kg cada 12 horas (ver secciones 4.4 y 5.2).

### **Niños prematuros:**

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

Los datos sobre administración diaria única a pacientes con otras infecciones sistémicas son limitados (ver también más arriba para el control de las concentraciones pico y valle de amikacina en suero).

La duración habitual del tratamiento es de 7 a 10 días. En una mayoría de casos, los aminoglucósidos se indican únicamente al inicio del tratamiento cuando el inóculo es potencialmente alto y cuando hay

incertidumbre sobre la eficacia del tratamiento, y para una duración de tratamiento  $\leq 5$  días debido a su relación beneficio/riesgo (actividad bactericida/toxicidad correlacionada con la duración del tratamiento). La dosis diaria total con todos los modos de administración no deberá superar los 20 mg/kg/día. En infecciones difíciles y complicadas donde se considere un tratamiento de más de 10 días, deberá reevaluarse el uso de la amikacina y, si se continúa, deberá monitorizarse la función renal, auditiva y vestibular así como las concentraciones de amikacina en suero.

Al nivel de dosis recomendado, las infecciones no complicadas debidas a microorganismos sensibles a la amikacina deberían sentir su efecto a las 24 o 48 horas. Si no se observa una respuesta clínica clara después de 3 a 5 días, debe suspenderse el tratamiento y volver a realizarse pruebas de susceptibilidad del patógeno al antibiótico. La incapacidad para responder a la infección puede deberse a la resistencia del microorganismo o a la presencia de focos sépticos que requieren drenaje quirúrgico.

### ***Deterioro de la función renal***

En pacientes con insuficiencia renal reflejada en un aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min, no es deseable la administración de la dosis diaria total recomendada de amikacina en dosis diarias únicas dado que estos pacientes estarán expuestos de forma prolongada a concentraciones valle elevadas. Ver más abajo para los ajustes de dosis en pacientes con deterioro de la función renal.

Para pacientes con deterioro de la función renal que reciban la dosificación habitual de dos o tres veces al día, deberán monitorizarse siempre que sea posible las concentraciones en suero de amikacina mediante procedimientos de ensayo adecuados. Deberán ajustarse las dosis en pacientes con deterioro de la función renal bien administrando dosis normales a intervalos prolongados o administrando dosis reducidas a intervalos fijos.

Ambos métodos se basan en los valores de aclaramiento de creatinina o de creatinina en suero dado que se ha observado que están correlacionados con las semividas del aminoglucósido en pacientes con función renal disminuida. Estos programas de dosificación deben utilizarse junto con observaciones clínicas y de laboratorio cuidadosas del paciente y deberán modificarse según sea necesario, incluyendo su modificación cuando se esté llevando a cabo una diálisis.

### **Dosificación normal en intervalos prolongados**

Si no hay datos sobre el aclaramiento de creatinina y el estado del paciente es estable, puede calcularse un intervalo de dosificación en horas para la dosis única normal (es decir, que se habría administrado a pacientes con función renal normal en un régimen de dos veces al día, 7,5 mg/kg por día) multiplicando la creatinina en suero del paciente por nueve. Por ejemplo, si la concentración de creatinina en suero es de 2 mg/100 ml, la dosis única recomendada (7,5 mg/kg) deberá administrarse cada 18 horas.

### **Dosis reducida a intervalos de tiempo fijos entre dosis**

Cuando deba administrarse la amikacina con un intervalo temporal fijo en caso de insuficiencia renal, debe reducirse la dosis. En estos pacientes deberán medirse las concentraciones de amikacina en suero para garantizar una administración precisa y evitar concentraciones de suero excesivas. Si no se dispone de las determinaciones de suero y el estado del paciente es estable, los valores de creatinina en suero o los valores

de aclaramiento de creatinina en suero son los indicadores más fácilmente disponibles del grado de insuficiencia renal que pueden utilizarse como guía de dosificación.

Primero, iniciar el tratamiento administrando una dosis normal, 7,5 mg/kg, como dosis de carga. Esta dosis es la misma que la normalmente recomendada que se calcularía para un paciente con una función renal normal (como se describe más arriba).

Para determinar el tamaño de las dosis de mantenimiento a administrar cada 12 horas, la dosis de carga deberá reducirse en proporción a la reducción de la tasa de aclaramiento de creatinina del paciente:

Dosis de mantenimiento cada 12 horas =

$$\frac{\text{CrCL observado en ml/min} \times \text{dosis de carga calculada en mg}}{\text{CrCL normal en ml/min}}$$

(CrCI = tasa de aclaramiento de creatinina)

Una forma alternativa para determinar dosis reducidas a intervalos de 12 horas (para pacientes cuyos valores de creatinina en suero en el estado estacionarios son conocidos) es dividir la dosis normalmente recomendadas por la creatinina en suero del paciente.

