

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amikacina NORMON 500 mg / 2 ml solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial (2 ml) contiene 500 mg de amikacina (como sulfato).

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

Excipiente(s) de efecto conocido:

Cada vial contiene 13,2 mg de metabisulfito de sodio (E-223).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Está indicado en el tratamiento de corta duración de infecciones graves, causadas por microorganismos sensibles (ver secciones 4.4 y 5.1.):

Sepsis (incluyendo sepsis neonatal).

Infecciones graves del tracto respiratorio.

Infecciones del sistema nervioso central (incluyendo meningitis).

Infecciones intra abdominales, incluyendo peritonitis.

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

Infecciones en quemados.

Infecciones post quirúrgicas (incluyendo cirugía post vascular).

Infecciones complicadas y recidivantes del tracto urinario.

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis y pauta de administración se calculará en función del peso del paciente, la edad y la gravedad de la infección (también de su estado de salud), antes del tratamiento.

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.

Administración en adultos y niños mayores de 12 años:

La dosis intramuscular o intravenosa (perfusión intravenosa lenta), recomendada para adultos, 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 gramos/día.

Dosis única diaria

En pacientes con función renal normal reflejada por un aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min, se les puede administrar una dosis única diaria intravenosa (perfusión intravenosa lenta) de 15 mg/kg/día en adultos, en el tratamiento de bacteriemia, sepsis, 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.

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 $\mu\text{g/ml}$ y concentraciones mínimas (justo antes de la siguiente dosis) superiores a 10 $\mu\text{g/ml}$. La dosis se ajustará como se indica.

Administración de dosis normales a intervalos prolongados entre dosis:

Si la tasa de aclaramiento de creatinina no está disponible, y las condiciones del paciente son estables, el intervalo de dosificación para una dosis normal (la misma que se administraría a pacientes con función renal normal, de 7,5 mg/kg 2 veces al día), puede ser calculada multiplicando el valor de la creatinina sérica del paciente por 9. Por ejemplo, si el paciente tiene una concentración sérica de creatinina de 2 mg / 100 ml, la dosis única recomendada (7,5 mg/kg) debe administrarse cada 18 horas.

Pacientes con alteración de la función renal

Administración de dosis reducidas con intervalos de tiempo fijos entre dosis:

Cuando la función renal está alterada y es conveniente administrar este medicamento en intervalos de tiempo fijos, la dosis debe reducirse. En estos pacientes, las concentraciones séricas de amikacina deben

medirse para asegurar que la administración es exacta, y para evitar concentraciones séricas excesivas. Si las determinaciones de suero no están disponibles y las condiciones del paciente son estables, los valores de creatinina sérica y de aclaramiento de creatinina son los indicadores más fácilmente disponibles para medir el grado de insuficiencia renal y usarlo como guía de dosificación.

Primero, se inicia el tratamiento administrando una dosis normal de 7,5 mg/kg, como dosis de carga. Esta dosis es la misma que se le administraría a un paciente con función renal normal. Para determinar las dosis de mantenimiento administradas cada 12 horas, la dosis de carga debe reducirse en proporción a la reducción de la tasa de aclaramiento de creatinina del paciente.

$$\text{Dosis de mantenimiento cada 12 horas} = \frac{\text{CrCl observada (ml/min)} \times \text{dosis de carga calculada (mg)}}{\text{CrCl normal (ml/min)}}$$

CrCl= Aclaramiento de creatinina

Una forma alternativa de determinar la dosis reducida a intervalos de 12 horas, para pacientes que tienen valores de creatinina sérica conocidos, es dividir la dosis normal recomendada por el valor de creatinina sérica.

Estos esquemas de dosificación no son normas rígidas, pero sirven como guía de dosificación cuando no es viable la medición de los niveles de amikacina sérica.

En pacientes con insuficiencia renal demostrada por un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, no se recomienda la administración de la dosis total diaria en una sola administración, porque los pacientes quedarían expuestos a altas concentraciones séricas. En pacientes con insuficiencia renal, que reciben dosis 2 ó 3 veces al día, se deben monitorizar las concentraciones séricas de amikacina por procedimientos de análisis apropiados. Las dosis se pueden ajustar o bien administrando dosis normales en tiempos prolongados o bien administrando dosis reducidas en intervalos fijos.

Ambos métodos se basan en el aclaramiento de creatinina del paciente o en los valores séricos de la misma, ya que se ha visto que existe una correlación con la semivida de los aminoglucósidos en pacientes con función renal disminuida. Estos esquemas de dosificación se aplican conjuntamente con observaciones clínicas del paciente, y pueden modificarse según sea necesario, incluso realizando una diálisis.

Administración en pacientes mayores de 65 años:

La dosis recomendada, intramuscular o intravenosa, 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 (ver sección 4.4)

Población pediátrica

Administración en niños menores de 12 años:

La dosis intramuscular o intravenosa (perfusión intravenosa lenta) recomendada en niños es de 15 mg/kg/día, que se pueden administrar: 15 mg/kg, una vez al día; 7,5 mg/kg, dos veces al día; o 5 mg/kg, tres veces al día.

Administración en lactantes y recién nacidos:

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.

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.

Dosis única diaria: Se puede administrar una dosis intravenosa única diaria de 20 mg/kg/día en niños de 4 semanas de edad o mayores para el tratamiento de bacteriemia, sepsis, infecciones del tracto respiratorio, infecciones complicadas del tracto urinario, infecciones intra-abdominales y en casos de neutropenia febril.

Forma de administración

Vía intramuscular e intravenosa (exclusivamente perfusión intravenosa lenta, 30-60 minutos). No se debe administrar por vía intravenosa directa.

Administración intravenosa (perfusión lenta) se debe reconstituir antes de usar, la solución reconstituida es transparente incolora o ligeramente amarillenta. Para consultar las instrucciones de reconstitución / dilución del medicamento antes de la administración por perfusión (ver sección 6.6).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a amikacina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

Se desaconseja la administración simultánea o sucesiva con otros aminoglucósidos, excepto que exista justificación bacteriológica, y en estos casos deberá realizarse bajo supervisión médica estricta.

Debido a la potencial ototoxicidad y nefrotoxicidad asociada a la utilización de aminoglucósidos en perfusión intravenosa lenta e inyección intramuscular, los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados. Siempre que sea posible, deben obtenerse audiometrías en serie, en pacientes con edad suficiente para poder colaborar en las pruebas, particularmente los de alto riesgo.

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

En sujetos con anomalías vestibular y cóclear, la amikacina sólo se utilizará en aquellos casos en los que el beneficio pueda considerarse superior al resto.

El riesgo de ototoxicidad inducida por aminoglucósidos es mayor en pacientes con insuficiencia renal, y en aquellos que reciben altas dosis, o los que están sometidos a una terapia prolongada.

Este riesgo está en relación con el grado de exposición tanto con las concentraciones plasmáticas pico como valle. Los pacientes que desarrollen 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 aminoglucósidos es, generalmente, irreversible.

Debe evitarse el uso simultáneo de diuréticos potentes, (el ácido etacrínico o la furosemda), ya que pueden producir ototoxicidad por sí mismos. Cuando se administran por perfusión intravenosa lenta, los diuréticos pueden incrementar la toxicidad de los aminoglucósidos al alterar sus concentraciones tanto séricas como tisulares (ver sección 4.5).

Los aminoglucósidos, deben 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.

Los aminoglucósidos son potencialmente nefrotóxicos.

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, en especial en pacientes de edad avanzada.

Si aparecen signos de irritación renal (cilindros, células blancas, o rojas, o albúmina), debe incrementarse la hidratación. Debe reducirse la dosificación (ver sección 4.2) 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.

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 uréico (BUN) y la creatinina sérica o el aclaramiento de creatinina.

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.

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.

Los aminoglicósidos, incluyendo amikacina, no están indicados en episodios iniciales no complicados de infecciones del tracto urinario, a menos que los microorganismos causantes no sean sensibles a antibióticos de menor toxicidad potencial. Se recomienda la prescripción de una dosis reducida de amikacina cuando esté indicada para el tratamiento de infecciones del tracto urinario no complicadas.

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.

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 el tratamiento

y se revisara 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.

Amikacina 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.

Población pediátrica

Los aminoglucósidos deben ser empleados con precaución en prematuros (nacidos antes de tiempo) y neonatos (con 4 semanas de vida) debido a la inmadurez renal de estos pacientes, lo que puede prolongar la semivida plasmática de estos fármacos.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo porque contiene metabisulfito (E-223).

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por vial por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Anestésicos generales (éter, cloroformo): hay estudios con otros aminoglucósidos (estreptomina, kanamicina) en los que se ha registrado potenciación de los efectos miorelajantes, con casos de parálisis

respiratoria, por su efecto aditivo al competir el aminoglucósido con la acetilcolina en la placa neuroefectora.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6. Fertilidad, 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 y utilizar máquinas

No se disponen de datos acerca del efecto de este medicamento sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Todos los aminoglucósidos tienen el potencial de inducir toxicidad auditiva, vestibular y renal y bloqueo neuromuscular. 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 (ver sección 4.4).

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.

La siguiente lista presenta la Clasificación por órganos del sistema MedDRA, y la frecuencia de uso de las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes (1/10), frecuentes (1/100, <1/10), poco

frecuentes (1/1000, <1/100), raras (1/10000, <1/1000), muy raras (<1/10000) y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Término MedDRA
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Anemia, eosinofilia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neurotoxicidad-bloqueo neuromuscular: parálisis muscular aguda y apnea, entumecimiento, hormigueo, espasmos musculares y convulsiones
	Poco frecuentes	Cefalea, temblores
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Infarto macular permanente con pérdida de visión al administrarse amikacina por vía intravítrea (inyección dentro del ojo)
Trastornos auditivos	Muy frecuentes	Pérdida de audición antes de que la pérdida de audición clínica pueda detectarse mediante pruebas audiométricas
Trastornos vasculares	Raras	Hipotensión, hipomagnesemia
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Artralgia, parestesia
Trastornos renales y urinarios	Muy Frecuentes	Nefrotoxicidad*, aumento de creatinina sérica, albuminuria, presencia en la orina de cilindros, leucocitos o eritrocitos, azotemia y oliguria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes	Pirexia

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

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 intravenosa 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, aminoglucósidos antibacterianos.

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.

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 penicilinasa, incluyendo cepas resistentes a la meticilina.

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

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

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

Sensibilidad

Los métodos cuantitativos que requieren la medición de los diámetros de zona proporcionan la estimación más precisa de la sensibilidad de un antibiotico. Se recomienda el procedimiento de determinación en disco para evaluar la sensibilidad de amikacina. La interpretación de los resultados se basa en la correlación de los diámetros obtenidos en el disco con los valores de CMI para la amikacina. Cuando el microorganismo se valora por el método de sensibilidad de disco, un disco de amikacina de 30

μg debe dar lugar a una zona ≥ 17 mm para indicar sensibilidad. La presencia de zonas de tamaño ≤ 14 mm indican resistencia. Zonas de 15 a 16 mm indican sensibilidad intermedia (en este caso el tratamiento únicamente será eficaz si la infección se halla restringida a tejidos o fluidos donde se alcancen niveles de antibiótico elevados).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Amikacina se absorbe rápidamente tras la administración intramuscular. En voluntarios adultos normales se obtienen concentraciones séricas máximas de 12, 16 y 21 $\mu\text{g/ml}$, 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.

Perfusiones repetidas de 7,5 mg/kg cada 12 h en adultos normales fueron bien toleradas y sin acumulación.

Estudios farmacocinéticos en individuos adultos normales indican que la vida media sérica es ligeramente superior a 2 h, con un volumen de distribución total aparente de 24 litros (28% del peso corporal).

Por técnica de ultrafiltración, la unión a proteínas séricas es de 0 a 11 %, El aclaramiento sérico medio está alrededor de 100 ml/minuto y el aclaramiento renal es 94 ml/minuto, en sujetos con función renal normal.

Amikacina se excreta principalmente por filtración glomerular. Pacientes con alteraciones de la función renal o presión de filtración glomerular disminuida excretan la droga mucho más lentamente (prolongación de la vida media sérica). Por tanto, se debe vigilar cuidadosamente la función renal y ajustar la dosis de acuerdo con ésta (ver posología y forma de administración).

Tras la administración a la dosis recomendada, se encuentran niveles terapéuticos en hueso, corazón, vesícula biliar y tejido pulmonar, además de concentraciones significativas en orina, bilis, esputo, secreciones bronquiales y fluidos intersticial, pleural y sinovial.

Los niveles en líquido cefalorraquídeo en niños normales son aproximadamente del 10% al 20% de las concentraciones séricas y pueden alcanzar el 50% en caso de meninges inflamadas. Se ha demostrado que amikacina atraviesa la barrera placentaria y que alcanza concentraciones significativas en líquido amniótico. La concentración sérica máxima fetal es aproximadamente un 16% de la concentración sérica máxima maternal. Las vidas medias séricas maternal y fetal son aproximadamente 2 y 3,7 h, respectivamente.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Metabisulfito de sodio (E-223),
Citrato de sodio,
Ácido sulfúrico (ajuste de pH) y
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C. Conservar en el envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Se presenta en viales de vidrio tipo I cerrados con tapón de clorobutilo y sellado con una cápsula de aluminio. Se acondiciona en caja de cartón.

Los envases unitarios contienen 1 vial y los envases clínicos 50 viales.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

-Administración intravenosa (exclusivamente por perfusión lenta). Se debe reconstituir antes de usar. La perfusión debe administrarse normalmente en un período de 30 - 60 minutos.

La solución empleada se prepara añadiendo a la dosis requerida 100 ml ó 200 ml de diluyente estéril, como solución salina o glucosa al 5 % en agua u otra solución compatible . La solución reconstituida es una solución transparente e incolora. En ocasiones la solución puede presentar una coloración amarilla pálida que no indica ninguna alteración en la potencia del fármaco.

La estabilidad química y física en uso de las disoluciones de amikacina en concentraciones de 0,25 mg/ml y 5 mg/ml en cloruro de sodio al 0,9 % o en concentración de 0,25 mg/ml en solución de lactato Ringer se ha demostrado por 24 horas si el producto es conservado por debajo de 25°C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto diluido debería ser usado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento en uso, previos a la administración, son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían exceder de 24 horas por debajo de 25°C.

Amikacina no debe mezclarse físicamente con otros medicamentos, pero podrá ser administrada independientemente según la dosis y ruta recomendada.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6

28760 - Tres Cantos – Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

57.012

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

Fecha primera autorización: Noviembre 1986

Fecha de la renovación de la autorización: Noviembre 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2002

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