

AMICILON[®]

Blau Farmacêutica S.A.
Solução Injetável
50 mg/mL e 250 mg/mL

MODELO DE BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE RDC 47/09

Amicilon®
sulfato de amicacina

APRESENTAÇÕES

Solução injetável contendo 100 mg ou 500 mg em 2 mL
Embalagens contendo 1 ou 50 ampolas de 2 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAMUSCULAR OU INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de **Amicilon®** 50 mg/mL contém:

sulfato de amicacina (equivalente a 50 mg de amicacina base)..... 66,75 mg
excipientes (metabissulfato de sódio, citrato de sódio, ácido sulfúrico, água para injetáveis) q.s.p. 1 mL

Cada mL de **Amicilon®** 250 mg/mL contém:

sulfato de amicacina (equivalente a 250 mg de amicacina base)333,74 mg
excipientes (metabissulfato de sódio, citrato de sódio, ácido sulfúrico, água para injetáveis) q.s.p..... 1 mL

I) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Amicilon® (sulfato de amicacina) está indicado no tratamento a curto prazo de infecções graves causadas por cepas sensíveis de bactérias Gram-negativas, incluindo *Pseudomonas* sp., *Escherichia coli*, *Proteus* sp. indol-positivo e indol-negativo, *Providencia* sp., *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Serratia* sp. e *Acinetobacter* sp. (anteriormente *Mima-Herellea*).

Estudos clínicos revelaram a eficácia clínica de sulfato de amicacina na bacteremia e septicemia (incluindo sepsis neonatal); em infecções graves do trato respiratório, ossos e articulações, sistema nervoso central (incluindo meningite), pele e tecidos moles; infecções intra-abdominais (incluindo peritonite); em queimaduras e infecções pós-operatórias (incluindo pós-cirurgia vascular). Os estudos revelaram também eficácia de sulfato de amicacina em infecções recorrentes complicadas e graves do trato urinário causadas por estas bactérias. Os aminoglicosídeos, incluindo o sulfato de amicacina, não são indicados nos episódios iniciais e não complicados de infecções do trato urinário, a menos que os agentes causais não sejam sensíveis a outros antibióticos menos tóxicos.

Quando houver indicação do uso de amicacina no tratamento de infecções não complicadas do trato urinário, devem ser prescritas doses mais baixas.

Devem ser realizados exames bacteriológicos para a identificação do agente causal e sua sensibilidade à amicacina. Amicilon® pode ser introduzido como terapia inicial em casos de suspeita de infecção por Gram-negativos mesmo antes de se obter o resultado do antibiograma. Foi demonstrada, através de estudos clínicos, a eficácia de sulfato de amicacina contra cepas de Gram-negativos resistentes à gentamicina e/ou tobramicina, particularmente *Proteus rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens* e *Pseudomonas aeruginosa*. A decisão de se continuar ou não a terapêutica com a droga, deverá ser baseada nos resultados dos testes de sensibilidade, gravidade da infecção, resposta do paciente e nas considerações adicionais contidas nas ADVERTÊNCIAS.

O sulfato de amicacina mostrou-se eficaz no tratamento de infecções estafilocócicas e pode ser utilizado como terapêutica inicial, sob certas condições, no tratamento de doenças suspeitas ou causadas sabidamente pelo estafilococo tais como, casos graves de infecções causadas por Gram-negativos ou estafilococos, infecções causadas por estafilococos sensíveis em pacientes alérgicos a outros antibióticos e nas infecções mistas por estafilococos e Gram-negativos.

No caso de infecções graves como a sepsis neonatal, pode ser indicado o tratamento concomitante com outro antibiótico do tipo penicilina, devido à possibilidade de infecções causadas por microrganismos Gram-positivos, tais como o estreptococos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Gram-negativos: A amicacina é ativa in vitro contra *Pseudomonas* sp., *Escherichia coli*, *Proteus* sp. (indol-positivo e indol-negativo), *Providencia* sp., *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* sp., *Acinetobacter* sp. (anteriormente *Mima-Herellea*) e *Citrobacter freundii*. Muitas cepas destas bactérias resistentes a outros aminoglicosídeos, incluindo gentamicina, tobramicina e canamicina, são sensíveis à amicacina in vitro.