Los regímenes de dosificación anteriores no pretenden ser recomendaciones rígidas, sino que se proporcionan como guías de dosificación cuando la medición de la concentración de amikacina en suero no es viable.

### **Pacientes obesos**

La amikacina se difunde mal al tejido graso. La dosis adecuada puede calcularse utilizando el peso corporal ideal estimado del paciente más el 40 % del exceso, como el peso sobre el que determinar los mg/kg.

El ajuste de dosis debe hacerse dependiendo de la monitorización en plasma. La dosis máxima de 1,5 g por día no debe sobrepasarse. La duración del tratamiento deberá estar limitada de 7 a 10 días.

### **Pacientes con ascitis**

Deben administrarse dosis más altas para obtener concentraciones en suero adecuadas dada la distribución relativamente mayor en el compartimento extracelular.

### **Forma de administración**

Amikacina Noridem puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa. **Debe tenerse en cuenta las guías locales.**

### **Administración intravenosa**

En adultos pueden administrarse tal cual (2-3 minutos) o por perfusión lenta en 30 a 60 minutos. **Puede considerarse como un manejo adecuado, una perfusión lenta durante 30 minutos junto con las**

**concentraciones de amikacina en suero medidas 30 minutos después del final de la perfusión, teniendo en cuenta los objetivos farmacocinéticos/farmacodinámicos y concentraciones de fármaco monitorizadas en tiempos adecuados con un enfoque estandarizado.**

#### Recomendación especial para la administración intravenosa en la población pediátrica

En pacientes pediátricos, la cantidad de diluyentes utilizada dependerá de la cantidad de amikacina tolerada por el paciente. La solución deberá perfundirse normalmente durante un periodo de 30 a 60 minutos. Los niños deberán recibir una perfusión de 1 a 2 horas.

La amikacina no deberá mezclarse con otros medicamentos, pero puede administrarse por separado de acuerdo con la dosis y vía de administración recomendadas.

Para obtener instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, véase la sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Amikacina sulfato inyectable está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes indicados en la sección 6.1.

La amikacina sulfato inyectable está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a otros aminoglucósidos debido a la hipersensibilidad cruzada de los pacientes a los fármacos de esta clase.

Además, amikacina sulfato inyectable está contraindicado:

- con el uso concomitante de atalureno (ver sección 4.5).

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

Es necesaria precaución en pacientes con insuficiencia renal preexistente o con daño auditivo o vestibular preexistente. Los pacientes sometidos a tratamiento con aminoglucósidos por vía parenteral deberán ser monitorizados estrechamente por la posible ototoxicidad y nefrotoxicidad asociadas a su uso. No se ha establecido la seguridad de periodos de tratamiento de más de 14 días.

#### **Neuro/ototoxicidad**

La neurotoxicidad, manifestada como ototoxicidad auditiva bilateral y/o vestibular puede aparecer en pacientes tratados con aminoglucósidos. El riesgo de ototoxicidad inducida por aminoglucósidos es mayor en pacientes con deterioro de la función renal o en pacientes cuya terapia se prolonga durante 5-7 días de tratamiento, incluso en pacientes sanos. La sordera a altas frecuencias normalmente aparece primero, que únicamente puede detectarse mediante pruebas de audiometría. Puede aparecer vértigo y constituir una prueba de lesión vestibular. Otras manifestaciones de neurotoxicidad pueden incluir entumecimiento, hormigueo en la piel, contracciones musculares y convulsiones. Los pacientes que desarrollan daño coclear o vestibular pueden no presentar síntomas durante el tratamiento que les advierta de estar desarrollando toxicidad del octavo nervio, pudiendo producirse una sordera bilateral irreversible total o parcial o vértigo incapacitante, después de que se haya dejado de tomar el medicamento. La ototoxicidad inducida por aminoglucósidos es normalmente irreversible.

Existe un mayor riesgo de ototoxicidad en pacientes con mutaciones del ADN mitocondrial (en particular la sustitución de A por G en el nucleótido 1555 en el gen del ARNr 12S), incluso si los niveles séricos de

aminoglucósidos están dentro del intervalo recomendado durante el tratamiento. En estos pacientes se deben considerar opciones de tratamiento alternativas. En pacientes con antecedentes familiares de mutaciones relevantes o sordera inducida por aminoglucósidos, deben considerarse tratamientos alternativos o pruebas genéticas antes de la administración.

### **Toxicidad neuromuscular**

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

El bloqueo neuromuscular y la parálisis muscular se ha demostrado en animales de laboratorio que han recibido dosis elevadas de la amikacina.

La administración de aminoglucósidos a pacientes con enfermedad neuromuscular tales como miastenia gravis o enfermedad de Parkinson requiere una precaución extrema, dado que estos fármacos pueden agravar la debilidad muscular debido a su efecto potencial similar al curare sobre la unión neuromuscular.

### **Toxicidad renal**

Los aminoglucósidos son potencialmente nefrotóxicos. La toxicidad renal es independiente de la concentración máxima obtenida en plasma ( $C_{max}$ ). El riesgo de nefrotoxicidad es mayor en pacientes con deterioro de la función renal, y en aquellos que reciben dosis elevadas, o en quienes el tratamiento se prolonga.

Los pacientes deben estar bien hidratados durante el tratamiento y debe evaluarse la función renal con los métodos habituales antes del inicio del tratamiento, y diariamente durante el tratamiento. La dosis deberá reducirse en caso de síntomas de disfunción renal tales como: cilindruuria, presencia de leucocitos o eritrocitos, albuminuria, reducción en el aclaramiento de la creatinina, hipodensidad, hiperazotemia, elevación de la creatinina del suero y oliguria. El tratamiento debe suspenderse si la azotemia aumenta o si el volumen de orina se reduce gradualmente.

Los pacientes de edad avanzada pueden tener una función renal reducida, que puede no ser evidente en pruebas de cribado rutinarias tales como nitrógeno ureico en sangre (BUN) o creatinina del suero. Puede ser más útil una determinación del aclaramiento de la creatinina. La monitorización de la función renal en pacientes de edad avanzada durante el tratamiento con aminoglucósidos es especialmente importante.

La función renal y la del octavo nervio craneal debe monitorizarse estrechamente, especialmente en pacientes con insuficiencia renal conocida o sospechada, al inicio del tratamiento, así como en pacientes cuya función renal es inicialmente normal pero que desarrollan síntomas de disfunción renal durante el tratamiento. Las concentraciones en suero de la amikacina deberán monitorizarse siempre que sea posible para garantizar unas concentraciones adecuadas y para evitar niveles potencialmente tóxicos. Debe examinarse la orina para detectar una reducción de la gravedad específica de la misma, un aumento de la excreción de proteínas, y la presencia de células o cilindros. El nitrógeno ureico en sangre, la creatinina del suero o el aclaramiento de la creatinina deberá medirse periódicamente. Deberán obtenerse audiogramas en series, siempre que sea posible, en pacientes lo suficientemente mayores como para poder ser sometidos a pruebas, especialmente en pacientes de alto riesgo. Indicios de ototoxicidad (mareo, vértigo, tinnitus y pérdida de audición) o la nefrotoxicidad requieren la suspensión del antibiótico o un ajuste de dosis.

Deberá evitarse el uso concurrente y/o secuencial, oral o tópico, de otros productos neurotóxicos o nefrotóxicos. Otros factores que pueden aumentar el riesgo de toxicidad son edad avanzada, deshidratación y cirrosis de grados B y C según la clasificación de Child-Pugh.

La mezcla de aminoglucósidos con antibióticos  $\beta$ -lactámicos (penicilinas o cefalosporinas) *in vitro* puede dar lugar a una inactivación mutua significativa. Puede producirse también una menor actividad en suero cuando se administran un antibiótico aminoglucósido o de tipo penicilina *in vivo* por rutas separadas. La inactivación del aminoglucósido es clínicamente significativa únicamente en pacientes con insuficiencia renal grave. La inactivación puede continuar en muestras de fluidos corporales recogidos para ensayo, dando lugar a lecturas inexactas del aminoglucósido. Tales muestras deberán procesarse adecuadamente (analizados inmediatamente, congelados, o tratados con beta-lactamasa).

### **Reacciones alérgicas**

Amikacina Noridem contiene bisulfito sódico, un sulfito que puede causar reacciones de tipo alérgico en algunas personas susceptibles, tales como síntomas anafilácticos potencialmente mortales o episodios de asma menos graves. La sensibilidad a los sulfitos en la población general es poco frecuente y la incidencia general es probablemente baja. La sensibilidad a los sulfitos es más frecuente en personas asmáticas que en no asmáticas.

### **Población pediátrica**

Los aminoglucósidos deben utilizarse con precaución en niños prematuros y neonatos debido a la inmadurez renal de estos pacientes y a la prolongación resultante de la semivida en suero de estos principios activos.

### **Otros**

Los aminoglucósidos se absorben rápidamente y casi totalmente cuando se aplican tópicamente, excepto para la vejiga urinaria, en combinación con procedimientos quirúrgicos. Se ha notificado sordera irreversible, fallo renal y muerte debido a bloqueo neuromuscular tras irrigación, tanto de campos quirúrgicos extensos como pequeños, con una preparación de aminoglucósido.

Como en otros antibióticos, el uso de amikacina puede dar lugar al crecimiento excesivo de organismos no sensibles. Si sucede esto, deberá establecerse un tratamiento adecuado.

Se ha comunicado infarto macular que a veces lleva a una pérdida de la visión permanente tras la administración intravítrea (inyección en el ojo) de amikacina.

