

sulfato de amicacina

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Solução injetável

500 mg/2 mL

sulfato de amicacina

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: sulfato de amicacina

APRESENTAÇÕES

Solução injetável

sulfato de amicacina 500 mg/2 mL: caixa 50 ampolas de vidro transparente com 2 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAMUSCULAR / INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

sulfato de amicacina 500 mg/2 mL

Cada ampola com 2 mL contém 500 mg de sulfato de amicacina.

Cada mL da solução contém 333,74 mg de sulfato de amicacina equivalente a 250 mg de amicacina base.

Excipientes: citrato de sódio di-hidratado, metabissulfito de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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 sepses 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-operatória (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. O sulfato de amicacina pode ser introduzido como terapia inicial em casos de suspeita de infecção por micro-organismos 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 o medicamento, deverá ser baseada nos resultados dos testes de sensibilidade, gravidade da infecção, resposta do paciente e nas considerações adicionais contidas no item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

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 por estafilococos 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 sepse neonatal, pode ser indicado o tratamento concomitante com outro antibiótico do tipo penicilina, devido à possibilidade de infecções causadas por microorganismos gram-positivos, tais como 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 ampicacina in vitro.

Estudos in vitro demonstraram que sulfato de ampicacina, 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 ampicacina (efeito pós-antibiótico). A ampicacina é resistente à degradação pela maioria das enzimas inativadoras de aminoglicosídeos que afetam a gentamicina, tobramicina e canamicina.

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Características químicas: ação do medicamento: O sulfato de ampicacina é um antibiótico aminoglicosídeo semissintético derivado da canamicina.

Administração intramuscular: o sulfato de ampicacina é rapidamente absorvido e bem tolerado localmente após 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 do fármaco 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 250mg, 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 7,5mg/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 ampicacina. O volume de distribuição indica que a ampicacina, 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 (7,5mg/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. 84% da dose administrada foram excretadas na urina em 9 horas e 94% em 24 horas.

Não houve acúmulo do fármaco 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 ampicacina 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 do fármaco 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 ampicacina é excretada fundamentalmente através de filtração glomerular. Pacientes com alteração da função renal ou com pressão de filtração glomerular diminuída excretam o fármaco 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 do medicamento, 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 ampicacina 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 a 3,7 horas, respectivamente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes sob tratamento parenteral com antibióticos aminoglicosídeos devem ser examinados com frequência devido ao risco de ototoxicidade e nefrotoxicidade. 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 pré-existentes 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 sérica 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 possam alertar para a toxicidade do 8º par durante o tratamento, vindo a apresentar surdez bilateral parcial ou total irreversível após a interrupção do medicamento. 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 do fármaco, 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 renais 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. O medicamento deverá ser suspenso ou ter sua posologia modificada, caso ocorram sinais de nefrotoxicidade ou ototoxicidade (tontura, vertigem, zumbido, ruídos nos ouvidos e perda auditiva).

Deve ser evitado o uso oral, tópico ou sistêmico concomitante ou subsequente de outros medicamentos neurotóxicos ou nefrotóxicos, 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 sulfato de amicacina e diuréticos potentes (ácido etacrínico ou furosemida), uma vez que estes fármacos também podem causar ototoxicidade. A administração intravenosa de diuréticos aumenta as concentrações de antibiótico no soro e nos tecidos, aumentando a toxicidade dos aminoglicosídeos.

Sulfato de amicacina contém metabissulfito de sódio, um sulfito 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 sulfito na população geral é pouco comum e provavelmente baixa. A sensibilidade ao sulfito é mais frequentemente observada nos pacientes asmáticos do que nos não asmáticos.

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.

Este medicamento contém metabissulfito de sódio, um sulfito que pode causar reações alérgicas, inclusive sintomas anafiláticos e episódios asmáticos menos severos ou com risco de morte em pessoas susceptíveis. A prevalência da sensibilidade aos sulfitos na população em geral é desconhecida e provavelmente baixa. A sensibilidade aos sulfitos ocorre mais frequentemente em pacientes asmáticos do que em não asmáticos.

