



INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

| | |
|---------------------|--|
| Proceso: | Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) |
| Solicitante: | Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME |

I. Datos de la solicitud

| | |
|---------------------------------|---|
| Medicamento solicitado: | Amikacina 250mg/mL x 4mL inyectable |
| Indicación específica: | Alternativa Amikacina 250mg/mL x 2mL inyectable |
| Número de casos anuales: | ----- |
| Motivo de la solicitud: | Exclusión del PNUME |

II. Datos del medicamento

| | |
|--|--|
| Denominación Internacional: | Común Amikacina |
| Formulación propuesta para exclusión | Amikacina 250mg/mL x 4mL inyectable |
| Verificación de Registro Sanitario¹: | 02 Registros Sanitarios en proceso |
| Alternativas en el PNUME²: | Amikacina 250mg/mL x 2mL inyectable (14 Registros Sanitarios en proceso) |

III. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Dynamed³. Menciona lo siguiente:

Espectro y actividad:

- El espectro de actividad In vitro incluye algunas bacterias aerobias gram-negativas (incluyendo Enterobacteriaceae y *Pseudomonas aeruginosa*) y algunos otros organismo (ejm: *Mycobacterium*); activo solo unas pocas aerobias gram-positivas e inactivo contra muchos anaerobios.
- Aerobias gram-positivas: activo in vitro contra cepas productoras de penicilanas y no productoras de penicilinas incluyendo a cepas resistente a meticilina. Generalmente resistente a *Streptococcus pyogenes* (Streptococci β hemolítico del grupo A), generalmente resistente a *S. pneumoniae* y *Enterococcus faecalis*.
- Bacterias aerobias gram-negativa: actividad in vitro en infecciones clínicas contra *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Shigella*, and *Serratia*. Usualmente resistente a *Burkholderia* y *Stenotrophomonas*.
- Parcial resistencia cruzada ocurre con los aminoglucósidos. Amikacina puede ser activa con algunas Enterobacteriaceae y *Ps. aeruginosa* resistente a otro aminoglucósido (ejm: gentamicina y tobramicina).
 - A) *Mycobacterium tuberculosis* resistente a estreptomocina son usualmente susceptibles a amikacina; *M. tuberculosis* resistente a kanamicina son también resistente a amikacina.

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso agosto 2014.

² Resolución Ministerial N°599-2012-MINSA. Documento Técnico "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso agosto 2014.

³ Amikacina. DynaMed EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2014]. URL disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/dynamed/detail?vid=2&sid=5a8b14a9-ee24-48e2-9888->



Indicación:

En infección ósea y articulares, abdominal, respiratorias, piel, tracto urinario, Mycobacterial, meningitis y otra infecciones del sistema nervioso central, infección causada por *Nocardia* y *Rhodococcus equi*.

IV. TRATAMIENTO

UpToDate. Drug information⁴. Indica:

Dosis adulto:

| Indicaciones | Dosis | Dosis alternativa | Combinación |
|---|--|---|---|
| Rango de dosis usual | 5–7.5mg/kg/dosis c/8h; IM, EV | 15–20mg/kg/día; IM, EV | |
| Neumonía adquirida en el hospital | 20mg/kg/día | | Beta–lactamasa antipseudomonas o carbapenem |
| Meningitis (susceptibles a organismo gram negativo) | 5mg c/8h; IV | Dosis usual: 30mg/día; intratecal/intraventricular Rango de dosis: 5–50mg/día; intratecal/intraventricular | Antibiótico bactericida |
| Mycobacterium avium complex | 8–25mg/kg; IV; 2 veces semanalmente para los 2–3 primeros meses para enfermedad severa (en personas mayores de 50 años de edad una sola dosis máxima de 500mg) | | |
| Mycobacterium fortuitum, M chelonae o M abscessus | 10–15mg/kg por lo menos 2 semanas | | Dosis alta de cefoxitin |