### **Excipientes**

Sodio: Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ampolla, es decir, está esencialmente «exento de sodio».

Metabisulfito sódico: Puede causar raramente reacciones de hipersensibilidad graves y broncoespasmo.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El uso concomitante o en serie de otros fármacos neurotóxicos ototóxicos (teicoplanina) o nefrotóxicos, en particular bacitracina, cisplatino, anfotericina B, ciclosporina, tacrolimus, cefaloridina, paromomicina, viomicina, polimixina B, colistina, vancomicina u otros aminoglucósidos deberá evitarse debido al potencial de efectos aditivos. Se ha comunicado un aumento de la nefrotoxicidad tras una administración

parenteral concomitante de antibióticos aminoglucósidos y cefalosporinas. El uso concomitante de cefalosporina puede elevar engañosamente la concentración en suero de la creatinina.

Deberá evitarse el uso concomitante del inyectable de amikacina sulfato con diuréticos potentes (ácido etacrínico o furosemida) dado que los diuréticos por sí mismos pueden causar ototoxicidad. Además, cuando se administran por vía intravenosa, los diuréticos pueden potenciar la toxicidad de los aminoglucósidos alterando las concentraciones de antibiótico en suero y tejidos.

Puede producirse también una menor actividad en suero cuando se administran un antibiótico aminoglucósido o de tipo penicilina *in vivo* por rutas separadas.

### **Bifosfonatos**

El riesgo de hipocalcemia aumenta cuando los aminoglucósidos se administran con bisfosfonatos.

Hay un mayor riesgo de nefrotoxicidad y posiblemente de ototoxicidad cuando se administran aminoglucósidos con compuestos de platino.

La tiamina (vitamina B1) administrada concomitantemente puede ser destruida por el componente reactivo de bisulfito sódico de la formulación de amikacina sulfato.

La indometacina puede aumentar las concentraciones en plasma de amikacina en neonatos.

Hay un riesgo de parálisis respiratoria en pacientes que reciban anestesia, agentes de bloqueo neuromuscular tales como succinilcolina, decametonio, atracurio, rocuronio, vecuronio o en pacientes que reciben grandes transfusiones de sangre anticoagulada con citrato.

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

En un tratamiento concomitante con amikacina y principios activos relajantes musculares (p. ej. d-tubocurarina), agentes curarizantes, toxina botulínica, antibióticos de polimixina, procainamida, grandes cantidades de sangre citrada o de anestesia por inhalación (p. ej.. halotano), debe esperarse que el bloqueo neuromuscular ejercido por estos principios activos esté aumentado. En caso de cirugía, el anestesista deberá ser informado de que se está administrando este medicamento. La inyección de sales de calcio puede revertir el bloqueo neuromuscular debido a aminoglucósidos (ver sección 4.9).

### **Atalureno**

La amikacina no debe coadministrarse con atalureno debido al riesgo de potenciación de la nefrotoxicidad del aminoglucósido (ver sección 4.3).

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

### **Embarazo**

La amikacina deberá administrarse a embarazadas y neonatos solo cuando sea claramente necesario y bajo supervisión médica (ver sección 4.4).

Hay datos limitados sobre el uso de aminoglucósidos en el embarazo. Los aminoglucósidos pueden producir daño fetal. Los aminoglucósidos atraviesan la placenta y ha habido informes de sordera congénita bilateral total e irreversible en niños cuyas madres recibieron estreptomycin durante el embarazo. Aunque

no se han comunicado efectos adversos en el feto o en recién nacidos en mujeres embarazadas tratadas con otros aminoglucósidos, la posibilidad de daño existe. Si la amikacina se utiliza durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras toma este fármaco, la paciente deberá ser informada del peligro potencial para el feto.

#### Lactancia

Se desconoce si la amikacina se excreta en la leche humana. Debe decidirse si se suspende la lactancia o se suspende el tratamiento.

#### Fertilidad

En estudios de toxicología de la reproducción en ratones y ratas con amikacina administrada por vía parenteral, no se ha comunicado ningún efecto sobre la fertilidad o toxicidad fetal (véase la sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a la aparición de algunos efectos adversos (ver sección 4.8) la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada.

### **4.8 Reacciones adversas**

Todos los aminoglucósidos tienen el potencial de inducir ototoxicidad, toxicidad renal y bloqueo neuromuscular. Estas toxicidades aparecen con mayor frecuencia en pacientes con insuficiencia renal, en pacientes tratados con otros fármacos ototóxicos y nefrotóxicos y en pacientes tratados durante periodos más largos y/o con dosis más altas que las recomendadas (véase la sección 4.4).