Estudos in vitro demonstraram que sulfato de amicacina, associado a um antibiótico betalactâmico, age sinergicamente contra vários organismos Gram-negativos de significado clínico. Ocorre supressão persistente do crescimento bacteriano de muitos organismos Gram-negativos após exposição in vitro ao sulfato de amicacina (efeito pós-antibiótico). A amicacina é resistente à degradação pela maioria das enzimas inativadoras de aminoglicosídeos que afetam a gentamicina, tobramicina e canamicina.

Gram-positivos: A amicacina é ativa in vitro contra estafilococos produtores ou não de penicilinase, inclusive cepas resistentes à meticilina. Todavia, os aminoglicosídeos de modo geral tem apresentado menor atividade contra outras bactérias Gram-positivas, a saber: *Streptococcus pyogenes*, enterococos e *Streptococcus pneumoniae*.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Características farmacológicas:

Ação do medicamento: O sulfato de amicacina é um antibiótico aminoglicosídeo semissintético derivado da canamicina.

Administração Intramuscular: O sulfato de amicacina é rapidamente absorvido e bem tolerado localmente após a administração intramuscular. Em voluntários adultos normais, os picos médios de concentração no soro são cerca de 12, 16 e 21 µg/mL uma hora após administração intramuscular de 250 mg (3,7 mg/kg), 375 mg (5 mg/kg) e 500 mg (7,5 mg/kg) em doses únicas, respectivamente. Na décima hora após a administração, os níveis séricos são cerca de 0,3 µg/mL, 1,2 µg/mL e 2,1 µg/mL, respectivamente.

Não foram observadas evidências de acúmulo da droga com repetidas doses durante 10 dias, quando administrada de acordo com as doses recomendadas.

Em indivíduos com função renal normal, cerca de 91,9% de uma dose intramuscular é excretada inalterada na urina nas primeiras 8 horas e 98,2% em 24 horas. As concentrações urinárias médias para 6 horas são de 563 µg/mL após uma dose de 250 mg, 697 µg/mL após uma dose de 375 mg e 832 µg/mL após uma dose de 500 mg.

Estudos com recém-nascidos de pesos variados (menos de 1,5 kg, de 1,5 a 2,0 kg e mais de 2,0 kg) recebendo dose de 7,5 mg/kg por via Intramuscular, revelaram que, como os demais aminoglicosídeos, os valores de meia-vida sérica tiveram uma correlação inversa com a idade pós-natal e os clearances renais de amicacina. O volume de distribuição indica que a amicacina, como os demais aminoglicosídeos, permanece fundamentalmente no líquido extracelular dos recém-nascidos. Nenhum dos grupos demonstrou acúmulo após 5 dias com doses repetidas a cada 12 horas.

Administração Intravenosa: Em adultos normais, doses únicas de 500 mg (7,5 mg/kg) administradas por infusão intravenosa por um período de 30 minutos, resultaram num pico médio de concentração no soro de 38 µg/mL ao final da infusão e níveis de 24 µg/mL, 18 µg/mL e 0,75 µg/mL aos 30 minutos, 1 hora e 10 horas após a infusão, respectivamente. Oitenta e quatro por cento da dose administrada foi excretada na urina em 9 horas e 94% em 24 horas.

Não houve acúmulo da droga em adultos normais após infusões repetidas de 7,5 mg/kg a cada 12 horas, sendo as mesmas bem toleradas.

A administração de doses únicas de 15 mg/kg de amicacina por via intravenosa no período de 30 minutos em voluntários adultos com função renal normal resultou em um pico de concentração médio no soro de 77 µg/mL e níveis de 47 µg/mL e 1 µg/mL em 1 hora e 12 horas, respectivamente, após a infusão.

Um pico de concentração médio de 55 µg/mL após uma infusão de 30 minutos de 15 mg/kg é observado em pacientes idosos (clearance de creatinina médio de 64 mL/min), com concentrações séricas de 5,4 µg/mL em 12 horas e 1,3 µg/mL em 24 horas após a infusão. Em estudos de dose múltipla, não houve acúmulo em pacientes com função renal normal recebendo doses únicas diárias de 15 a 20 mg/kg.

Geral: Estudos de farmacocinética realizados em adultos normais, revelaram que a meia-vida sérica média é ligeiramente superior a 2 horas, com um volume de distribuição aparente total médio de 24 litros, ou seja, aproximadamente 28% do peso corpóreo. A taxa de ligação proteica sérica varia de 0 a 11%. A taxa média do clearance sérico é cerca de 100 mL/min e o clearance renal é de 94 mL/min em indivíduos com função renal normal.

A amicacina é excretada fundamentalmente através da filtração glomerular. Pacientes com alteração da função renal ou com pressão de filtração glomerular diminuída excretam a droga muito mais lentamente (efetivamente prolongando a meia-vida sérica).

Assim sendo, os pacientes devem ser avaliados cuidadosamente quanto à sua função renal e a posologia deve ser ajustada de acordo com esta.

Após a administração de dose recomendada da droga, são encontrados níveis terapêuticos nos ossos, coração, bexiga, parênquima pulmonar, além de concentrações significativas na urina, bile, escarro, secreção brônquica e líquidos intersticial, pleural e sinovial.

O sulfato de amicacina atravessa a barreira placentária, atingindo concentrações significativas no líquido amniótico. O pico de concentração sérica fetal é de aproximadamente 16% do pico de concentração sérica materna e os valores da meia-vida sérica materna e fetal são cerca de 2 e 3,7 horas, respectivamente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Amicilon® é contraindicado em pacientes com história de hipersensibilidade à amicacina ou a qualquer outro componente da formulação. Amicilon® pode ser contraindicado em pacientes com história de reações tóxicas graves ou hipersensibilidade a outros aminoglicosídeos devido à conhecida sensibilidade cruzada dos pacientes a drogas desta classe.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes sob tratamento parenteral com antibióticos aminoglicosídeos devem ser examinados com frequência devido ao risco de ototoxicidade e nefrototoxicidade. Não foi estabelecida a segurança para tratamentos superiores a 14 dias.

A neurotoxicidade, manifestada por ototoxicidade vestibular e auditiva bilateral permanente, pode ocorrer em pacientes com lesões renais preexistentes e em pacientes com função renal normal, que receberam altas doses da droga e/ou por tempo maior do que o recomendado. O risco de ototoxicidade induzida por aminoglicosídeos é maior em pacientes com disfunção renal. A surdez para frequências agudas normalmente ocorre primeiro e pode ser detectada somente pelos exames audiométricos. Pode ocorrer vertigem como manifestação do dano vestibular. Outras manifestações de neurotoxicidade podem incluir torpor, formigamento, contrações musculares e convulsões. O risco de ototoxicidade devido aos aminoglicosídeos aumenta com o grau de exposição tanto a altos picos persistentes de concentração séricos, como também às altas concentrações séricas do período de decaimento da curva de concentração sérica/tempo.

Muitas vezes, os pacientes desenvolvendo lesões cocleares ou vestibulares não apresentam sintomas que os possam alertar para a toxicidade do 8º par durante o tratamento, vindo a apresentar surdez bilateral parcial ou total irreversível após a interrupção da droga. A ototoxicidade provocada pelo uso de aminoglicosídeos é geralmente irreversível.

Os aminoglicosídeos são potencialmente nefrotóxicos, sendo que o risco é maior em pacientes com disfunção renal e naqueles que recebem doses altas ou em tratamento prolongado.

Foram descritos bloqueio neuromuscular e paralisia respiratória após administração parenteral, instilação tópica (irrigações abdominais e ortopédicas, e no tratamento local do empiema) e após o uso oral de aminoglicosídeos. Deve-se ter em mente a possibilidade de ocorrência destes fenômenos, qualquer que seja a via de administração da droga, especialmente nos pacientes em uso de anestésicos, agentes bloqueadores neuromusculares como a tubocurarina, succinilcolina, decametônio e nos pacientes recebendo grande volume de sangue citratado-anticoagulado. Os sais de cálcio podem reverter o bloqueio caso este ocorra, mas podem ser também necessárias medidas de ventilação mecânica.

Devem ser avaliadas com frequência as funções renal e do 8º par, especialmente nos pacientes com suspeita ou evidência de disfunção renal antes do tratamento e nos pacientes com função renal inicialmente normal e que desenvolveram sinais de disfunção durante o tratamento. Quando possível, monitorar os níveis séricos de amicacina, proporcionando níveis adequados e evitando os níveis tóxicos. Devem ser realizados exames de urina procurando níveis diminuídos da densidade da urina, aumento da excreção de proteína e a presença de cilindros ou células.

As dosagens séricas de ureia e creatinina ou o clearance de creatinina devem ser realizados periodicamente. Se o paciente tiver idade suficiente para se submeter ao teste, devem ser efetuadas audiometrias seriadas, particularmente naqueles com alto risco. A droga deverá ser suspensa ou ter sua posologia modificada, caso ocorram sinais de nefrototoxicidade ou ototoxicidade (tontura, vertigem, zumbido, ruídos nos ouvidos e perda auditiva).

Deve ser evitado o uso oral, tópico ou sistêmico concomitante ou subsequente de outras drogas neurotóxicas ou nefrotóxicas, particularmente a bacitracina, cisplatina, anfotericina B, cefaloridina, paromomicina, viomicina, polimixina B, colistina, vancomicina e outros aminoglicosídeos. Idade avançada e desidratação são também fatores que podem aumentar o risco de toxicidade.

Deve ser evitado o uso concomitante de Amicilon® e diuréticos potentes (ácido etacrínico ou furosemida), uma vez que estas drogas também podem causar ototoxicidade. A administração intravenosa de diuréticos aumenta as concentrações de antibiótico no soro e nos tecidos, aumentando a toxicidade dos aminoglicosídeos.

Amicilon® contém metabissulfato de sódio, um sulfato que pode causar reações do tipo alérgico, inclusive sintomas anafiláticos em pessoas sensíveis, com risco de vida, e episódios de asma de menor gravidade. A prevalência global da sensibilidade ao sulfato na população geral é pouco comum e provavelmente baixa. A sensibilidade ao sulfato é mais frequentemente observada nos pacientes asmáticos do que nos não asmáticos.

Os aminoglicosídeos são quase que total e rapidamente absorvidos quando aplicados topicamente, exceto pela bexiga quando em associação com procedimentos cirúrgicos. Foram relatados casos de surdez irreversível, insuficiência renal e morte devido a bloqueio neuromuscular, após a irrigação de campos cirúrgicos grandes ou pequenos com uma preparação contendo antibióticos aminoglicosídeos.

Nefrotoxicidade: os pacientes devem estar bem hidratados durante o tratamento e a função renal deverá ser avaliada pelos métodos usuais antes de se iniciar a terapia e diariamente durante o curso do tratamento.

Se ocorrerem sinais de irritação renal (cilindrúria, leucocitúria, hematuria ou albuminúria) e outras evidências de disfunção renal, como a diminuição do clearance de creatinina, redução da densidade específica da urina, aumento da ureia, da creatinina ou oligúria, pode ser necessária a redução da dose. O tratamento deve ser interrompido caso haja aumento da azotemia ou diminuição progressiva da diurese.

Pacientes idosos podem apresentar diminuição da função renal não evidenciada por exames de rotina como a dosagem de ureia e creatinina séricas.

Nestes casos pode ser mais útil a determinação do clearance de creatinina. É particularmente importante que se façam avaliações periódicas da função renal durante o tratamento com antibióticos aminoglicosídeos nestes pacientes.