Neonatos:

| Indicación | Dosis |
|--|--|
| Edad postmenstrual (PMA) ≤27 semanas | 5-20mg/kg/dosis cada 48h |
| Edad postmenstrual (PMA) 18-33 semanas | 15-20mg/kg/dosis cada 36h |
| Edad postmenstrual (PMA) ≥ 34 semanas | 15mg/kg/dosis cada 24h |
| Peso corporal < 1 kg Edad postnatal ≤14 días Edad postnatal 15-28 días | 15mg/kg/dosis cada 48h 15mg/kg/dosis cada 24-48h |
| Peso corporal 1-2kg Edad postnatal ≤ 7 días Edad postnatal 8-28 días | 15mg/kg/dosis cada 48h 15mg/kg/dosis cada 24-48h |
| Peso corporal > 2kg Edad postnatal ≤ 7 días Edad postnatal 8-28 días | 15mg/kg/dosis cada 24h 15 mg/kg/dosis cada 12-24h |
| Meningitis ≥ 2 kilos Edad postnatal ≤ 7 días Edad postnatal >7 días | 15-20mg/kg/día dividido cada 12h 30mg/kg/día dividido cada 8h |

⁴ Up ToDate. Amikacin. Fecha de acceso setiembre 2014. Disponible en <http://www.uptodate.com/contents/amikacina-drug>



Infantes niños y adolescentes:

| | | |
|--|--|---|
| Dosis general, Infección severa | 15-22.5mg/kg/día dividido c/8h | 30mg/kg/día dividido c/8h en pacientes que requiera dosis altas |
| Infección del sistema nervioso central | Infantes y niños: 20-30mg/kg/día dividido c/8h Adolescentes: 15mg/kg/día dividido c/8h | |
| Fibrosis quística, infección pulmonar | 10mg/kg/día dividido c/8h; IM, IV | 30mg/kg/dosis por 24h; IV |
| Infección intraabdominal complicada | 15-22.5mg/kg/día dividido cada 8-24h; IV | |
| Infección compleja de Mycobacterium avium | Infantes y niños: 15-30mg/kg/día IV dividido c/12-24h; máximo 1500mg/día; IV Adolescentes: 10-15mg/kg/día c/24h Dosis máxima: 1500mg/día | |
| Tuberculosis droga resistente: Infantes, niños y adolescentes ≤ 14 Adolescentes ≥ 15 HIV positiva | 15-30mg/kg/dosis una vez al día Dosis máxima: 1000mg/día; IM, EV 15mg/kg/dosis una vez al día como parte de un régimen de multidrogas por los primeros 2 meses Dosis máxima: 1000mg/día; IM, EV | |
| Peritonitis intraperitoneal | Dosis de carga: 25mg x litro Dosis de mantenimiento: 12mg x litro | |

Infantes, niños y adolescentes en insuficiencia renal:

| | |
|---------------------------------------|-------------------------------|
| Dosis recomendada | 5-7.5mg/kg/dosis c/8h; IM, EV |
| GFR > 50mL/minuto/1.73m ² | No requiere ajuste de dosis |
| GFR 30-50mL/minuto/1.73m ² | Administrar c/12-18h |
| GFR 10-29mL/minuto/1.73m ² | Administrar c/18-24h |
| GFR < 10mL/minuto/1.73m ² | Administrar c/48-72h |

Dosis en adultos con insuficiencia renal:

| | |
|---------------------|--|
| Dosis recomendada | 5-7.5mg/kg/dosis c/8h; IM, EV |
| CrCl ≥ 60mL/minuto | Administrar c/8h |
| CrCl 40-60mL/minuto | Administrar c/12h |
| CrCl 20-40mL/minuto | Administrar c/24h |
| CrCl < 20mL/minuto | Dosis de carga y monitorizar los niveles |

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en la Ficha Técnica⁵ de Amikacina establece la administración intramuscular e intravenosa en pacientes con función renal normal:

Dosis única diaria: en pacientes con función renal normal reflejada por un aclaramiento de creatinina ≥ a 50mL/min, puede administrarse una dosis única diaria intravenosa de 15mg/Kg/día en adultos, o 20mg/Kg/día en niños (4 semanas de edad o mayores) para el tratamiento de bacteriemia, septicemia, infecciones del tracto respiratorio, infecciones complicadas del tracto urinario, infecciones intra-abdominales y en casos de neutropenia febril. La duración del tratamiento es de 7-10 días. En infecciones difíciles y complicadas que requieran un tratamiento superior a 10 días, debe reconsiderarse el uso de amikacina. En el caso de continuar, se recomienda controlar las funciones renales, auditiva y vestibular y los niveles séricos de amikacina.

⁵ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de Amikacina.