La lista se presenta por sistema, órgano, clase, término preferido de MedDRA y por frecuencia, utilizando las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy rara ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Término de MedDRA</b>
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Poco frecuente	Superinfecciones o colonización de bacterias o levaduras resistentes <sup>a</sup>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Rara	Anemia, eosinofilia, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	No conocida	Respuesta anafiláctica (reacción anafiláctica, shock anafiláctico y reacción anafilactoide), hipersensibilidad
<i>Trastornos metabólicos y de la nutrición</i>	Rara	Hipomagnesemia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Poco frecuente	Mareo <sup>1</sup> , vértigo <sup>1</sup>
	No conocida	Parálisis <sup>a</sup>
	Rara	Temblor <sup>a</sup> , parestesia <sup>a</sup> , dolor de cabeza, trastorno del equilibrio <sup>a</sup> , migraña
	Muy rara	Bloqueo neuromuscular
<i>Trastornos oculares</i>	Poco frecuente	Nistagmo <sup>1</sup>
	Rara	Ceguera <sup>b</sup> , infarto retiniano <sup>b</sup>

<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Rara	Tinnitus <sup>a</sup> , hipoacusia <sup>a</sup>
	No conocida	Sordera <sup>a</sup> , sordera neurosensorial <sup>a</sup>
<i>Trastornos vasculares</i>	Rara	Hipotensión
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	No conocida	Apnea, broncoespasmo
	Rara	Depresión de la función respiratoria <sup>3</sup>
	Muy rara	Parálisis respiratoria <sup>3</sup> (casos aislados)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Poco frecuente	Náuseas, vómitos
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Rara	Prurito, urticaria, exantema, eritema cutáneo
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y óseo</i>	Rara	Artralgia, contracción muscular <sup>a</sup>
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Poco frecuente	Daño a túbulo renales <sup>2</sup> , deterioro renal <sup>2</sup>
	No conocida	Fallo renal agudo, nefropatía tóxica, células en la orina <sup>a</sup>
	Rara	Oliguria <sup>a</sup> , aumento de la creatinina en suero <sup>a</sup> , albuminuria <sup>a</sup> , azotemia <sup>a</sup> , eritrocitos en orina <sup>a</sup> , leucocitos en orina <sup>a</sup>
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Rara	Pirexia
<i>Investigaciones</i>	Rara	Aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina (leve y transitorio)

<sup>a</sup> Ver sección 4.4

<sup>b</sup> La amikacina no está prevista para uso intravítreo. Se ha informado de ceguera e infarto retiniano tras una inyección intravítrea (inyección en el ojo) de amikacina.

- (1) Estos efectos se observaron en particular cuando se superó el nivel de dosis recomendado, en tratamientos que duraban más de 10 días, o cuando la dosis no se reducía adecuadamente para pacientes con disfunción renal. Síntomas iniciales de trastorno vestibular son mareo, náuseas y vómitos. El examen clínico revela con frecuencia nistagmo. Los trastornos vestibulares son reversibles en casi todos los casos. Los primeros síntomas de disfunción coclear incluyen con frecuencia una pérdida de percepción de tonos altos ( $\geq 4.000$  Hertz) que precede a la pérdida de audición y que se detecta únicamente por audiometría.
- (2) Otro efecto adverso poco frecuente es el daño a los túbulo renales, con insuficiencia renal. El mecanismo de daño renal implica acumulación en los lisosomas, inhibición de la fosfolipasa y necrosis de las células tubulares tras administración repetida de amikacina. Una dosificación de una vez al día puede reducir el riesgo de nefrotoxicidad. El daño renal es reversible en diversos grados, pero exacerba el riesgo de un proceso acumulativo que puede causar o intensificar los efectos ototóxicos. Es posible un incremento de la concentración de creatinina en suero, la presencia de albúmina, eritrocitos y leucocitos o cilindros en la orina, uremia y oliguria.
- (3) En casos raros, si la perfusión intravenosa del medicamento es demasiado rápida, pueden deprimirse gravemente las funciones respiratorias. En casos aislados esto puede dar lugar a parálisis respiratoria; el riesgo también existe cuando la amikacina se administra en combinación con anestesia y relajantes musculares (ver sección 4.5).

Los cambios en la función renal son normalmente reversibles al dejar de administrar el fármaco.

Los efectos tóxicos en el octavo nervio craneal pueden dar lugar a la pérdida de audición, a la pérdida de equilibrio o ambos. La amikacina afecta principalmente a la función auditiva. El deterioro coclear conlleva sordera a altas frecuencias y aparece normalmente antes de que se detecte clínicamente la pérdida de audición mediante una audiometría (ver sección 4.4).

#### Comunicación de posibles efectos adversos

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

### **4.9 Sobredosis**

En caso de sobredosificación hay un riesgo general de reacciones nefrotóxicas, ototóxicas y neurotóxicas (bloqueo neuromuscular). El bloqueo neuromuscular con parada respiratoria requiere un tratamiento adecuado que incluye la aplicación de calcio iónico (p. ej. como gluconato o lactobionato en solución al 10-20 %) (Ver sección 4.4). En caso de sobredosificación o de reacción tóxica, la diálisis peritoneal o la hemodiálisis ayudarán a la eliminación de la amikacina de la sangre.