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, hematúria 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 à 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 amicacina em concomitância com drogas anestésicas ou bloqueadoras neuromusculares. Se ocorrer bloqueio, este pode ser revertido por sais de cálcio.

Aminoglicosídeos devem ser usados com cuidado em pacientes com distúrbios musculares, tais como miastenia gravis ou parkinsonismo, já que estes medicamentos 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 micro-organismos não sensíveis. Se isto ocorrer, deve ser instituída terapêutica adequada.

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

Associação in vitro de antibióticos aminoglicosídeos e betalactâmicos (penicilinas ou cefalosporinas) pode resultar em uma inativação mútua significativa. Pode ocorrer redução da atividade no soro quando se administra um aminoglicosídeo e uma penicilina por diferentes vias. A inativação de aminoglicosídeos é clinicamente significativa apenas em pacientes com graves alterações da função renal. Esta inativação pode-se 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: aminoglicosídeos podem causar danos ao feto quando administrados a mulheres grávidas. 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 este medicamento for prescrito durante a gravidez, deve-se alertar a paciente quanto aos riscos potenciais sobre o feto.

Não se sabe se o fármaco é excretado no leite materno. Como regra geral, a amamentação não deverá ser feita enquanto a paciente estiver fazendo uso da medicação, uma vez que muitos fármacos são excretados no leite materno.

Categoria de risco na gravidez: categoria D.

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

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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 em um aumento da meia-vida sérica destes medicamentos.

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, 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 ampicilina é administrada concomitantemente com medicamentos anestésicos 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

Sulfato de ampicilina deve ser armazenado em sua embalagem original, protegido da luz e umidade, devendo ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). O prazo de validade é de 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.

Após diluição, a solução é estável em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) por 24 horas.

Sulfato de ampicilina, sob a forma de solução injetável, destina-se a administração em dose única. As soluções não utilizadas deverão ser descartadas.

Atenção: medicamentos parenterais devem ser bem inspecionados visualmente antes da administração, para se detectar alterações de coloração ou presença de partículas sempre que o recipiente e a solução assim o permitirem.

Sulfato de ampicilina apresenta-se como uma solução estéril, límpida e incolor. Após diluição, a solução apresenta-se límpida e incolor.

No preparo e administração de soluções parenterais, devem ser seguidas as recomendações da Comissão de Controle de Infecção em Serviços de Saúde quanto à desinfecção do ambiente e de superfícies, higienização das mãos, uso de equipamentos de proteção individual e desinfecção de ampolas, frascos, pontos de adição dos medicamentos e conexões das linhas de infusão.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

INSTRUÇÕES

1. Deixar a ampola na posição de aproximadamente 45° (minimizando o risco de que partículas caiam dentro da ampola).



2. Com a ponta do dedo polegar fazer apoio no estrangulamento (lado oposto ao ponto de tinta e a incisão). Com o dedo indicador envolver a parte superior da ampola (balão), pressionando-a para trás.



O medicamento deve ser utilizado conforme prescrição médica. O volume disponível em cada unidade não pode ser inferior ao volume declarado. Para retirada do conteúdo total do medicamento deve-se aspirar o volume declarado no item "COMPOSIÇÃO", podendo permanecer solução remanescente na ampola devido à presença de um excesso mínimo para permitir a retirada e administração do volume declarado.

Sulfato de ampicilina pode ser administrado por via intramuscular e intravenosa.

Preparação das soluções para administração intravenosa

A solução para uso intravenoso é preparada adicionando-se a dose desejada em 100 ou 200 mL de solução estéril, como solução de cloreto de sódio 0,9%, solução de glicose 5% ou solução de ringer lactato.

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 amicacina por um período de 30 a 60 minutos.