Dynamed⁶. Menciona la siguiente dosificación para el tratamiento de la tuberculosis activa:

- Adultos ≤ 59 años: 15mg/kg al día (hasta 1g) en dosis única diaria (750-1000mg al día por lo general) 5-7 veces por semana durante los primeros 2-4 meses o hasta la conversión del cultivo; la dosis puede reducirse a 15mg/kg al día (hasta 1g) administradas dos o tres veces a la semana, dependiendo de la eficacia de otros fármacos en el régimen.
- Adultos > 59 años: 10mg/kg (hasta 750mg) al día.
Debe ser usado en combinación con otros agentes antituberculosos.
Régimen de múltiples fármacos: cuando es resistente a rifampicina se administra generalmente durante 12-18 meses, cuando las cepas son resistente a isoniazida y rifampicina durante 18-24 meses y cuando la cepa es resistente a la isoniazida, rifampicina, etambutol y/o pirazinamida durante 24 meses.

La Norma Técnica en Salud para la atención integral de las personas afectadas por Tuberculosis⁷ en el país, establece que la dosificación de amikacina diaria es 15mg/kg y la dosis máxima es 1g.

V. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

UpToDate. Drug information⁸. Indica las siguientes reacciones adversas:
1-10%:

- Sistema Nervioso Central: neurotoxicidad
- Genitourinario: nefrotoxicidad
- Oótico: ototoxicidad auditiva, ototoxicidad vestibular

<1%:

- Disnea, eosinofilia, reacciones de hipersensibilidad.

El Equipo de Farmacovigilancia y Farmacoepidemiología de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), informó que a nivel internacional⁹ se han reportado (hasta septiembre 2014) 6483 reacciones adversas en 4050 personas las cuales fueron: 9% rash, 4% prurito, 4% rash maculopapular, 3% falla renal aguda, 3% rash eritematoso, 3% sordera, 3% urticaria, 2% resistencia, 2% azotemia, 2% diarrea, 2% vómitos, 2% fiebre, 2% náuseas, 2% disminución de la audición, 1% trombocitopenia, 1% tinnitus, 1% mareos, función renal anormal, 1% disfonía y 1% granulocitopenia.

Asimismo, el Equipo de Farmacovigilancia y Farmacoepidemiología informó que a nivel nacional se han reportado (hasta setiembre 2014)¹⁰ 271 reacciones adversas en 164 personas las cuales fueron: 16% erupción cutánea, 8% náuseas, 6% mareo, 6% vómitos, 3% azotemia, 3% audición disminuida, 3% cefalea, 3% gastritis, 3% prurito, 3% diarrea, 3% erupción maculopapular, 3% función renal alterada, 3% urticaria, 3% dolor en la zona de inyección, 2% malestar general, 2% acúfenos, 2% erupción eritematosa, 2% vértigo, 1% dolor de abdomen, 1% anorexia, 1% artralgia, 1% dispepsia, 1% fiebre, 1% insuficiencia renal aguda y 1% ototoxicidad.

⁶ Dynamed. Amikacin. Fecha de acceso setiembre 2014. Disponible en 5aedcb532b0f128%40sessionmgr112&vid=1&hid=114&bquery=amikacin&bdata=Jmxbmc9ZXMmdHlwZT0

⁷ NTS 103- MINSa. 2013. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis

⁸ Up ToDate. Amikacina. Fecha de acceso agosto 2014. Disponible en <http://www.uptodate.com/contents/amikacin-drug>

⁹ The Uppsala Monitoring Centre. Vigi Base [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.who-umc.org/>

¹⁰ The Uppsala Monitoring Centre. Vigi flow [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.who-umc.org/>



VI. Conveniencia

Lexicomp¹¹. Amikacina:

- Estabilidad máxima
En dextrosa 5%: 48h en temperatura ambiente, 60 días refrigerado, 30 días en congelamiento.
En solución salina: 48h en temperatura ambiente, 60 días refrigerado y 30 días de congelamiento.
- Estabilidad
Las soluciones acuosas entre 37.5 y 250mg/mL son estables durante 36 meses a 25°C, 12 meses a 37°C y 3 meses a 56°C. En solución acuosa, el medicamento puede oscurecerse sin afectar la concentración del fármaco.
Las concentraciones de amikacina sulfato diluidas entre 0.25 y 5mg/mL es estable por 24 horas a temperatura ambiente, 60 días refrigerados seguido de 24 horas a temperatura ambiente. Las soluciones son (dextrosa 5%, lactato de ringers, cloruro de sodio 0.9 %).
- Almacenamiento
Almacenar a temperatura ambiente.