Las concentraciones de amikacina también se reducen durante una hemofiltración arteriovenosa continua. En el recién nacido, también puede considerarse una transfusión de intercambio.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

#### Mecanismo de acción

La amikacina actúa a través de la inhibición de la síntesis de proteínas en el ribosoma bacteriano por la interacción con la RNS ribosómica y la posterior inhibición de la traducción en microbios sensibles. Esto produce una acción bactericida.

#### FC/FD

Los parámetros FC/FD más importantes para predecir el efecto bactericida de la amikacina es la relación de la concentración máxima en suero ( $C_{max}$ ) y la concentración mínima inhibitoria (CMI) del patógeno respectivo. Se considera que una relación de  $C_{max}/CMI$  de 8:1 o 10:1 da lugar a una destrucción bacteriana eficiente y a la prevención del nuevo crecimiento bacteriano.

La amikacina muestra un efecto post-antibiótico in vitro e in vivo. El efecto post-antibiótico permite que el intervalo de dosificación se extienda sin pérdida de eficacia frente a la mayor parte de los bacilos Gramnegativos.

#### Mecanismos de resistencia

La resistencia a la amikacina puede producirse mediante los siguientes mecanismos:

– Inactivación enzimática: Una modificación enzimática de las moléculas de aminoglucósido es el mecanismo de resistencia prevalente. Es mediada por las acetiltransferasas, fosfotransferasas o

nucleotidiltransferasas, principalmente codificadas por plásmidos. La amikacina ha demostrado ser eficaz frente a muchas cepas resistentes a aminoglucósidos debido a su capacidad de resistir la degradación por enzimas inactivadoras de aminoglucósidos.

– Penetración reducida y salida activa: Estos mecanismos de resistencia se observan en *Pseudomonas aeruginosa*. Datos recientes indican la aparición de mecanismos de resistencia similares en *Acinetobacter* spp.

– Alteración de la estructura de la diana: Se observan modificaciones dentro de los ribosomas únicamente de forma ocasional como causa de la resistencia.

La aparición de resistencia durante el tratamiento es poco habitual. Existe una resistencia cruzada parcial entre la amikacina y otros antibióticos aminoglucósidos.

#### Puntos de corte

Los criterios interpretativos de los puntos de corte de pruebas de sensibilidad de CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad han sido establecidas por el Comité Europeo de Pruebas de la Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST) para amikacina y se especifican aquí: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

Espectro de actividad de la amikacina:

La prevalencia de las resistencias adquiridas puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies, y es deseable contar con información local sobre la resistencia, sobre todo cuando se tratan infecciones graves. Según sea necesario, se debe buscar el consejo de expertos cuando la prevalencia local de la resistencia es tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable.

<b>Especies frecuentemente sensibles</b>
<b><i>Microorganismos aeróbicos Grampositivos</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i> <sup>o</sup>
<b><i>Microorganismos aeróbicos Gramnegativos</i></b>
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i> <sup>o</sup>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>1</sup>
<i>Salmonella enterica</i> <sup>o</sup>
<i>Serratia liquefaciens</i> <sup>o</sup>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella</i> spp.

<b>Especies en las que la resistencia adquirida puede ser un problema</b>
<b><i>Microorganismos aeróbicos Grampositivos</i></b>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<b><i>Microorganismos aeróbicos Gramnegativos</i></b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<b>Organismos con resistencia intrínseca</b>
<b><i>Microorganismos aeróbicos Grampositivos</i></b>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
<b><i>Microorganismos aeróbicos Gramnegativos</i></b>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophila</i>
<b>Anaerobios</b>
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<b>Otros microorganismos</b>
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

<sup>1</sup> La tasa de resistencia de aislados procedentes de grupos de pacientes especiales, p. ej. pacientes con fibrosis quística es  $\geq 10\%$ .

<sup>0</sup> En el momento de la publicación de estas tablas no se disponía de datos actualizados. En la literatura principal, en libros de referencia estándar y en las recomendaciones de tratamiento se asume la susceptibilidad.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### General:

En adultos sanos, la semivida media en suero es ligeramente superior a 2 horas con un volumen promedio de distribución total aparente de 24 litros, aproximadamente el 28 % del peso corporal. La unión a proteínas del plasma en suero oscila de 0 a 11 %. La velocidad promedio de aclaramiento en suero es de aproximadamente 100 ml / min y la tasa de aclaramiento renal es de 94 ml / min en personas con función renal normal.

La amikacina se elimina por filtración glomerular como ruta predominante de eliminación. Los pacientes con deterioro de la función renal o filtración glomerular disminuida excretan el antibiótico con mucha más lentitud, extendiendo la semivida en suero. Por lo tanto, la función renal debería monitorizarse estrechamente y ajustarse la dosificación como corresponda (ver 4.2 Posología y forma de administración, Insuficiencia renal).

Tras la administración de la dosis recomendada, se encuentran concentraciones terapéuticas de amikacina en huesos, corazón, vesícula biliar y tejido pulmonar junto con concentraciones significativas en la orina, bilis, esputo, secreciones bronquiales, fluido intersticial, pleural, y sinovial.

Datos procedentes de ensayos de dosis diaria múltiple muestran que las concentraciones en líquido cefalorraquídeo en niños normales son de aproximadamente 10 a 20 % de las concentraciones en suero y pueden alcanzar el 50 % en caso de meningitis.

#### **Administración intramuscular:**

Tras la administración intramuscular, la amikacina se absorbe rápidamente y es bien tolerada localmente. En voluntarios adultos sanos, se obtienen concentraciones medias máximas en suero de aproximadamente 12, 16, y 21 mcg (microgramos)/ml una hora después de dosis intramusculares únicas de 250 mg (3,7 mg/kg), 375 mg (5 mg/kg), y 500 mg, (7,5 mg/kg), respectivamente. A las 10 horas, las concentraciones en plasma son de aproximadamente 0,3 mcg (microgramos)/ml, 1,2 mcg (microgramos)/ml y 2,1 mcg (microgramos)/ml, respectivamente. Cuando el fármaco se administra a la dosis recomendada, no hay evidencia de acumulación con dosis repetidas durante 10 días.

En pacientes con función renal normal, se excreta sin alterar el 91,9 % de una dosis intramuscular en la orina dentro de las primeras 8 horas, y el 98,2 % transcurridas 24 horas. Las concentraciones medias en orina durante 6 horas son 563 mcg (microgramos)/ml después de 250 mg, 697 mcg (microgramos)/ml después de 375 mg y 832 mcg (microgramos)/ml después de 500 mg.

#### **Administración intravenosa:**

Dosis únicas de 500 mg (7,5 mg/kg) que se administraron a voluntarios adultos sanos con una perfusión de 30 minutos dio concentraciones medias máximas en suero de 38 mcg (microgramos)/ml al final de la perfusión y concentraciones de 24 mcg (microgramos)/ml, 18 mcg (microgramos)/ml y 0,75 mcg (microgramos)/ml a los 30 minutos, 1 hora y 10 horas después de la perfusión, respectivamente. El 84 % de la dosis administrada se excretó en la orina transcurridas 9 horas y el 94 % en 24 horas. Se toleraron bien inyecciones repetidas de 7,5 mg/kg cada 12 horas en adultos normales y no dieron lugar a la acumulación del fármaco.

La administración intravenosa de dosis únicas de 15 mg/kg en 30 minutos en voluntarios adultos con función renal normal dio lugar a concentraciones medias máximas en suero de 77 mcg (microgramos)/ml y a concentraciones de 47 mcg (microgramos)/ml y 1 mcg (microgramos)/ml a 1 y 12 horas, respectivamente, después de la inyección. Se observan concentraciones medias en suero de 55 mcg (microgramos)/ml tras la perfusión de 15 mg/kg en 30 minutos en pacientes de edad avanzada (aclaramiento medio de creatinina de 64 ml/min) con concentraciones en suero de 5,4 mcg (microgramos)/ml a las 12 horas y de 1,3 mcg (microgramos)/ml a las 24 horas después de la perfusión. En múltiples estudios de dosis, no se han demostrado efectos de acumulación en pacientes con función renal normal que han recibido dosis diarias únicas de 15 a 20 mg/kg.

#### **Administración intramuscular e intravenosa:**

En neonatos y especialmente en bebés prematuros, la eliminación renal de amikacina es reducida.

En un único estudio de recién nacidos (1-6 días después del nacimiento) agrupados por peso al nacer (<2.000, 2.000-3.000 y >3.000 g) se administró amikacina por vía intramuscular y/o intravenosa a una dosis de 7,5 mg/kg. El aclaramiento en neonatos >3.000 g fue de 0,84 ml/min/kg y la semivida terminal fue de unas 7 horas. En este grupo, el volumen inicial de distribución y el volumen de distribución en estado estacionario fue de 0,3 ml/kg y 0,5 ml/kg, respectivamente. En los grupos de peso al nacer más bajo al nacer, el aclaramiento/kg fue menor y la semivida más larga. La dosificación repetida cada 12 horas en todos los grupos especificados no mostró acumulación después de 5 días.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

#### Carcinogenicidad

En un estudio de carcinogenicidad por inhalación de 2 años con amikacina liposomal inhalada en ratas, se observó carcinoma de células escamosas en pulmones de 2 de 120 ratas. La relevancia de los hallazgos de tumor pulmonar con respecto a humanos que reciben amikacina inyectada es desconocida.