Neurotoxicidade: foi demonstrada a ocorrência de bloqueio neuromuscular e paralisia muscular em animais de laboratório recebendo altas doses de amicacina. Deve ser considerada a possibilidade de bloqueio neuromuscular e parada respiratória quando se administra a amicacina em concomitância com drogas anestésicas ou bloqueadoras neuromusculares. Se ocorrer bloqueio este pode ser revertido pelos sais de cálcio. Os aminoglicosídeos devem ser usados com cuidado em pacientes com distúrbios musculares, tais como miastenia gravis ou parkinsonismo, já que estas drogas podem agravar a debilidade muscular devido a seu efeito potencial similar ao curare sobre as junções neuromusculares.

Outras: como acontece com outros antibióticos, o uso da amicacina pode resultar em super crescimento de microrganismos não sensíveis. Se isto ocorrer, deve ser instituída terapêutica adequada.

A associação in vitro de antibióticos aminoglicosídeos e betalactâmicos (penicilinas ou cefalosporinas) pode resultar numa inativação mútua significativa. Pode ocorrer redução da atividade no soro quando se administra um aminoglicosídeo e uma droga do tipo penicilina por diferentes vias. Inativação de aminoglicosídeos é clinicamente significativa apenas em pacientes com graves alterações da função renal. Esta inativação pode continuar em espécimes de fluidos corpóreos colhidos para a realização de exames, resultando em leituras imprecisas para aminoglicosídeos.

Estes espécimes devem ser corretamente manuseados (examinados prontamente, congelados ou tratados com betalactamase).

Uso durante a Gravidez e Amamentação: Os aminoglicosídeos podem causar danos ao feto quando administrados a mulheres grávidas. Os aminoglicosídeos atravessam a placenta e tem havido vários relatos de surdez bilateral congênita total e irreversível em crianças cujas mães receberam estreptomicina durante a gravidez.

Embora não tenham sido relatados efeitos colaterais graves em fetos ou recém-nascidos no tratamento de mulheres grávidas com outros aminoglicosídeos, o potencial para tal existe.

Estudos de reprodução em ratos e camundongos usando a amicacina, não revelaram qualquer evidência de alteração da fertilidade ou perigo ao feto devido ao uso da amicacina.

Não foram realizados estudos bem controlados em mulheres grávidas, mas as investigações experimentais não incluem qualquer evidência positiva de efeitos colaterais no feto. Se a paciente engravidar durante o tratamento ou se esta droga for dada durante a gravidez, deve-se alertar a paciente quanto aos riscos potenciais sobre o feto.

Não se sabe se a droga é excretada no leite materno. Como regra geral, a amamentação não deverá ser feita enquanto a paciente estiver fazendo uso da medicação, uma vez que muitas drogas são excretadas no leite materno.

Categoria de risco na gravidez: D.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Idosos: Não há recomendações especiais para pacientes idosos.

Crianças: O uso de aminoglicosídeos em prematuros e neonatos deve ser feito com cautela, devido à imaturidade renal destes pacientes, resultando num aumento da meia-vida sérica destas drogas.

Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade: Estudos a longo prazo em animais para avaliar a carcinogenicidade da amicacina não foram desenvolvidos. A administração de sulfato de amicacina em ratos em doses até 10 vezes a dose diária humana não afetaram a fertilidade de ambos os sexos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deverá ser evitado o uso concomitante e/ou sucessivo de antibióticos neurotóxicos ou nefrotóxicos, por via tópica ou sistêmica, principalmente canamicina, gentamicina, netilmicina, tobramicina, neomicina, sisomicina, estreptomicina, cefaloridina, paromomicina, viomicina, polimixina B, colistina e vancomicina, bem como o uso de alguns diuréticos potentes, como furosemida, ácido etacrínico, mercuriais e manitol. Alguns diuréticos causam ototoxicidade por si só, e os administrados por via intravenosa aumentam a toxicidade dos aminoglicosídeos, alterando a concentração no soro e tecidos.