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

- Costo del Tratamiento: Tuberculosis
Adultos ≤ 59 años 15mg/kg al día (hasta 1g) en dosis única diaria (750-1000mg al día por lo general) 5-7 veces por semana durante los primeros 2-4 meses o hasta la conversión del cultivo; la dosis puede reducirse a 15mg/kg al día (hasta 1g) administradas dos o tres veces a la semana, dependiendo de la eficacia de otros fármacos en el régimen.

| | AMIKACINA | AMIKACINA |
|--|------------------------------|------------------------------|
| | 250mg/mL x 2mL inyectable | 250mg/mL x 4mL inyectable |
| Precio unitario S/. | 1.30 ¹² | 3.40 ¹³ |
| Dosis diaria máxima | 1g/día ¹⁴ | 1g/día ¹⁵ |
| Mes de tratamiento | 30 días | 30 días |
| N° de unidades por tratamiento | 1g = 2 unidades | 1g = 1 unidad |
| | 60 unidades | 30 unidades |
| Costo tratamiento S/. | 78.00 | 102.00 |
| Diferencia de costos por mes de tratamiento S/. | | - 24.00 |

- Consumo de Amikacina¹⁶ en pacientes con tuberculosis:

| | Promedio de pacientes | Amikacina 250mg/mL x 2mL inyectable | Amikacina 250mg/mL x 4mL inyectable |
|--------------------------|-----------------------|--|-------------------------------------|
| ESN TBC | ----- | Utiliza esta presentación | No utiliza esta presentación |
| Hospital Sergio Bernales | 30-50 (MDR y XMDR) | Últimos 06 meses han requerido 12 ampollas en promedio | No utiliza esta presentación |
| Hospital Hipólito Unanue | 30 | Utiliza esta presentación | No utiliza esta presentación |

¹¹ Lexicomp. Trissel's IV- Chek™. Amikacina. Fecha de acceso agosto 2014. Disponible en: <http://lexionline.factsandcomparisons.com/IVH/displayMono.aspx?type=drug&id=47&searchTerm=Amikacin sulfate>

¹² DIGEMID. FUENTE: Acceso de Medicamentos. Precios remitidos al SIS Mayo 2014.

¹³ DIGEMID. FUENTE: Acceso de Medicamentos. Precios remitidos al SIS Mayo 2014.

¹⁴ NTS 103- MINSA. 2013. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis

¹⁵ NTS 103- MINSA. 2013. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis

¹⁶ DGSP vía correo electrónico.



- Consumo de Amikacina 250mg/mL x 4mL inyectable y 250mg/mL x 2mL inyectable
 - Ministerio de Salud

INFORMACION DE PRODUCTOS DESDE ENERO 2013 HASTA EL MES DE JULIO 2014

AMIKACINA (COMO SAL SULFATO) 250mg/mL x 4mL INY

| DIRESA | CONSUMO TOTAL DE ENE13 A JUL14 | STOCK FINAL A JUL14 |
|-------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| ANCASH | 0 | 300 |
| AREQUIPA | 3160 | 37266 |
| AYACUCHO | 2547 | 15453 |
| CUSCO | 848 | 5174 |
| HUANCAVELICA | 210 | 681 |
| HUANUCO | 100 | 1500 |
| ICA | 22859 | 141478 |
| JUNIN | 4202 | 24655 |
| LA LIBERTAD | 102 | 298 |
| LAMBAYEQUE | 1678 | 90960 |
| LIMA REGION | 2359 | 34748 |
| LIMA CIUDAD (LIMA V) | 3024 | 11406 |
| LIMA ESTE (LIMA IV) | 214 | 21768 |
| LORETO | 1696 | 13885 |
| MADRE DE DIOS (PTO.MALDONADO) | 979 | 1631 |
| PIURA | 4123 | 19371 |
| PUNO | 878 | 4018 |
| SAN MARTIN | 2050 | 30546 |
| TUMBES | 658 | 5569 |
| UCAYALI | 667 | 10323 |
| Total general | 52354 | 471030 |