#### Genotoxicidad

No se observó evidencia de mutagenicidad o de genotoxicidad en una batería de estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* con formulaciones de amikacina liposomal.

#### Toxicología de la reproducción y del desarrollo

En estudios de toxicología de la reproducción en ratones y ratas con amikacina administrada por vía parenteral, no se ha comunicado ningún efecto sobre la fertilidad o toxicidad fetal.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Citrato de sodio dihidrato  
Metabisulfito sódico  
Ácido sulfúrico (para ajuste del pH)  
Agua para preparaciones inyectables

### 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con ningún otro (excepto con los mencionados en la sección 6.6).

La mezcla de aminoglucósidos con antibióticos  $\beta$ -lactámicos (penicilinas o cefalosporinas) en una solución para perfusión puede llevar a una inactivación mutua significativa. Puede observarse también una menor actividad en suero cuando se administran un antibiótico aminoglucósido o de tipo penicilina *in vivo* por rutas separadas. La inactivación del aminoglucósido es de importancia clínica únicamente en pacientes con insuficiencia renal severa. La inactivación puede persistir en muestras de fluido corporal tomadas para ensayos, dando lugar a mediciones de aminoglucósido inexactas. Las muestras deben manipularse adecuadamente (examen directo, congelación o efecto  $\beta$ -lactamasa).

Son conocidas las incompatibilidades químicas para anfotericina, clorotiazidas, eritromicina, heparina, nitrofurantoína, novobiocina, fenitoína, sulfadiazina, tiopentona, clortetraciclina, vitamina B y vitamina C. La amikacina no debe premezclarse con estos medicamentos.

### 6.3 Periodo de validez

Sin abrir: 2 años

#### *Tras la dilución:*

Las soluciones diluidas con concentraciones finales por debajo de 2,5 mg/ml deberán utilizarse inmediatamente.

La estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante 24 horas a 23-27 °C bajo luz artificial y a 2-8 °C con cloruro sódico al 0,9 % inyectable y solución de Ringer-lactato inyectable, a una concentración de amikacina de 2,5 mg/ml, 5,0 mg/ml, 7,5 mg/ml y 15,0 mg/ml.

La estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante 3 horas a 23-27 °C bajo luz artificial y durante 12 horas a 2-8 °C con dextrosa al 5% inyectable, dextrosa al 5 % y cloruro sódico al 0,2 % inyectable, dextrosa al 5 % y cloruro sódico al 0,45 % inyectable y solución de Ringer-lactato inyectable con dextrosa al 5 %, a una concentración de amikacina de 2,5 mg/ml, 5,0 mg/ml y 7,5 mg/ml.

La estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante 6 horas a 23-27 °C bajo luz artificial y durante 24 horas a 2-8 °C con dextrosa al 5% inyectable, dextrosa al 5 % y cloruro sódico al 0,2 % inyectable, dextrosa al 5 % y cloruro sódico al 0,45 % inyectable y solución de Ringer-lactato inyectable con dextrosa al 5 %, a una concentración de amikacina de 15,0 mg/ml.

Desde un punto de vista microbiológico, salvo que el método de apertura descarte el riesgo de contaminación microbiológica, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 25 °C.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, véase sección 6.3.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Ampollas de vidrio transparente de tipo I en cajas de 1 y 10 ampollas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

El medicamento deberá inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas y decoloración antes de la administración. Sólo deben usarse soluciones transparentes libres de partículas.

Para un solo uso.

La solución no utilizada deberá desecharse.

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

#### **Administración intravenosa: Preparación de soluciones**

La solución para uso por vía intravenosa se prepara añadiendo la dosis deseada a 100 ml o 200 ml de disolvente estéril, como una solución de cloruro sódico o de dextrosa al 5 % en agua o cualquier otra solución compatible.

La amikacina 125 mg/ml y amikacina 250 mg/ml se diluyen en condiciones asépticas con:

- Dextrosa al 5 % inyectable
- Dextrosa al 5 % y cloruro sódico al 0,2 % inyectable
- Dextrosa al 5 % y cloruro sódico al 0,45 % inyectable
- Cloruro sódico al 0,9 % inyectable
- Ringer-lactato inyectable
- Ringer-lactato inyectable con dextrosa al 5 %

En pacientes pediátricos, la cantidad de fluido que se utilizará depende de la cantidad que sera tolerada por el paciente. Deberá ser suficiente para inyectar amikacina durante un periodo de 30 a 60 minutos.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Noridem Enterprises Ltd.  
Evagorou & Makariou  
Mitsi Building 3, Office 115  
1065 Nicosia, Chipre

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

90.160

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

Febrero 2025

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

05/2024

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

## **DOSIMETRÍA**