Quando a amicacina é administrada concomitantemente com drogas anestésicas ou que causam bloqueio neuromuscular, deverá ser levada em consideração a possibilidade de ocorrer bloqueio neuromuscular e paralisia respiratória. Caso ocorra bloqueio os sais de cálcio podem inverter esse fenômeno.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Este medicamento apresenta-se na forma de uma solução límpida, incolor a levemente amarelada, inodora e isenta de partículas visíveis. Os medicamentos para uso parenteral devem ser examinados previamente à sua administração, para se detectar alterações de coloração ou presença de partículas sempre que o frasco e a solução permitirem.

Após diluição em solução fisiológica, solução glicosada a 5% ou solução de Ringer Lactato a solução é estável por até 24 horas em temperatura ambiente (15°C a 30°C) ou sob refrigeração (2°C a 8°C). Vide item **Posologia e Modo de Usar**.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Administração Intravenosa:

Preparo das soluções: A solução para uso intravenoso é preparada adicionando-se a dose desejada em 100 mL ou 200 mL de solução estéril, como soro fisiológico, soro glicosado a 5% ou solução de Ringer Lactato. A solução é estável por 24 horas após diluição em solução fisiológica, solução glicosada a 5% ou solução de Ringer Lactato quando mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C) ou sob refrigeração (2°C a 8°C).

Nos adultos a administração é feita durante um período de 30 a 60 minutos. A dose total diária não deve exceder 15 mg/kg/dia.

Nos pacientes pediátricos, o volume de líquido infundido dependerá da quantidade tolerada pelo paciente. Deverá ser um volume suficiente para infundir a ampicacina por um período de 30 a 60 minutos.

Em lactentes a infusão deverá durar de 1 a 2 horas. A ampicacina não deve ser pré-misturada com outras drogas e deve ser administrada separadamente de acordo com a dose e a via de administração recomendadas.

Os medicamentos para uso parenteral devem ser examinados previamente à sua administração, para se detectar alterações de coloração ou presença de partículas sempre que o frasco e a solução permitirem.

Os antibióticos aminoglicosídeos não devem ser pré-misturados com outras drogas, qualquer que seja a via de administração, mas sim administrados separadamente.

Devido aos riscos de toxicidade dos aminoglicosídeos, não se recomendam doses fixas para tratamento, mas doses baseadas no peso corpóreo. É fundamental que o cálculo da posologia se ajuste às necessidades de cada paciente.

A solução pode eventualmente tornar-se amarelo-pálida, o que não indica diminuição de sua potência.

Posologia: Deve-se obter o peso do paciente antes do tratamento para se fazer o cálculo da dose correta. A função renal deve ser avaliada pela medida da creatinina sérica ou pelo cálculo do clearance de creatinina endógena. A determinação da ureia sérica não é tão confiável. Estes exames devem ser repetidos periodicamente durante o tratamento.

Sempre que possível devem ser feitas medidas das concentrações séricas de ampicacina, na tentativa de assegurar níveis adequados, porém não excessivos da droga. Se possível devem ser feitas determinações das concentrações mínimas e dos picos séricos intermitentemente durante o tratamento, evitando-se concentrações de pico (30 a 90 minutos após a injeção) superiores a 35 µg/mL e concentrações mínimas (um pouco antes da próxima dose) acima de 10 µg/mL. A posologia deve ser ajustada conforme indicado. Em pacientes com função renal normal, pode ser usada dose única diária; nestes casos as concentrações máximas podem exceder 35 µg/mL.

Administração Intramuscular e Intravenosa para Pacientes com Função Renal

Normal: A dose intramuscular ou intravenosa recomendada para adultos e crianças com função renal normal é de 15 mg/kg/dia dividida em 2 ou 3 tomadas em intervalos regulares, ou seja, 7,5 mg/kg a cada 12 horas ou 5 mg/kg a cada 8 horas. A dose para pacientes com excesso de peso não deve exceder 1,5 g/dia.

Nos prematuros, a dose recomendada é de 7,5 mg/kg a cada 12 horas. Recém-nascidos devem receber uma dose de ataque de 10 mg/kg seguida de 7,5 mg/kg a cada 12 horas.

Crianças e lactentes com mais de 2 semanas devem receber 7,5 mg/kg a cada 12 horas ou 5 mg/kg a cada 8 horas.

Dose Única Diária: Alternativamente, em pacientes com função renal refletida por um clearance de creatinina ≥ 50 mL/min, uma dose única intravenosa diária de 15 mg/kg em adultos ou 20 mg/kg em crianças (com mais de 1 mês de vida) pode ser administrada em casos de bacteremia, septicemia, infecções do trato respiratório, infecções complicadas do trato urinário, infecções intra-abdominais e, empiricamente, em neutropenia febril. Dados sobre o uso da dosagem única diária em pacientes com envolvimento de outros órgãos são limitados.

Deve-se ter cuidado no cálculo das doses. O frasco contendo a solução de 50 mg/mL poderá ser ainda mais diluída para proporcionar doses precisas em prematuros de baixo peso. A duração habitual do tratamento é de 7 a 10 dias, sendo que a dose total diária da droga não deve exceder 15 a 20 mg/kg/dia, qualquer que seja a via de administração. No caso de infecções resistentes ou complicadas onde o tratamento pode ultrapassar 10 dias, deve-se reavaliar o uso de sulfato de ampicacina e, no caso deste ser continuado, monitorar os níveis séricos de ampicacina, bem como as funções renal, vestibular e auditiva.

Com a dosagem recomendada, casos de infecção não complicada causadas por microrganismos sensíveis à ampicacina geralmente respondem após 24 a 48 horas. Se não ocorrer melhora clínica em 3 a 5 dias, o tratamento deve ser interrompido e refeitos os testes de sensibilidade aos antibióticos. O fracasso do tratamento pode ser devido à resistência do microrganismo ou à presença de foco séptico, neste caso requerendo drenagem cirúrgica.

Nos casos de infecções não complicadas do trato urinário onde estiver indicado o uso de sulfato de ampicacina, a dose total diária pode ser de 500 mg divididas em 2 tomadas (250 mg duas vezes ao dia) ou em 1 só tomada, durante 7 a 10 dias.

Administração para Pacientes com Disfunção Renal: Em pacientes com deficiência renal representada por clearance de creatinina < 50 mL/min, a administração da dose diária total de ampicacina em doses únicas diária não é aconselhável, já que estes pacientes estarão expostos a maiores concentrações mínimas por período prolongado. Ver abaixo ajuste de dose para paciente com disfunção renal.

Para pacientes com insuficiência renal que seguem a posologia usual (2 ou 3 vezes por dia), sempre que possível, deve-se monitorar as concentrações séricas de ampicacina através de métodos adequados. As doses podem ser ajustadas em pacientes com disfunção renal quer pela administração das doses normais a intervalos prolongados, quer pela administração de doses reduzidas a intervalos fixos.

Ambos os métodos baseiam-se nos valores do clearance de creatinina ou creatinina sérica do paciente uma vez que estes se relacionam com as meias-vidas dos aminoglicosídeos em pacientes com função renal diminuída. Estes esquemas posológicos devem ser usados de acordo com os exames clínicos e laboratoriais do paciente e devem ser modificados se necessário. Nenhum dos métodos deve ser usado quando o paciente estiver em diálise.

Doses Normais em Intervalos Prolongados: Se não houver possibilidade de se obter o clearance de creatinina, mas o paciente estiver estabilizado, o intervalo em horas para administração de doses normais (i.e.: para pacientes com função renal normal em um esquema posológico de duas vezes ao dia, 7,5 mg/kg), será obtido multiplicando-se o valor da creatinina sérica por 9. Assim, um paciente com creatinina sérica de 2 mg/100 mL receberá a dose única recomendada de 7,5 mg/kg a cada 18 horas.

Doses Reduzidas a Intervalos Fixos entre as doses: Quando a função estiver alterada e se desejar administrar sulfato de ampicacina em intervalos fixos, a dose deverá ser reduzida. A concentração sérica de sulfato de ampicacina deve ser medida nestes pacientes para se assegurar uma administração precisa e evitar concentrações excessivas. Se o paciente estiver estabilizado e não dispor de determinações

séricas, utilizam-se os valores de creatinina sérica e clearance de creatinina como os parâmetros de avaliação da função renal mais facilmente disponíveis para uso como guia de dosagem.

Iniciar o tratamento com a dose de 7,5 mg/kg como dose de ataque, que é a mesma recomendada para pacientes com função renal normal calculada acima.

Para se determinar as doses de manutenção administradas a cada 12 horas, deve-se reduzir a dose de ataque proporcionalmente à redução do clearance de creatinina do paciente:

Dose de manutenção

a cada 12 horas:
$$\frac{(CC = \text{clearance de creatinina})}{CC \text{ normal em mL/min}}$$

(CC = clearance de creatinina)

Uma outra alternativa mais grosseira de se determinar a dose reduzida em intervalos de 12 horas (para pacientes com valores conhecidos de creatinina sérica no estado de equilíbrio ou steady-state), é dividir a dose normalmente recomendada pela creatinina sérica do paciente.

Os esquemas acima não são recomendações rígidas, mas guias práticos para ajustar a posologia, quando os níveis séricos de amicacina não puderem ser obtidos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Todos os aminoglicosídeos podem levar à ototoxicidade, toxicidade renal e vestibular e ao bloqueio neuromuscular.

Estes efeitos tóxicos ocorrem com mais frequência em pacientes com história atual ou pregressa de disfunção renal, em pacientes já tratados com outras drogas nefrotóxicas ou ototóxicas e naqueles tratados por períodos de tempo e/ou doses maiores do que os recomendados.

Neurotoxicidade/ototoxicidade: o efeito tóxico no 8º par craniano pode resultar em hipoacusia, perda do equilíbrio ou ambos. A amicacina afeta principalmente a função auditiva. O dano coclear inclui surdez para altas frequências que geralmente ocorre antes que a perda auditiva possa ser detectada pelo exame audiométrico.

Neurotoxicidade/bloqueio neuromuscular: o tratamento com aminoglicosídeos pode levar à paralisia muscular aguda e apneia.

Nefrotoxicidade: foram descritos: elevação da creatinina sérica, albuminúria, presença de leucócitos, hemácias ou cilindros na urina, azotemia e oligúria. As alterações da função renal são geralmente reversíveis com a suspensão da droga. Como esperado com qualquer outro aminoglicosídeo, houve relatos de nefropatia tóxica e insuficiência renal aguda no período de pós comercialização.

Outros: outras reações raramente observadas são: erupções cutâneas, febre medicamentosa, cefaleia, parestesia, tremores, náuseas e vômitos, eosinofilia, artralgia, anemia, hipotensão e hipomagnesemia. Tem sido relatado infarto macular levando, às vezes, à perda permanente da visão, após administração intravítrea (injeção intraocular) de amicacina.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

No caso de superdose ou reação tóxica, a diálise peritoneal ou a hemodiálise auxiliarão na remoção da amicacina do sangue.

Os níveis de amicacina podem ser diminuídos durante hemofiltração arteriovenosa contínua.

No caso de neonatos, deve ser considerada a possibilidade de exsanguíneo transfusão.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

II) DIZERES LEGAIS

Reg. MS n° 1.1637.0107

Farm. Resp.: Eliza Yukie Saito - CRF-SP n° 10.878

Registrado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0001-60

Rodovia Raposo Tavares Km 30,5 n° 2833 - Prédio 100

CEP 06705-030 – Cotia – SP

Indústria Brasileira

www.blau.com.br

Fabricado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0013-01

R. Adherbal Stresser, 84

CEP 05566-000 – São Paulo – SP

Indústria Brasileira





VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

7002928-07

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/04/2014	-	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	03/04/2014	Todos	VPS	Todas
02/05/2016	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	- Apresentações; - Composição; - Posologia e Modo de Usar; - Cuidados de Armazenamento do Medicamento; - Dizeres Legais	VPS	Todas
18/08/2017	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Apresentações	VPS	Todas