FUENTE: PRODUCTOS DE ICI SISMED REPORTADA A NIVEL NACIONAL Y PRESTADORES DE SALUD DE RENAES

INFORMACION DE PRODUCTOS DESDE ENERO 2013 HASTA EL MES DE JULIO 2014

AMIKACINA (COMO SAL SULFATO) 250mg/mL x 2mL INY

| DIRESA | CONSUMO TOTAL DE ENE13 A JUL14 | STOCK FINAL A JUL14 |
|----------------------|-----------------------------------|---------------------|
| AMAZONAS | 85795 | 328733 |
| ANCASH | 137223 | 505428 |
| APURIMAC | 21512 | 48317 |
| AREQUIPA | 135973 | 719627 |
| AYACUCHO | 148856 | 584520 |
| CAJAMARCA | 161037 | 785364 |
| CALLAO (LIMA I) | 113425 | 1109451 |
| CUSCO | 122940 | 574155 |
| HUANCAVELICA | 31545 | 198615 |
| HUANUCO | 125653 | 350945 |
| ICA | 311190 | 1223947 |
| JUNIN | 136563 | 748760 |
| LA LIBERTAD | 203480 | 1040780 |
| LAMBAYEQUE | 226578 | 649229 |
| LIMA REGION | 257304 | 749952 |
| LIMA CIUDAD (LIMA V) | 676878 | 4157749 |
| LIMA ESTE (LIMA IV) | 231309 | 1906462 |



INFORMACION DE PRODUCTOS DESDE ENERO 2013 HASTA EL MES DE JULIO 2014

AMIKACINA (COMO SAL SULFATO) 250mg/mL x 2mL INY

| DIRESA | CONSUMO TOTAL DE ENE13 A JUL14 | STOCK FINAL A JUL14 |
|-------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| LIMA SUR (LIMA II) | 330291 | 862365 |
| LORETO | 112019 | 334561 |
| MADRE DE DIOS (PTO.MALDONADO) | 12095 | 35824 |
| MOQUEGUA | 42464 | 216477 |
| PASCO | 27812 | 207083 |
| PIURA | 257979 | 925957 |
| PUNO | 33090 | 160086 |
| SAN MARTIN | 157329 | 333778 |
| TACNA | 13607 | 151213 |
| TUMBES | 128996 | 456015 |
| UCAYALI | 66468 | 285179 |
| Total general | 4309411 | 19650572 |

FUENTE: PRODUCTOS DE ICI SISMED REPORTADA A NIVEL NACIONAL Y PRESTADORES DE SALUD DE RENAES

• ESSALUD

| PRESTADOR | PRINCIPIO ACTIVO (DCI) | CONCENTRACION | FORMA FARMACEUTICA | PRESENTACION | CONSUMO (ENE-JUN 2014) | CONSUMO (2013) | CONSUMO (2012) | CONSUMO (2011) | CONSUMO (2010) | CONSUMO (2009) |
|-----------------------------|--------------------------|---------------|--------------------|--------------|------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| RED ASISTENCIAL ALMENARA | AMIKACINA (COMO SULFATO) | 250MG/ML | INYECTABLE | 4ML | 0 | 1140 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| RED ASISTENCIAL LAMBAYEQUE | AMIKACINA (COMO SULFATO) | 250MG/ML | INYECTABLE | 4ML | 54 | 255 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| RED ASISTENCIAL CAJAMARCA | AMIKACINA (COMO SULFATO) | 250MG/ML | INYECTABLE | 4ML | 90 | 55 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| RED ASISTENCIAL LA LIBERTAD | AMIKACINA (COMO SULFATO) | 250MG/ML | INYECTABLE | 4ML | 893 | 1816 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| RED ASISTENCIAL HUANUCO | AMIKACINA (COMO SULFATO) | 250MG/ML | INYECTABLE | 4ML | 300 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| RED ASISTENCIAL TARAPOTO | AMIKACINA (COMO SULFATO) | 250MG/ML | INYECTABLE | 4ML | 183 | 917 | 0 | 0 | 0 | 0 |

VIII. Resumen de estatus regulatorio**Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)**

Amikacina 100mg, 500mg y 1g inyectable está considerado en la 18° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud¹⁷.

IX. Conclusiones

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Amikacina 250mg/mL x 4mL inyectable, el Equipo Técnico acuerda excluirlo del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) porque la presentación de 250mg/mL x 2mL es suficiente para optimizar la dosificación y administración en todos los grupos etareos, y porque el costo de esta es menor a la presentación de 250mg/mL x 4mL inyectable.

¹⁷ 18° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud. Fecha de acceso setiembre 2014. Disponible: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/18th_EML_Final_web_8Jul13.pdf