

APROVADO EM
29-03-2004
INFARMED

1 - Projecto de Resumo das Características do Medicamento

Resumo das Características do Medicamento

1. Denominação do medicamento:

AMICACINA LABESFAL 50mg/ml solução injectável
AMICACINA LABESFAL 250mg/ml solução injectável

2- Composição qualitativa e quantitativa:

Cada ml de solução injectável contém 50mg ou 250mg de amicacina na forma de sulfato de amicacina.

Excipientes ver 6.1.

3- Forma farmacêutica:

Solução injectável.

4- Informações clínicas:

4.1 - Indicações terapêuticas:

A amicacina como consequência da sua actividade bacteriana e das suas características farmacocinéticas está especialmente indicada no tratamento de infecções graves devidas a espécies sensíveis de Gram negativos incluindo espécies de: *Pseudomonas (Pseudomonas aeruginosa)*, *Escherichia coli*, espécies indol positivas e indol negativas de *Proteus*, *Providencia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter (Mimo Herellea)* e espécies resistentes à gentamicina, kanamicina e tobramicina.

Está indicada no tratamento de:

- bacteriémia e septicémia, incluindo a sepsis neonatal
- infecções graves do tracto respiratório, ossos e articulações, sistema nervoso central, incluindo meningite, pele e tecidos moles
- infecções intrabdominais, incluindo peritonite, e em queimados e infecções pós-operatórias, incluindo cirurgia vascular
- infecções graves do tracto urinário, complicadas e recorrentes, devidas a microorganismos sensíveis.

É também eficaz em infecções por estafilococos principalmente situações graves em que os agentes microbianos são estafilococos e germes Gram negativos, ou em casos de alergia a outros antibióticos.

Na sepsis neonatal é muitas vezes associada à Penicilina por se pensar que o agente causal pode ser o estreptococo.

A amicacina não está indicada no tratamento de episódios iniciais de infecções do tracto urinário não complicadas, a menos que causadas por microorganismos resistentes a antibióticos com menor potencial de toxicidade.

4.2 - Posologia e modo de administração:

A solução injectável de amicacina pode ser administrada por via intramuscular ou intravenosa.

APROVADO EM 29-03-2004 INFARMED

Para o cálculo da dose correcta, deve considerar-se o peso do doente antes do tratamento. O estado da função renal deve ser calculado através da determinação da creatinina sérica ou da depuração da creatinina (a avaliação da urémia é menos adequada). Durante o tratamento deve fazer-se periodicamente a avaliação da função renal.

Adultos e crianças com função renal normal

A dose recomendada é de 15mg/kg/dia, uma vez ao dia ou repartida (7,5mg/kg duas vezes ao dia ou 5mg/kg três vezes ao dia).

Nas infecções das vias urinárias não complicadas recomenda-se a administração da dose diária total de 500mg, em dose única ou em duas doses fraccionadas (250mg, duas vezes por dia).

A dose máxima não deve exceder 1,5g/dia.

A dose diária pode ser administrada em toma única em perfusão lenta nos doentes com menos de 65 anos, que tenham função renal normal, não sofram de neutropenia e quando o tratamento não exceder 10 dias, para as infecções por microorganismos Gram-negativos, com excepção da pseudomonas e Serratia.

Prematuros e recém-nascidos

Em prematuros e recém-nascidos, devido à imaturidade da função renal, o uso de aminoglicosídeos deve fazer-se com precaução.

Prematuros: a dose recomendada é de 7,5mg/kg em cada 12 horas

Recém-nascidos: 10mg/kg como dose inicial, seguida de 7,5 mg/kg de 12 em 12 horas. As mesmas doses podem ser administradas por injeção intravenosa lenta durante 2 a 3 minutos ou por infusão intravenosa.

A infusão faz-se em cloreto de sódio 0,9% ou em glucose a 5% ou noutros soros adequados. Nos adultos costuma fazer-se 100-200ml do soro seleccionado durante 30-60 minutos. Nas crianças tem sido sugerido um período de infusão de 1-2 horas.

Crianças com mais de 2 semanas: 7,5mg/kg cada 12 horas ou 5mg/kg cada 8 horas.

Doentes com insuficiência renal

Em doentes com valores de depuração da creatinina inferiores a 50ml/min., a dose diária não deve ser administrada em dose única. No doente com perturbação da função renal, a dose deve ser ajustada, administrando doses normais com intervalos maiores ou doses reduzidas com intervalos fixos. Ambos os métodos baseiam-se na depuração da creatinina ou nos valores da creatinina sérica do doente. Estes esquemas posológicos têm de ser utilizados em conjunto com a monitorização do doente.

• *Dose normais e intervalos prolongados*

Se não forem conhecidos os valores para a depuração da creatinina, e se a situação do doente for estável, o cálculo para o intervalo entre as tomas de dose normal é feito multiplicando o valor da creatinina sérica por nove (ex.: se a creatinina sérica for de 2mg/100ml, a dose recomendada de 7,5mg/kg deve ser administrada cada 18 horas).

• *Doses reduzidas em intervalos de tempo fixos*

Se se verificar insuficiência renal, e se for necessário administrar a solução de amicacina com intervalos fixos, a dose deve ser reduzida. É necessário fazer a monitorização dos doentes para evitar atingir concentrações plasmáticas superiores a 35 µg/ml. Se não for possível fazer o doseamento sérico da amicacina e se a situação do doente se mostrar estável deverão considerar-se os valores da creatinina sérica e da depuração de creatinina como indicadores, e iniciar a terapêutica com uma dose normal de 7,5mg/kg. Para determinar a dose de manutenção a administrar cada 12 horas, a dose inicial deve ser reduzida proporcionalmente à redução da depuração da creatinina, de acordo com a fórmula:

Dose de manutenção cada 12 horas	depuração creatinina observada (ml/min)	=----- x dose de carga (mg)
	depuração creatinina normal (ml/min)	calculada

Nos doentes em que se conhecem valores estáveis de creatinina sérica, outro meio de calcular a dose mantendo o intervalo de 12 horas entre as tomas é dividir a dose normalmente recomendada pela creatinina sérica do doente.

Duração normal do tratamento: 7 a 10 dias.

A dose total diária para todas as vias de administração não deve exceder 15 a 20mg/kg/dia. Em infecções graves e complicadas em que a duração do tratamento é superior a 10 dias, o uso de amicacina deve ser reavaliado, se o tratamento se mantiver, recomenda-se fazer o controlo das funções vestibular, auditiva e renal, assim como das concentrações plasmáticas de amicacina.

Nas doses recomendadas, as infecções não complicadas devidas a microorganismos sensíveis à amicacina devem responder em 24 a 48 horas. Se não ocorrer uma resposta clínica definitiva em 3 a 5 dias, o tratamento deve ser interrompido, reavaliando-se a sensibilidade do microorganismo ao antibiótico.

No doente a fazer hemodiálise:

Após uma dose de carga de 5 a 7,5mg/kg determinar as doses a administrar a seguir tendo em conta as concentrações séricas.

Doentes com insuficiência hepática:

Não são recomendados ajustes especiais da dose em doentes com insuficiência hepática.

Notas quanto à administração intravenosa

No adulto a administração intravenosa deve ocorrer durante 30 a 60 minutos. Na infância deverá administrar-se durante 1 a 2 horas.

A solução injectável de amicacina pode ser diluída, para preparação de solução de infusão, numa das

seguintes soluções: solução injectável de Dextrose a 5%, solução injectável de Dextrose a 5% e cloreto de sódio a 0,2%, solução injectável de Dextrose a 5% e cloreto de sódio a 0,45%, solução de cloreto de sódio a 0,9% e solução injectável de lactato de Ringer.

4.3 - Contra - indicações:

A amicacina está contra-indicada em doentes com alergia conhecida à amicacina ou a outros aminoglicosídeos, devido à sensibilidade cruzada em relação aos fármacos deste grupo ou a qualquer dos excipientes; miastenia; hipersensibilidade aos sulfitos (presente no excipiente).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os aminoglicosídeos podem causar dano fetal quando administrados a mulheres grávidas. Os aminoglicosídeos atravessam a placenta e têm sido referidos vários casos de surdez bilateral congénita, total e irreversível em crianças cujas mães receberam estreptomicina durante a gravidez. Ainda que não tenham sido referidos efeitos adversos sérios para o feto ou recém-nascidos, durante o tratamento de mulheres grávidas com outros aminoglicosídeos, o potencial de dano existe.

Nos indivíduos portadores de anomalias vestibulares e cocleares há que estar particularmente atento.

A amicacina, tal como os outros aminoglicosídeos, é potencialmente nefrotóxica, ototóxica e neurotóxica.

Não está estabelecida a segurança para períodos de tratamento superiores a 14 dias.

O uso concomitante ou sequencial de outros fármacos ototóxicos, nefrotóxicos ou neurotóxicos, por via sistémica, oral ou tópica, deve ser evitado devido aos potenciais efeitos aditivos.

Outros factores que podem aumentar o risco de toxicidade são a idade avançada e o estado de desidratação do doente.

O risco de ototoxicidade pelos aminoglicosídeos aumenta com o grau de exposição a concentrações plasmáticas máximas ou persistentemente altas.

O risco de nefrotoxicidade é maior nos doentes com insuficiência renal e nos que recebem doses altas ou prolongadas.(não utilizar amicacina senão em caso de estrita necessidade e adaptar a posologia em função da "clearance" da creatinina).

A função renal e a do 8º nervo craniano devem ser monitorizadas, especialmente no início do tratamento em doentes com insuficiência renal declarada ou suspeita e nos doentes com função renal normal no início do tratamento mas que desenvolvem sinais de disfunção renal durante o tratamento. As concentrações séricas de amicacina devem ser monitorizadas, para garantir concentrações adequadas e evitar níveis potencialmente tóxicos.

Em caso de intervenção cirúrgica, informar o anestesista reanimador da toma do medicamento.

Durante o tratamento com amicacina recomendam-se: análises à urina para avaliar a sua densidade, se há aumento da excreção de proteínas e se estão presentes células ou cilindros. Periodicamente, deve-se avaliar a urémia, a creatinina sérica ou depuração de creatinina. Devem ser feitos audiogramas seriados, sobretudo em doentes com risco elevado. Se surgirem sintomas de ototoxicidade (tonturas, vertigem, zumbidos, sensação de ruído nos ouvidos e perda de audição) ou nefrotoxicidade deve proceder-se à interrupção do tratamento ou ao acerto posológico.

Os doentes devem ser bem hidratados durante o tratamento, a função renal deve ser avaliada antes do início do tratamento e, diariamente durante do decurso do tratamento.

Os aminoglicosídeos devem ser usados com precaução em doentes com perturbações musculares, tais como miastenia grave ou parkinsonismo (os aminoglicosídeos podem agravar a fraqueza muscular devido ao potencial efeito sobre as sinapses neuromusculares).

Quando os doentes são devidamente hidratados e possuem função renal normal, o risco de reacções de nefrotoxicidade é reduzido desde que se respeitem as posologias recomendadas.

Deve evitar-se a administração de amicacina a recém-nascidos a prematuros dada a imaturidade renal destes doentes, daí resultando o prolongamento da semi-vida destes fármacos.

Não misturar na mesma seringa Amicacina com outros medicamentos, especialmente com: Penicilinas, Cefalosporinas, Anfotericina, Heparina, Nitrofurantoína, Fenitoína, Tiopental, Varfarina, Tetraciclina, vitaminas do grupo D, Vitamina C, Cloreto de Potássio.

Nas pessoas sensíveis aos sulfitos, ter em conta a presença de metabissulfito de sódio que poderá desencadear ou agravar reacções do tipo anafilático.

A amicacina não deve ser administrada concomitantemente com diuréticos potentes como a furosemida ou o ácido etacrínico uma vez que os próprios diuréticos podem causar ototoxicidade.

Os aminoglicosídeos são rápida e quase totalmente absorvidos quando aplicados por via tópica, em associação com técnicas cirúrgicas, excepto na bexiga. Foram relatados casos de surdez irreversível, insuficiência renal e morte por bloqueio neuromuscular após irrigação de campos cirúrgicos com aminoglicosídeos.

4.5 - Interações medicamentosas e outras:

Anestésicos, fármacos neuromusculares (tubocurarina, succinilcolina, decametónio) ou transfusões maciças de sangue citratado: pode ocorrer bloqueio neuromuscular e paralisia respiratória após o uso por via parentérica, tópica (ortopedia, irrigação abdominal, tratamento local do empiema) e oral de aminoglicosídeos.

Produtos neurotóxicos ou nefrotóxicos: deve-se evitar o uso simultâneo ou sequencial, por via sistémica, oral ou tópica, em particular de bacitracina, cisplatina, anfotericina B, gentamicina, tobramicina, kanamicina, neomicina, estreptomina, cefaloridina, paramomicina, viomicina, polimixina B, colistina, vancomicina ou outros aminoglicosídeos, cidofovir e cefalosporinas; a indometacina provoca aumento da toxicidade sobretudo no período neonatal; em doentes com função renal diminuída pode haver redução da actividade dos aminoglicosídeos com o uso concomitante de penicilinas.

Diuréticos potentes: evitar o uso simultâneo com diuréticos potentes (ácido etacrínico ou furosemida) por possível ototoxicidade. Os diuréticos quando são administrados por via intravenosa podem aumentar a toxicidade dos aminoglicosídeos ao alterarem as concentrações do antibiótico no sangue e tecidos.

4.6 Gravidez e aleitamento

Os aminoglicosídeos atravessam a placenta e podem provocar toxicidade fetal. Uma vez que não há estudos que provem a inocuidade da amicacina durante a gravidez e lactação, as soluções injectáveis de amicacina Labesfal não devem ser usadas durante a gravidez e amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não se aplica.

4.8 - Efeitos indesejáveis:

O aparecimento de efeitos indesejáveis é pouco frequente em doentes com função renal normal, quando a duração do tratamento não é prolongada e a dose recomendada não é excedida. No entanto, em doentes tratados com doses superiores, durante maiores períodos de tempo que os recomendados e na presença de insuficiência renal, os aminoglicosídeos têm o potencial para induzir ototoxicidade,

nefrotoxicidade e neurotoxicidade.

Neurotoxicidade – ototoxicidade: os efeitos tóxicos sobre o 8º nervo craniano podem produzir perda de audição e/ou perda de equilíbrio. A amicacina afecta principalmente a função auditiva (incluindo surdez para as altas frequências, que ocorre, geralmente antes que possa ser detectada pelos exames audiométricos.

Neurotoxicidade – bloqueio neuromuscular: pode ocorrer paralisia muscular aguda, apneia.

Nefrotoxicidade: aumento da creatinina sérica, albuminúria, presença de leucócitos e eritrócitos na urina, azotémia e oligúria. As alterações da função renal são reversíveis, normalmente após a suspensão do fármaco. Nefropatia e insuficiência renal aguda.

Raramente foram observadas as seguintes reacções adversas: exantema cutâneo, febre medicamentosa, cefaleias, parestesia, tremor, náuseas e vómitos, eosinofilia, artralgia, anemia, hipotensão e hipomagnesemia.

Após a administração directa no olho foi relatado dano macular, por vezes conduzindo a perda permanente da visão.

4.9 - Sobredosagem:

Em caso de sobredosagem ou de reacção tóxica por amicacina, a hemodiálise ou diálise peritoneal permitirão a sua eliminação.

No recém-nascido pode ser considerada uma exsanguíneo-transusão.

5. Propriedades Farmacológicas

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: I.1 g) – Medicamentos anti-infecciosos. Medicamentos antibacterianos. Aminoglicosídeos
Código ATC: J01GB06

A amicacina é um antibiótico semi-sintético do grupo dos aminoglicosídeos.

Amicacina Labesfal é uma solução injectável indicada no tratamento, a curto prazo, de infecções graves devidas a estirpes sensíveis de bactérias Gram-negativas, incluindo *Pseudomonas*, *Escherichia coli*., *Proteus* indol-negativo e indol-positivo, *Providencia*, *Klebsiella-Enterobacter-serratia* e *Acinetobacter* sp. (Mima-Herelles).

A amicacina apresenta a seguinte actividade antimicrobiana:

. Espécies habitualmente sensíveis (CIM= 8µg/ml):

Mais de 90% das estirpes são sensíveis (S)

- *Staphylococcus* metacilino-sensíveis
- *L. monocytogenes*
- *H. influenza*
- *B. catarrhalis*
- *Campylobacter*
- *Pasteurella*
- *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *C. freundii*, *C. diversus*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M.*

- morganii*, *K. oxytoca*, *P. stuartii*, *Yersinia*
- *Nocardia*
- *E. cloacae*, *Eaerogenes*, *Providencia rettgeri*

. Espécies resistentes (CIM >16µg/ml):

Pelo menos 50% das estirpes são resistentes (R)

- *Streptococcus, enterococos*
- *P. cepacia*, *X. maltophilia*, *Flavobacterium sp.*, *Alcaligenes denitrificans*
- Bactérias anaérobias
- *Chlamydia*, *Mycoplasmas*, *Rickettsias*
- *Staphylococcus* metilino-resistentes
- *A. baumannii*

. Espécies de sensibilidade variável:

A percentagem de resistência adquirida é variável. Na ausência de antibiograma é impossível conhecer a sensibilidade

- *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*

Em determinadas condições a amicacina pode ser utilizada em associação com beta-lactâmicos (septicémias, endocardites), Contudo, não há sinergia quando as espécies implicadas (estreptococos, enterococos) apresentam resistência adquirida à amicacina

A prevalência de resistência em determinadas estirpes bacterianas pode variar de acordo com a região e ao longo do tempo, pelo que é recomendável recolher informações locais sobre a susceptibilidade antes do início do tratamento.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após administração I.M. a amicacina é rapidamente absorvida, com boa tolerância local. As concentrações plasmáticas máximas, obtidas em voluntários adultos após dose I.M. única de 500mg, foram, em média 21µg/ml ao fim de 1 hora e 2,1µg/ml ao fim de 10 horas. Não houve evidência de acumulação do fármaco devido a repetição de doses, durante 10 dias, quando administradas de acordo com a posologia recomendada.

Após administração intravenosa de doses únicas de 500mg em perfusão de 30 minutos a indivíduos com função renal normal, obtiveram-se concentrações séricas de 38µg/ml no final da perfusão e concentrações de 24µg/ml, 18 µg/ml e 0,75 µg/ml ao fim de 30 minutos, 1 hora e 10 horas, respectivamente. A perfusão repetida cada 12 horas foi bem tolerada e não causou a acumulação do fármaco.

A semi-vida sérica, em média é ligeiramente superior a 2 horas e a ligação às proteínas é inferior a 11%.

Nas doses recomendadas, a amicacina atinge concentrações terapêuticas no osso, coração, vesícula biliar e tecido pulmonar, com concentrações significativas na urina, bÍlis, expectoração, secreções brônquicas e líquidos intersticial, pleural e sinovial.

Ainda que previsivelmente os parâmetros farmacocinéticos da amicacina e outros aminoglicosídeos (gentamicina e tobramicina) sejam idênticos, a amicacina atinge as mínimas concentrações plasmáticas dum modo mais regular.

Cerca de 10 a 20% da concentração plasmática atinge as meninges sãs, mas pode atingir 50% quando as meninges estão inflamadas.

APROVADO EM 29-03-2004 INFARMED

A amicacina atravessa a placenta atingindo-se concentrações no sangue fetal e no líquido amniótico da ordem dos 20% das concentrações maternas.

Nos recém-nascidos são obtidas concentrações plasmáticas de 10 e de 20 µg por ml, 30 minutos após a administração por via intramuscular de 7,5 mg/Kg de peso.

A excreção faz-se essencialmente por filtração glomerular, mais de 90% da dose administrada é detectada na urina de 24 horas.

Com uma dose de 7,5 mg/Kg obtêm-se taxas urinárias de cerca de 800 µg/ml nas urinas de 6 horas. Paralelamente à eliminação urinária existe uma eliminação muito ligeira por via biliar.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos em cobaias para avaliar a ototoxicidade dos 4 aminoglicosídeos mais utilizados na clínica (amicacina, tobramicina, gentamicina e sisomicina) permitem concluir que a amicacina e a tobramicina a par de apresentarem uma menor concentração plasmática e uma menor concentração na linfa coclear, após a administração crónica de doses equivalentes dos 4 antibióticos, apresentavam uma menor ototoxicidade do que a gentamicina e a sisomicina.

Pode concluir-se, portanto, que a amicacina além de uma mais elevada acção antimicrobiana relativamente aos outros antibióticos do grupo, demonstrada em vários estudos, nomeadamente em infecções por Klebsiella, Proteus, Pseudomonas e Enterobacter resistentes à gentamicina e tobramicina, apresenta a mais baixa taxa de resistência e uma menor ototoxicidade.

6- Informações farmacêuticas:

6.1.- Lista de excipientes:

Metabissulfito de sódio, citrato de sódio dihidratado, hidróxido de sódio 10% ou ácido sulfúrico e água para preparações injectáveis.

6.2.- Incompatibilidades:

A solução injectável de amicacina não deve ser misturada com outros fármacos, especialmente com Penicilinas, Cefalosporinas, Anfotericina, Heparina, Nitrofurantoína, Fenitoína, Tiopental, Varfarina, Tetraciclina, Vitaminas do grupo D, Vitamina C, Cloreto de Potássio.

A associação de aminoglicosídeos com antibióticos beta-lactâmicos in vitro pode conduzir à inactivação significativa de ambos.

6.3.- Prazo de validade:

24 meses

6.4.- Precauções particulares de conservação:

Conservar a temperatura inferior a 30°C

As soluções diluídas de amicacina são estáveis durante 24 horas à temperaturas inferiores a 25 °C em concentrações de 0,25 mg/ml a 5 mg/ml nas seguintes soluções:

Glucose a 5%

APROVADO EM 29-03-2004 INFARMED

Glucose a 5% e cloreto de sódio a 0,2 %
Glucose a 5% e cloreto de sódio a 0,45%
Cloreto de sódio a 0,9%
Lactato em Ringer

6.5.- Natureza e conteúdo do recipiente:

Frasco para injectáveis transparente tipo I, tampa de borracha, cápsula de alumínio inviolável.
Frasco para injectáveis de 2ml doseado a 100mg de amicacina – embalagens contendo 1, 2, 4, 10 e 50 frascos para injectáveis.
Frasco para injectáveis de 2ml doseado a 500mg de amicacina – embalagens contendo 1, 2, 4, 10 e 50 frascos para injectáveis.

6.6.- Instruções de utilização e de manipulação:

Não utilizar findo o prazo de validade.
Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. Titular da autorização de introdução no mercado

LABESFAL - Laboratórios Almiro, S.A.
Campo de Besteiros - Portugal

8. Número da autorização de introdução no mercado

AMICACINA LABESFAL 50mg/ml solução injectável
Embalagem de 1 frasco para injectável
Embalagem de 2 frascos para injectáveis
Embalagem de 4 frascos para injectáveis
Embalagem de 10 frascos para injectáveis
Embalagem de 50 frascos para injectáveis

AMICACINA LABESFAL 250mg/ml solução injectável
Embalagem de 1 frasco para injectável
Embalagem de 2 frascos para injectáveis
Embalagem de 4 frascos para injectáveis
Embalagem de 10 frascos para injectáveis
Embalagem de 50 frascos para injectáveis

9. Data da primeira autorização ou renovação da Autorização de introdução no mercado

(...)

10 - Data de revisão (parcial) do texto

(...)