Em lactentes a infusão deverá durar de 1 a 2 horas. Amicacina não deve ser pré-misturada com outros fármacos 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 recipiente e a solução permitirem.

Os antibióticos aminoglicosídeos não devem ser pré-misturados com outros fármacos (qualquer que seja a via de administração), mas sim administrados separadamente.

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

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 amicacina, na tentativa de assegurar níveis adequados, porém não excessivos do fármaco. 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 5mg/kg a cada 8 horas. A dose para pacientes com excesso de peso não deve exceder 1,5g/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. A ampola 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 do medicamento não deverá 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 amicacina e, no caso deste ser continuado, monitorar os níveis séricos de amicacina, bem como as funções renais, vestibular e auditiva.

Com a dosagem recomendada, casos de infecção não complicada causadas por micro-organismos sensíveis à amicacina 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 ao antibiótico. O fracasso do tratamento pode ser devido à resistência do micro-organismo 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 amicacina, a dose total diária pode ser de 500 mg divididas em 2 tomadas (250 mg duas vezes ao dia) ou em uma 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 amicacina em doses únicas diárias 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 amicacina 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 se baseiam 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 com o paciente estabilizado, o intervalo em horas para a 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 renal estiver alterada e se desejar administrar sulfato

de amicacina em intervalos fixos, a dose deverá ser reduzida. A concentração sérica de sulfato de amicacina deve ser medida nestes pacientes para se assegurar uma administração precisa e evitar concentrações excessivas. Se o paciente estiver estabilizado e não dispondo 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:

$$\frac{(\text{CC} = \text{clearance de creatinina})}{\text{CC normal em mL/min}}$$

(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 outros medicamentos nefrotóxicos ou ototóxicos 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 do medicamento. Como esperado com qualquer outro aminoglicosídeo, houve relatos de nefropatia tóxica e insuficiência renal aguda no período de pós-comercialização.

Outros: raramente observou-se 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

No caso de superdose ou reação tóxica, a diálise peritoneal ou hemodiálise são utilizadas como auxílio 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 transfusão exsanguínea.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0041.0217

Registrado por:

Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Av. Marginal Projetada, 1652 – Barueri – SP
C.N.P.J 49.324.221/0001-04

Produzido por:

Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Anápolis-GO

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

ME – 20001216V06



SAC 0800 707 3855



Anexo B
Histórico de Alteração para Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
----	----	10452 - Genérico – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP	250MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VDTRANS X 2ML
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VPS	
27/09/2023	1029693/23-4	10452 - Genérico – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	250MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VDTRANS X 2ML
							8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	
01/02/2022	0407721/22-3	10452 - Genérico – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO	VP	50MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML 250MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML
							APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO	VPS	
13/04/2021	1408883/21-5	10452 - Genérico – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	10/09/2020	3075744/20-4	1959 GENÉRICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de registro (incorporação de empresa)	14/12/2020	DIZERES LEGAIS	VP	50MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML 250MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML
							9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	

26/01/2018	0063988/18-5	10452 - Genérico – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	Renotificação – Disponibilização no Bulário ANVISA	VPS	50MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML 250MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML
30/06/2017	1330123/17-3	10452 - Genérico – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS E EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	50MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML 250MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML
29/10/2015	0950902/15-0	10452 - Genérico – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	COMPOSIÇÃO CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VPS	50MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML 250MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML
06/04/2015	0296751/15-1	10452 - Genérico – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO	VPS	50MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML 250MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML
12/12/2014	1117202/14-9	10452 - Genérico Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	INDICAÇÕES RESULTADOS DE EFICÁCIA CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	50MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML 125MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML

							CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS		250MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML
02/09/2013	0731914/13-2	10459 - Genérico – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Alteração do texto de bula em adequação a RDC 47/2009 e ao medicamento de referência.	VPS	50MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML 125MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML 250MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML