



Anexo A

Bactocilin

Agila Especialidades Farmacêuticas Ltda

Pó para solução Injetável

500mg

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Bactocilin®



Oxacilina sódica

APRESENTAÇÕES:

Pó estéril para solução injetável.
Caixa com 50 frascos-ampola.

INTRAMUSCULAR OU INTRAVENOSO USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:
Oxacilina sódica equivalente a 500 mg de oxacilina base

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A oxacilina sódica é indicada no tratamento de infecções por estafilococos produtores de penicilinase, sensíveis à droga. Estudos bacteriológicos deverão ser realizados inicialmente para se determinar os organismos causadores e sua sensibilidade à oxacilina.

A oxacilina sódica pode ser usada antes da avaliação dos resultados dos testes laboratoriais para se iniciar a terapia em pacientes com suspeita de infecção estafilocócica (estafilococos produtores de penicilinase).

A oxacilina sódica deve ser usada somente em infecções causadas por estafilococos produtores de penicilinase. Não deve ser administrada em infecções causadas por organismos sensíveis a penicilina G.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Características farmacológicas: A oxacilina sódica é uma penicilina semissintética, ácido- resistente e penicilinase-resistente. Cada grama de oxacilina sódica injetável contém aproximadamente 2,5mEq de sódio.

Propriedades Farmacocinéticas: A oxacilina é rapidamente absorvida após injeção intramuscular. Os picos séricos de oxacilina são atingidos aproximadamente 30 minutos após a administração. Após injeção intramuscular de uma dose única de 250mg ou 500mg de oxacilina em adultos saudáveis, os picos médios de concentração sérica são 5,3 e 10,9µg/mL, respectivamente.

A oxacilina se liga às proteínas séricas em uma taxa de 89% a 94%, principalmente à albumina. A oxacilina é distribuída para os líquidos sinovial, pleural e pericárdio, bile, escarro, pulmões e ossos. Com doses normais, concentrações insignificantes de oxacilina são alcançados nos fluidos cérebro-espinal e ascítico.

A meia-vida sérica de oxacilina em adultos com função renal normal é de 0,3 a 0,8 horas.

A oxacilina é parcialmente metabolizada em metabólitos microbiologicamente ativos e inativos. A oxacilina e seus metabólitos são rapidamente excretados na urina por secreção tubular e filtração glomerular. A oxacilina é excretada também na bile. A oxacilina não é dialisável.

Microbiologia: As penicilinas penicilinase-resistentes exercem uma ação bactericida contra micro-organismos sensíveis durante a multiplicação ativa. Todas as penicilinas inibem a biossíntese da parede celular bacteriana.

A oxacilina é ativa contra a maioria dos cocos gram-positivos, incluindo os estreptococos beta-hemolíticos, pneumococos e estafilococos não-produtores de penicilinase. Devido à sua resistência à enzima penicilinase, a oxacilina é ativa também contra estafilococos produtores de penicilinase.

3. CONTRAINDICAÇÕES

A OXACILINA SÓDICA É CONTRAINDICADA PARA PACIENTES QUE MOSTRARAM HIPERSENSIBILIDADE À QUALQUER UMA DAS PENICILINAS OU QUALQUER COMPONENTE DA FORMULAÇÃO.

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS: REAÇÕES ANAFILÁTICAS GRAVES E OCASIONALMENTE FATAIS OCORRERAM EM PACIENTES TRATADOS COM PENICILINA.

REAÇÕES ANAFILÁTICAS SÉRIAS REQUEREM TRATAMENTO DE EMERGÊNCIA IMEDIATO.

COMO COM QUALQUER PENICILINA, UMA INVESTIGAÇÃO CUIDADOSA SOBRE A SENSIBILIDADE OU REAÇÕES ALÉRGICAS A PENICILINAS, CEFALOSPORINAS OU OUTROS ALÉRGENOS, DEVE SER REALIZADA ANTES DA PRESCRIÇÃO DESTE PRODUTO.

HÁ EVIDÊNCIA CLÍNICA E LABORATORIAL DE SENSIBILIDADE CRUZADA ENTRE ANTIBIÓTICOS BETALACTÂMICOS BICÍCLICOS, INCLUINDO AS PENICILINAS, CEFALOSPORINAS, CEFAMICINAS, 1-OXA-BETALACTÂMICOS E CARBAPENEMOS. SE OCORRER UMA REAÇÃO ALÉRGICA DURANTE A TERAPIA, A DROGA DEVE SER DESCONTINUADA E MEDIDAS APROPRIADAS DEVEM SER TOMADAS.

O USO DE ANTIBIÓTICOS PODE RESULTAR NO SUPERCRESCIMENTO DE MICRO-ORGANISMOS RESISTENTES. SE OCORRER UMA SUPERINFECÇÃO, DEVE SER INICIADO UM TRATAMENTO APROPRIADO E A DESCONTINUAÇÃO DA DROGA DEVE SER CONSIDERADA.

FOI RELATADO COLITE PSEUDOMEMBRANOSA COM PRATICAMENTE TODOS AGENTES ANTIBACTERIANOS, QUE PODE VARIAR DE MODERADA A GRAVE COM RISCO DE MORTE. PORTANTO, É IMPORTANTE CONSIDERAR ESTE DIAGNÓSTICO EM PACIENTES QUE APRESENTAM DIARREIA APÓS A ADMINISTRAÇÃO DE AGENTES ANTIMICROBIANOS. MEDIDAS TERAPÉUTICAS DEVEM SER TOMADAS A PÓS O ESTABELECIMENTO DO DIAGNÓSTICO.

ESTUDOS BACTERIOLÓGICOS DEVEM SER REALIZADOS PARA DETERMINAR OS ORGANISMOS CAUSADORES E SUA SENSIBILIDADE ÀS PENICILINAS PENICILINASE-RESISTENTES.

NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES SUSPEITAS POR ESTAFILOCOCOS, A TERAPIA DEVE SER ALTERNADA PARA OUTRO AGENTE ATIVO SE O TESTE DE CULTURA FOR INSUFICIENTE PARA DEMONSTRAR A PRESENÇA DE ESTAFILOCOCOS.

DEVERÁ SER AVALIADO PERIODICAMENTE O FUNCIONAMENTO DOS SISTEMAS RENAL, HEPÁTICO E HEMATOPOIÉTICO DURANTE TERAPIA PROLONGADA COM OXACILINA SÓDICA.

CULTURAS DE SANGUE, CONTAGEM DE LEUCÓCITOS E DIFERENCIAL DAS CÉLULAS DEVEM SER OBTIDOS ANTES DO INÍCIO DA TERAPIA E PELO MENOS UMA VEZ POR SEMANA DURANTE O TRATAMENTO COM OXACILINA SÓDICA.

DEVERÁ SER REALIZADO URINÁLISE PERIÓDICA, DETERMINAÇÕES DE UREIA NO SANGUE, CREATININA, CONCENTRAÇÕES DE TRANSAMINASE GLUTÂMICO OXALOACÉTICA (TGO) E TRANSAMINASE GLUTÂMICO PIRÚVICA (TGP) DURANTE A TERAPIA COM ESTE MEDICAMENTO. DEVE-SE CONSIDERAR POSSÍVEIS ALTERAÇÕES NA DOSAGEM SE ESTES VALORES ESTIVEREM MUITO ELEVADOS.

Uso durante a Gravidez e Amamentação: A segurança durante a gravidez não foi estabelecida. Os estudos de reprodução realizados em camundongos, ratos e coelhos não revelaram evidência de fertilidade prejudicada ou dano ao feto devido às penicilinas penicilinase-resistentes. Enquanto a experiência com penicilinas durante a gravidez em seres humanos não tem mostrado evidência conclusiva de efeitos adversos sobre o feto, estudos adequados ou bem controlados não têm sido realizados para excluir esta possibilidade.

Visto que os estudos de reprodução animal nem sempre predizem a resposta humana, esta droga só deverá ser usada durante a gravidez quando estritamente necessária.

A oxacilina é excretada no leite humano. Portanto, a administração de oxacilina em mulheres lactantes deve ser exercida com cautela.

Categoria de risco na gravidez: Categoria B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso em idosos

Não há recomendações especiais para pacientes idosos.

Uso em crianças: Devido ao desenvolvimento incompleto da função renal nos recém-nascidos, as penicilinas penicilinase-resistentes (especialmente a meticilina) podem não ser completamente excretadas, resultando em níveis sanguíneos anormalmente altos. Nestes pacientes é aconselhável a determinação frequente dos níveis sanguíneos e o ajuste de dosagem é necessário.

Todos os recém-nascidos tratados com penicilinas devem ser cuidadosamente monitorizados na evidência clínico-laboratorial de efeitos tóxicos ou adversos.

Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade: Não existem estudos a longo prazo conduzidos em animais com estas drogas.

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A probenecida aumenta e prolonga os níveis séricos de penicilina. A administração concomitante de probenecida com penicilinas reduz o grau de excreção pela inibição competitiva da secreção tubular renal de penicilina.

Aminoglicosídeos e penicilinas são fisicamente e/ou quimicamente incompatíveis e podem inativar um ao outro mutuamente *in vitro*. *In vitro* a mistura de penicilina penicilinase-resistente e aminoglicosídeos deve ser evitada durante a terapia concomitante, e as drogas devem ser administradas separadamente. A penicilina pode inativar os aminoglicosídeos nas amostras de soro *in vitro* dos pacientes recebendo ambas as drogas, que pode produzir erroneamente resultados diminuídos de doseamentos séricos de aminoglicosídeos nas amostras de soro.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DURANTE O CONSUMO ESTE PRODUTO DEVE SER MANTIDO NO CARTUCHO DE CARTOLINA, CONSERVADO EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

A solução reconstituída é estável durante 3 dias à temperatura ambiente (máximo 25°C) ou durante 1 semana sob refrigeração (2 a 8°C).

Este medicamento possui prazo de validade 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.

Este medicamento apresenta-se na forma de um pó fino, branco e cristalino.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para uso intramuscular: Adicionar 2,7mL de água estéril para injeção ao frasco de 500mg. Agitar bem até obter uma solução límpida. Após reconstituição, o frasco deverá conter 250mg de droga ativa por 1,5mL de solução. A solução reconstituída é estável durante 3 dias à temperatura ambiente (máximo 25°C) ou durante 1 semana sob refrigeração(2°C-8°C).

As injeções intramusculares devem ser aplicadas profundamente em um músculo grande, como o glúteo maior, e deve-se ter

cautela durante a aplicação para evitar dano ao nervo ciático.

Para uso intravenoso direto: Usar água destilada estéril ou soro fisiológico para injecção.

Adicionar 5mL ao frasco-ampola de 500mg. Retirar o conteúdo total e administrar lentamente durante um período de aproximadamente 10 minutos.

Na administração intravenosa, particularmente em pacientes idosos, deve-se ter cautela durante a aplicação devido à possibilidade de ocorrer tromboflebite.

A administração muito rápida pode causar crises convulsivas.

Para administração por Infusão Intravenosa: Reconstituir como indicado anteriormente (para uso intravenoso direto) antes de diluir com a solução intravenosa. Os estudos de estabilidade da oxacilina sódica em concentrações de 0,5mg/mL e 2mg/mL nas soluções intravenosas abaixo relacionadas, indicam que a droga perderá menos de 10% da atividade à temperatura ambiente (máxima de 25°C) durante um período de 6 horas.

Soluções Intravenosas:

Soro fisiológico

solução de dextrose a 5% em água;

solução de dextrose a 5% em soro fisiológico;

solução de D-frutose a 10% em água;

solução de D- frutose a 10% em soro fisiológico;

solução de Ringer lactato;

solução fisiológica de lactato de potássio;

solução de açúcar invertido a 10% em água;

açúcar invertido a 10% em soro fisiológico;

açúcar invertido a 10% + solução de cloreto de potássio a 0,3% em água.

Somente as soluções listadas acima poderão ser usadas para infusão intravenosa de oxacilina sódica. A concentração do antibiótico deverá encontrar-se no intervalo de 0,5 a 2mg/mL. A concentração da droga, a taxa e o volume da infusão deverão ser ajustados de forma que a dose total de oxacilina seja administrada antes que a droga perca sua estabilidade na solução em uso.

A oxacilina sódica não deve ser misturada com aminoglicosídeos na seringa, fluido intravenoso ou administração em série devido à inativação mútua e perda da atividade antibacteriana que pode ocorrer. No geral, é aconselhável administrar estes antibióticos separadamente.

Posologia: Cada frasco-ampola de oxacilina sódica injetável para uso intramuscular ou intravenoso contém, sob a forma de sal sódico monoidratado, o equivalente a 500mg de oxacilina e aproximadamente 1,25mEq de sódio.

Estudos bacteriológicos devem ser realizados para determinar os organismos causadores e sua sensibilidade às penicilinas penicilinase-resistentes. A duração da terapia varia de acordo com o tipo e com a severidade das infecções como também de acordo com todas as condições do paciente. Portanto, esta deve ser determinada de acordo com a resposta clínica e bacteriológica do paciente. A terapia deve ser continuada durante pelo menos 48 horas após o paciente tornar-se afebril, assintomático e possuir culturas negativas. Nas infecções graves por estafilococos, a terapia com penicilina penicilinase-resistente deve ser continuada pelo menos 14 dias. O tratamento de endocardite e osteomielite pode requerer uma terapia de longa duração.

Para infecções leves a moderadas das vias aéreas superiores e infecções localizadas da pele e tecidos moles:

-Adultos e crianças pesando 40kg ou mais: 250 a 500mg, a cada 4 a 6 horas.

-Crianças pesando menos de 40kg: 50mg/kg/dia em doses igualmente divididas a cada 6 horas.

Os dados de absorção e excreção indicam que doses de 25mg/kg/dia proporcionam níveis terapêuticos adequados para prematuros e neonatos.

Para infecções mais graves, tais como das vias aéreas inferiores ou infecções disseminadas:

- Adultos e crianças pesando 40kg ou mais: 1g ou mais, a cada 4 a 6 horas.

- Crianças pesando menos de 40kg: 100mg/kg/dia ou mais, em doses igualmente divididas, a cada 4 a 6 horas.

Insuficiência Renal:

O ajuste de dosagem, geralmente, não é necessário em pacientes com insuficiência renal.

8.REAÇÕES ADVERSAS

HIPERSENSIBILIDADE: CLINICAMENTE, OBSERVAM-SE DOIS TIPOS DE REAÇÕES ALÉRGICAS À PENICILINA: IMEDIATAS E TARDIAS. AS REAÇÕES IMEDIATAS OCORREM NORMALMENTE DENTRO DE 20 MINUTOS APÓS A ADMINISTRAÇÃO E EM TERMOS DE GRAVIDADE VÃO DESDE URTICÁRIA E PRURIDO ATÉ ANGIOEDEMA, LARINGOESPASMO, BRONCOESPASMO, HIPOTENSÃO, COLAPSO VASCULAR E ÓBITO. TAIS REAÇÕES ANAFILÁTICAS IMEDIATAS SÃO MUITO RARAS E ESTAS GERALMENTE OCORREM APÓS A TERAPIA PARENTERAL; ENTRETANTO, FORAM OBSERVADAS EM PACIENTES RECEBENDO TERAPIA ORAL. OUTRO TIPO DE REAÇÃO IMEDIATA, ACELERADA, PODE OCORRER 20 MINUTOS A 48 HORAS APÓS A ADMINISTRAÇÃO E INCLUIU URTICÁRIA, PRURIDO E FEBRE. AINDA QUE OCASIONALMENTE OCORRAM EDEMA DE GLOTE, LARINGOESPASMO E HIPOTENSÃO OCASionalmente, A FATALIDADE É RARA.

AS REAÇÕES ALÉRGICAS TARDIAS NA TERAPIA COM PENICILINA OCORREM COMUMENTE APÓS 48 HORAS E ÀS VEZES ATÉ DUAS A QUATRO SEMANAS APÓS O INÍCIO DA TERAPIA. AS MANIFESTAÇÕES DESTE TIPO DE REAÇÃO INCLUEM SINTOMAS DE DEBILIDADE ORGÂNICA (POR EXEMPLO, FEBRE, MAL ESTAR, URTICÁRIA, MIALGIA, ARTRALGIA, DOR ABDOMINAL) E VÁRIAS ERUPÇÕES CUTÂNEAS.

GASTRINTESTINAL: PODEM OCORRER NÁUSEAS, VÔMITOS, DIARRÉIA, ESTOMATITE, LÍNGUA VILOSA NIGRA E OUTROS SINTOMAS DE IRRITAÇÃO GASTRINTESTINAL. RARAMENTE RELATOU-SE A ASSOCIAÇÃO ANTIBIÓTICA DE COLITE PSEUDOMEMBRANOSA COM PENICILINA PENICILINASE-RESISTENTE.

NEUROLÓGICO: REAÇÕES NEUROTÓXICAS SIMILARES ÀQUELAS OBSERVADAS COM A PENICILINA G (EX: LETARGIA, CONFUSÃO, CONTRAÇÃO MUSCULAR, MIOCLONUS MULTIFOCAL, ATAQUE EPILEPTIFORME

LOCALIZADO OU GENERALIZADO) PODEM OCORRER COM GRANDES DOSES INTRAVENOSAS DE PENICILINAS PENICILINASE-RESISTENTES, ESPECIALMENTE EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL.
RENAL: DANOS AOS TÚBULOS RENAISSA E NEFrite INTERSTICIAL FORAM ASSOCIADOS À ADMINISTRAÇÃO DE METICILINA SÓDICA E INFREQUENTEMENTE COM A ADMINISTRAÇÃO DE NAFCILINA, OXACILINA, CLOXACILINA E DICLOXACILINA. AS MANIFESTAÇÕES DESTA REAÇÃO INCLUEM ERUPÇÃO CUTÂNEA, FEBRE, EOSINOFILIA, HEMATÚRIA, PROTEINÚRIA E INSUFICIÊNCIA RENAL. A NEFROPATHIA NÃO PARECE ESTAR RELACIONADA COM A DOSE E GERALMENTE É REVERSÍVEL COM A INTERRUPÇÃO DA TERAPIA.
HEMATOLÓGICO: EOSINOFILIA, ANEMIA HEMOLÍTICA, AGRANULOCITOSE, NEUTROPENIA, LEUCOPENIA, GRANULOCITOPENIA E DEPRESSÃO DA MEDULA ÓSSEA FORAM ASSOCIADAS AO USO DE PENICILINA PENICILINASE-RESISTENTE.
HEPÁTICO: HEPATOTOXICIDADE, CARACTERIZADA POR FEBRE, NÁUSEAS E VÔMITOS, EM CONJUNTO COM TESTES DE FUNÇÃO HEPÁTICA ANORMAIS, PRINCIPALMENTE NÍVEIS ELEVADOS NA TRANSAMINASE GLUTÂMICO OXALOACÉTICA, FORAM ASSOCIADOS AO USO DE PENICILINA PENICILINASE-RESISTENTE. FOI RELATADO AUMENTO TRANSITÓRIO ASSINTOMