

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE
NOVAMIN 100mg/2mL, 250mg/2mL, 500mg/2mL INJETÁVEL

BRISTOL-MYERS SQUIBB

NOVAMIN

sulfato de amicacina

Uso I.M. ou I.V.

APRESENTAÇÃO

NOVAMIN 100mg, 250mg e 500mg injetável são apresentados em embalagens com 1 ampola contendo 2mL de solução para injeção.

USO PEDIÁTRICO OU ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de **NOVAMIN** 100mg contém 100mg de sulfato de amicacina em 2mL de solução para injeção; 0,13% de bissulfito de sódio e 0,5% de citrato de sódio sendo o pH ajustado para 4,5.

Cada ampola de **NOVAMIN** 250mg contém 250mg de sulfato de amicacina em 2mL de solução para injeção; 0,17% de bissulfito de sódio e 1,25% de citrato de sódio, sendo o pH ajustado para 4,5.

Cada ampola de **NOVAMIN** 500mg contém 500mg de sulfato de amicacina em 2mL de solução para injeção; 0,17% de bissulfito de sódio e 2,5% de citrato de sódio sendo o pH ajustado para 4,5.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Ação do medicamento

O sulfato de amicacina é um antibiótico aminoglicosídeo semi-sintético derivado da canamicina.

Administração Intramuscular

NOVAMIN 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 mcg/mL uma hora após administração intramuscular de 250 mg (3,7 mg/kg), 375mg (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 mcg/mL, 1,2 mcg/mL e 2,1 mcg/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 563mcg/mL após uma dose de 250 mg, 697 mcg/mL após uma dose de 375 mg e 832mcg/mL após uma dose de 500mg.

Estudos em 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 de **NOVAMIN** 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. Doses repetidas, a cada 12 horas, em todos os grupos acima não demonstraram acumulação depois de 5 dias.

Administração Intravenosa

Doses únicas de 500mg (7,5 mg/kg) administradas em adultos normais por infusão por um período de

30 minutos resultaram num pico sérico médio de concentração de 38 mcg/mL ao final da infusão e níveis de 24 mcg/mL, 18 mcg/mL e 0,75 mcg/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. Infusões repetidas de 7,5 mg/kg a cada 12 horas em adultos normais foram bem toleradas e não causaram acumulação da droga.

Doses únicas de 15 mg/kg de amicacina administradas 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 mcg/mL e níveis de 47 mcg/mL e 1mcg/mL em 1 hora e 12 horas, respectivamente, após a infusão. Um pico de concentração médio de 55 mcg/mL após uma infusão de 30 minutos de 15mg/kg é observado em pacientes idosos (*clearance* de creatinina médio de 64 mL/min), com concentrações séricas de 5,4 mcg/mL em 12 horas e 1,3 mcg/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 20mg/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 protéica sérica varia de 0 a 11%. A taxa média do *clearance* sérico é cerca de 100mL/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 diminuição da função renal ou com pressão de filtração glomerular diminuída excretam a droga muito mais lentamente, prolongando a meia-vida sérica. Assim sendo, a função renal deve ser cuidadosamente monitorada e a posologia deve ser ajustada de acordo com esta. (Vide o esquema posológico sugerido no item **POSOLOGIA**).

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

Dados de estudos de dose diária múltipla demonstraram que níveis de concentração nos fluidos espinhais em lactentes normais são aproximadamente 10 a 20% das concentrações séricas e podem alcançar 50% quando as meninges estão inflamadas. **NOVAMIN** demonstrou que 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.

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*.

Quando cepas dos organismos acima demonstram-se resistentes à outros aminoglicosídeos, incluindo gentamicina, tobramicina e canamicina, muitas são susceptíveis a amicacina *in vitro*. A amicacina é resistente à degradação pela maioria das enzimas inativadoras de aminoglicosídeos que afetam a gentamicina, tobramicina e canamicina.

Estudos *in vitro* demonstraram que **NOVAMIN**, associado a um antibiótico beta-lactâmico, age sinergicamente contra vários organismos Gram-negativos clinicamente importantes. Ocorre supressão persistente do crescimento bacteriano de muitos organismos Gram-negativos após exposição *in vitro* ao **NOVAMIN** (efeito pós-antibiótico).

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

INDICAÇÕES

NOVAMIN 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 **NOVAMIN** 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 - vide **POSOLOGIA**). Os estudos revelaram também eficácia de **NOVAMIN** em infecções recorrentes complicadas e graves do trato urinário causadas por estas bactérias. Os aminoglicosídeos, incluindo o **NOVAMIN**, 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 (vide **POSOLOGIA**).

Devem ser realizados exames bacteriológicos para a identificação do agente causal e sua sensibilidade à amicacina. **NOVAMIN** pode ser introduzido como terapia inicial em casos de suspeita de infecção por Gram-negativos mesmo antes de se obter o resultado do antibiograma. Estudos clínicos demonstraram que **NOVAMIN** é eficaz em infecções causadas por 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**.

NOVAMIN também mostrou-se eficaz no tratamento de infecções estafilocócicas e pode ser considerado como terapia inicial sob certas condições no tratamento de doenças suspeitas ou sabidamente causadas pelo estafilococo. Exemplos incluem, 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 microorganismos Gram-positivos, tais como o estreptococos.

CONTRA-INDICAÇÕES

NOVAMIN é contra-indicado em pacientes com história de hipersensibilidade à amicacina ou a qualquer outro componente da formulação. Um histórico de hipersensibilidade ou reações tóxicas graves à aminoglicosídeos pode contraindicar o uso de qualquer aminoglicosídeo devido a conhecida sensibilidade cruzada dos pacientes a drogas desta classe.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Administração Intravenosa: Preparo das soluções

A solução para uso intravenoso é preparada adicionando-se a dose desejada em 100 ou 200mL de solução estéril, como soro fisiológico, soro glicosado a 5% ou outra solução compatível.

Nos adultos a administração é feita durante um período de 30 a 60 minutos. A dose total diária não deve exceder 15 – 20mg/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. A amicacina não deve ser pré-misturada com outras drogas e deve ser administrada separadamente de acordo com a dose e a via de administração recomendadas.

Estabilidade em soluções I.V.

NOVAMIN é estável durante 24 horas à temperatura ambiente, nas concentrações de 0,25 e

5,0mg/mL, nas seguintes soluções:

- soro glicosado a 5%
- dextrose a 5% e 0,2% de cloreto de sódio
- dextrose a 5% e 0,45% de cloreto de sódio
- soro fisiológico a 0,9%
- Ringer-lactato

As soluções acima contendo concentrações de 0,25 e 5,0mg/ml de **NOVAMIN**, se conservadas por 60 dias a 4°C e posteriormente 25°C, tem validade de 24 horas.

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 aminoglicosídeos, administrados por qualquer via, não devem ser pré-misturados com outras drogas, mas sim administrados separadamente.

Devido ao potencial tóxico dos aminoglicosídeos, não são recomendadas doses fixas que não 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.

NOVAMIN pode ser administrado por via intramuscular ou intravenosa.

A função renal deve ser avaliada pela medida da creatinina sérica ou pelo cálculo do *clearance* de creatinina endógena. A determinação da uréia 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 da droga. É desejável que sejam medidos os picos e concentrações séricas mínimas intermitentemente durante o tratamento. Concentrações de pico (30 a 90 minutos após a injeção) superiores a 35mcg/mL e concentrações mínimas (um pouco antes da próxima dose) acima de 10mcg/mL devem ser evitadas. A dose 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 mcg/mL. (Ver: **Dose Única Diária e Administração para Pacientes com Disfunção Renal**).

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 10mg/kg seguida de 7,5mg/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 15mg/kg em adultos ou 20mg/kg em crianças (com mais de 4 semanas 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. (Ver considerações acima sobre a monitoração das concentrações mínimas e dos picos séricos de amicacina).

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

Deve-se ter cuidado no cálculo das doses. O frasco contendo a solução de 50mg/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. 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 **NOVAMIN** e, no caso deste ser continuado, monitorar os níveis séricos de amicacina, bem como as funções renal, vestibular e auditiva.

Com a dosagem recomendada, casos de infecção não complicada causadas por microorganismos 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 aos antibióticos. O fracasso do tratamento pode ser devido à resistência do microorganismo ou à presença de foco séptico, neste caso requerendo drenagem cirúrgica.

Doses Normais em Intervalos Prolongados

Se não houver possibilidade de se obter o *clearance* de creatinina mas a condição do paciente estiver estável, o intervalo em horas para administração de doses normais (i.e.: doses 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 2mg/100mL receberá a dose única recomendada de 7,5 mg/kg a cada 18 horas.

Administração para Pacientes com Disfunção Renal

Nota: Em pacientes com deficiência renal representada por *clearance* de creatinina < 50mL/min, a administração da dose diária total de amicacina 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 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 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, incluindo modificações quando o paciente está sob diálise.

Doses Reduzidas a Intervalos Fixos entre as doses

Quando a função renal estiver alterada e se desejar administrar **NOVAMIN** em intervalos fixos, a dose deverá ser reduzida. A concentração sérica de **NOVAMIN** deve ser medida nestes pacientes para se assegurar uma administração precisa e evitar concentrações excessivas. Se o paciente estiver estável 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 7,5mg/kg como dose de ataque. Esta dose 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

$$\text{a cada 12 horas} = \frac{\text{CC em mL/min} \times \text{dose de ataque calculada em mg}}{\text{CC normal em mL/min}}$$

(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.

ADVERTÊNCIAS

Pacientes sob tratamento com aminoglicosídeos por via parenteral 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/ou auditiva bilateral permanente, pode ocorrer em pacientes tratados com aminoglicosídeos. **O risco de ototoxicidade induzida por aminoglicosídeos é maior em pacientes com disfunção renal, naqueles que receberam altas doses, ou naqueles em que a terapia foi prolongada.** 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 altas concentrações de vale séricas. 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. **O risco de nefrotoxicidade é maior em pacientes com disfunção renal e naqueles que recebem doses altas ou em tratamento prolongado.**

Devem ser avaliadas com frequência as funções renal e do 8º par craniano, 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 uréia 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 nefrotoxicidade ou ototoxicidade (tontura, vertigem, zumbido, ruídos nos ouvidos e perda auditiva).

Deve ser evitado o uso oral, tópico ou sistêmico concomitante e/ 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 **NOVAMIN** 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.

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.

NOVAMIN contém bissulfito 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.

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 ao bloqueio neuromuscular, após a irrigação de campos cirúrgicos grandes ou pequenos com uma preparação contendo antibióticos aminoglicosídeos.

Deve-se evitar o uso concomitante ou subsequente de outras drogas nefrotóxicas ou ototóxicas, tanto sistêmica como topicamente, devido aos efeitos aditivos. Tem-se relatado a incidência maior de nefrotoxicidade com a administração parenteral concomitante de aminoglicosídeos e cefalosporinas. O uso concomitante de cefalosporinas pode elevar falsamente as determinações de creatinina sérica.

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 uréia, da creatinina ou oligúria, pode ser necessária a redução da dose (vide **POSOLOGIA**). 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 uréia 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 microorganismos não sensíveis. Se isto ocorrer, deve ser instituída terapêutica adequada.

A associação *in vitro* de antibióticos aminoglicosídeos e beta-lactâmicos (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 beta-lactamase).

Carcinogênese, mutagênese e esterilidade

Estudos a longo prazo em animais para avaliar a carcinogenicidade da amicacina não foram desenvolvidos, e a mutagenicidade não foi estudada. A administração de **NOVAMIN** em ratos em doses até 10 vezes a dose diária humana não afetaram a fertilidade de ambos os sexos.

Gravidez

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.

Categoria de risco na gravidez: D

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

Lactação

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.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso pediátrico

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.

Uso geriátrico

Não há recomendações especiais para pacientes idosos.

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.

REAÇÕES ADVERSAS

Todos os aminoglicosídeos podem induzir ototoxicidade, toxicidade renal e vestibular e ao bloqueio neuromuscular (vide **ADVERTÊNCIAS**). 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 perda auditiva, 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 (vide **ADVERTÊNCIAS**).

Neurotoxicidade/Bloqueio Neuromuscular

O tratamento com aminoglicosídeos pode levar à paralisia muscular aguda e apnéia (vide **ADVERTÊNCIAS**).

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 (vide **ADVERTÊNCIAS**). 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, cefaléia, parestesia, tremores, náuseas e vômitos, eosinofilia, artralgia, anemia, hipotensão e hipomagnesemia. Resposta anafilática (reação anafilática, choque anafilático e reação anafilactóide), broncoespasmo, hipersensibilidade, prurido e urticária tem sido reportados durante vigilância pós-comercialização. Tem sido relatado infarto macular levando, às vezes, à perda permanente da visão, após administração intra-vítrea (injeção intra-ocular) de amicacina.

Sistema	Frequência	Evento Adverso
Disfunções do sistema linfático e sanguíneo	Raro ¹	Anemia, eosinofilia
Disfunções do sistema imunológico	Desconhecida ²	Resposta anafilática (reação anafilática, choque anafilático e reação anafilactóide), hipersensibilidade.
Disfunções metabólicas e nutricionais	Raro ¹	Hipomagnesemia
Disfunções do sistema nervoso	Desconhecida ²	Paralisia, disfunções de equilíbrio
	Raro ¹	Tremor, parestesia, dores de cabeça
Disfunções oculares	Raro ¹	Cegueira, infarto da retina
Disfunções de audição e labirinto	Desconhecida ²	Surdez, surdez neuro-sensorial
Disfunções vasculares	Raro ¹	Hipotensão
Disfunções respiratórias, torácicas e mediastínicas	Desconhecida ²	Apnéia, broncoespasmo
Disfunções gastrointestinais	Raro ¹	Náusea, vômitos

Disfunções da pele e tecidos subcutâneos	Raro ¹	Rash
	Desconhecida ²	Prurido, urticária
Disfunções músculo-esqueléticas, tecidos conectivos e ósseas	Raro ¹	Artralgia
Disfunções renais e urinárias.	Desconhecida ²	Insuficiência renal aguda, nefropatia tóxica, oligúria, creatinina sanguínea aumentada, albuminúria, azotemia, presença de células brancas e vermelhas na urina.
Disfunções gerais e condições do local de aplicação	Raro ¹	Pirexia

1. Frequência: entre $\geq 1/10000$ e $< 1/1000$;

2. A frequência não pode ser estimada com os dados disponíveis.

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.

Ototoxicidade, toxicidade renal e bloqueio neuromuscular ocorrem mais frequentemente em pacientes recebendo doses maiores que as recomendadas.

ARMAZENAGEM

NOVAMIN apresenta prazo de validade de 18 meses.

NOVAMIN é apresentado sob a forma de uma solução incolor que não necessita de refrigeração. Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C) até a data de validade indicada no cartucho.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

REFERÊNCIAS

USAN and the USP Dictionary of Drug Names. 1986:26. USP XXII, Amikacin/Official Monograph. 1990:58-59.

Siegenthaler WE, Bonetti A, Luthy R. Aminoglycoside antibiotics in infectious diseases, an overview. Am J Med. 1986;80(S6B):2-14.

Shulman ST, Yogev R. Treatment of pediatric infections with amikacin as first-line aminoglycoside. Am J Med. 1985;79(Suppl 1A):43-50.

Lee JT. Three-year experience with amikacin sulfate as an exclusive surgical aminoglycoside in a large acute-care hospital. Am J Med. 1985;79(Suppl 1A):37-42.

Ollstein RN, McDonald C. Topical and systemic antimicrobial agents in burns. Ann Plast Surg. 1980;5(5):386-392.

Holm SE, Hill B, Lowestad A, et al. A prospective, randomized study of amikacin and gentamicin in serious infections with focus on efficacy, toxicity, and duration of serum levels above the MIC. J Antimicrob Chemother. 1983;12(4):393-402.

Pijck J, Hallynck T, Soep H, et al. Pharmacokinetics of amikacin in patients with renal insufficiency: Relation of half-life and creatinine clearance. J Infect Dis. 1976;134(S):S331-S341.

Ristuccia AM, Cunha BA. An overview of amikacin. Ther Drug Monitor. 1985; 7:12-25.

Ristuccia AM, Cunha BA. The aminoglycosides. Med Clin North Am. 1982;66(1):303-312

Sarubbi FA, Hull JH. Amikacin serum concentrations: Prediction of levels and dosage guidelines. Ann Intern Med. 1978;89:612-618.

Levy J, Klastersky J. Correlation of serum creatinine concentration and amikacin half-life. *J Clin Pharmacol.* 1975;15:705-707.

Table 1: Study data compilation.

Tulkens PM. Pharmacokinetic and toxicological evaluation of a once-daily regimen versus conventional schedules of netilmicin and amikacin. *J Antimicrob Chemother.* 1991;27(Suppl C):49-61.

Beaucaire G, Leroy O, Beuscart C, et al. Clinical and bacteriological efficacy, and practical aspects of amikacin given once daily for severe infections. *J Antimicrob Chemother.* 1991;27(Suppl C):91-103.

Maller R, Ahrne H, Holmen C, et al. Once- versus twice-daily amikacin regimen: efficacy and safety in systemic gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother.* 1993;31(6):939-948.

Van der Auwera P. Pharmacokinetic evaluation of single daily dose amikacin. *J Antimicrob Chemother.* 1991;27(Suppl C):63-71.

Calandra T, Zinner SH, Viscoli C, et al. Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. *Ann Intern Med.* 1993;119:584-593.

Table 2: Study data compilation.

Giamarellou H. Clinical trial: Data on file.

Lauwers S. Clinical trial: Data on file.

Frimodt-Moeller N. Clinical trial: Data on file.

Noone P. Clinical trial: Data on file.

Sifuentes J. Clinical trial: Data on file.

Kafetzis DA. Clinical trial: Data on file.

Trujillo H. Clinical trial: Data on file.

Marik PE, Lipman J, Kobilski S, et al. A prospective randomized study comparing once- versus twice-daily amikacin dosing in critically ill adult and paediatric patients *J Antimicrob Chemother.* 1991;28:753-764.

DeBroe ME. Clinical trial: Data on file.

Lane RJM, Routledge PA. Drug-induced neurological disorders. *Drugs.* 1983;26(2):124-147.

Reiffenstein JC, Holmes SW, Hottendorf GH, et al. Ototoxicity studies with BB-K8, a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic. *J Antibiot.* 1973;26:94-100.

Whelton A. Therapeutic initiatives for the avoidance of aminoglycoside toxicity. *J Clin Pharmacol.* 1985;25:67-81.

Gregory D, Hirschmann JV. Prudent use of the aminoglycosides. *Postgrad Med.* 1978;64(4):97-104.

Gunnison AF, Jacobsen DW. Sulfite hypersensitivity. A critical review. *CRC Critical Reviews in Toxicology.* 1987;17(3):185-214.

Singh YN, Marshall IG, Harvey AL. The effects of amikacin on autonomic and neuromuscular transmission. *J Pharm Pharmacol.* 1977;29(8):50P.

Finland M, Garner C, Wilcox C, et al. Susceptibility of recently isolated bacteria to amikacin in vitro: Comparisons with four other aminoglycoside antibiotics. *J Infect Dis.* 1976;134(S):S297-S307.

Price KE, Pursiano TA, DeFuria MD, et al. Activity of BB-K8 (amikacin) against clinical isolates resistant to one or more aminoglycoside antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 1974;5:143-152.

Fu KP, Neu HC. Amikacin in vitro activity against multiresistant bacteria used singly and in combination with penicillins. *Am J Med (Amikacin Symposium).* 1977;46-52.

Van der Auwera P, Klastersky J. Serum bactericidal activity and post antibiotic effect serum of patients with urinary tract infection receiving high-dose amikacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987;31:1061-1068.

Flournoy DJ, Robinson MC. In vitro antimicrobial susceptibilities of 349 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from veterans. *Meth Find Exp Clin Pharmacol.* 1990;12(8):541-544.

Hamilton-Miller JMT, Shah S. Activity of the semi-synthetic kanamycin B derivative, arbekacin, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 1995;35(6):865-868.

Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, et al. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol.* 1966;45:493.

Standardized disc susceptibility test. *Federal Register.* 1972;37:20527-20529.

Akutsu S, Katoh M, Kawana K, et al. Effects of intravenous infusion of amikacin. Intraperitoneal administration to rats before and in the early stage of pregnancy. Segment I. *Jpn J Antibiot.* 1982;35:2100-2110.

- Snider DE, Layde PM, Johnson MW, et al. Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Respir Dis.* 1980;122:65-79.
- Robinson GC, Cambon KG. Hearing loss in infants of tuberculous mothers treated with streptomycin during pregnancy. *N Engl J Med.* 1964;271:949-951.
- Jarvis JF. Some aspects of the oto-toxic antibiotics. *South Africa Med J.* 1968;42:1016-1019.
- Rajchgot P, Prober CG, Soldin S, et al. Aminoglycoside-related nephrotoxicity in the premature newborn. *Clin Pharmacol Ther.* 1984;35(3):394-401.
- Arant BS. Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate. *J Ped.* 1978;92:705-712.
- BMS Safety Experience (Corporate Adverse Reaction Experience Computer System).
- Bennett WM. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Nephron.* 1983;35:73-77.
- Cooper K, Bennett WM. Nephrotoxicity of common drugs used in clinical practice. *Arch Intern Med.* 1987;147:1213-1218.
- Hoitsma AJ, Wetzels JFM, Koene RAP. Drug-induced nephrotoxicity. Aetiology, clinical features and management. *Drug Safety.* 1991;6(2):131-147.
- Jaresko GS, Boucher BA, Dole EJ, et al. Risk of renal dysfunction in critically ill trauma patients receiving aminoglycosides. *Clin Pharm.* 1989;8:43-48.
- Oguz A, Gokalp A, Ozmen G, et al. Hypomagnesemia during aminoglycoside therapy. *Turkish J Med Sci.* 1990;14:680-685.
- Watson AJ, McCann SR, Temperley IJ. Tetany following aminoglycoside therapy. *Irish J Med Sci.* 1981;150:316-318.
- Amikacin Sulfate Module 2.5 Clinical Overview for Type II Variation. BMS Document Control No. 930024140.
- Campochiaro PA, Lim JI, et al. Aminoglycoside toxicity in the treatment of endophthalmitis. *Arch Ophthalmol.* 1994;112:48-53.
- Habib NE, Malik TY, Dawidek GM, et al. Toxic retinopathy secondary to repeat intravitreal amikacin and vancomycin. *Eye.* 1994;8-6:700-702.
- Piguet B, Chobaz C, Grounauer P-A, et al. Toxic retinopathy relating to intravitreal injection of amikacin and vancomycin. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1996;208:358-359. (Original in French; English translation available.)
- Talamo JH, D'Amico DJ, Kenyon KR. Intravitreal amikacin in the treatment of bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol.* 1986;104:1483-1485.
- Shin JG, Uhm JH, Shin SG, et al. Removal of amikacin in renal failure patients during continuous arteriovenous hemofiltration. *Kid Internat.* 1991;39:1068.
- Cabana BE, Taggart JG. Comparative pharmacokinetics of BB-K8 and kanamycin in dogs and humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 1973;3(4):478-483.
- Clarke JT, Libke RD, Regamey C, et al. Comparative pharmacokinetics of amikacin and kanamycin. *Clin Pharmacol Therap.* 1974;15(6):610-616.
- Lode H, Grunert K, Koeppe P, et al. Pharmacokinetic and clinical studies with amikacin, a new aminoglycoside antibiotic. *J Infect Dis.* 1976; 134(S):S316-S322.
- Pechere JC, Dugal R. Clinical pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics. *Clin Pharmacokinet.* 1979;4:170-199.
- Chiu TW, Pfeffer M, Badri MS, et al. Single dose pharmacokinetic evaluation of amikacin in neonates. *Am J Med (Amikacin Symposium).* 1977;84-89.
- Philipson A. Pharmacokinetics of antibiotics in pregnancy and labour. *Clin Pharmacokinet.* 1979;4(4):297-309.
- Bernard B, Cazares SG, Ballard P, Wehrle P. Fetal pharmacology of three maternally administered aminoglycosides (Abstract M415). In: 9th International Congress of *Chemotherapy (London, July 13-18, 1975).* Garden City Press, Ltd., Letchworth, Hertfordshire, England.
- Flores-Mercado F, Garcia-Mercado JL, Estopier-Jauregui C, et al. [Pharmacokinetics of amikacin and gentamicin in pregnancy at term.] *Invest Med Int.* 1976;3:449-457 (Spanish).
- Briedis DJ, Robson HG. Cerebrospinal fluid penetration of amikacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1978;13:1042-1043.

Garraffo R, Drugeon HB, Dellamonica P, et al. Determination of optimal dosage regimen for amikacin in healthy volunteers by study of pharmacokinetics and bactericidal activity. Antimicrob Agents Chemother. 1990;34:614-621.

Lapalus P. Clinical trial: Data on file.

Maller R, Isaksson B, Nilsson L, et al. A study of amikacin given once versus twice daily in serious infections. J Antimicrob Chemother. 1988;22:75-79.

Nunning BC, Granatek AP. Physical compatibility and chemical stability of amikacin sulfate in large-volume parenteral solutions - Part II. Curr Ther Res. 1976;20(4):359-368.

Nunning BC, Granatek AP, Ricci RA. Physical compatibility and chemical stability of amikacin sulfate in combination with antibiotics in large-volume parenteral solutions - Part III. Curr Ther Res. 1976;20(4):369-416.

Kaplan MA, Coppola WP, Nunning BC, et al. Pharmaceutical properties and stability of amikacin - Part I. Curr Ther Res. 1976;20(4):352-358.

no do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS-1.0180.0106

Farm. Bioq. Resp:

Dra Tathiane Aogui de Souza

CRF-SP nº 26.655

Fabricado por:

BRISTOL-MYERS SQUIBB DE MÉXICO, S. DE R.L. DE C.V.

Coyoacán – DF – México

Importado por:

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA S.A.

Rua Carlos Gomes, 924 - Santo Amaro - São Paulo - SP

CGC 56.998.982.0001-07 - Indústria Brasileira



27/05/08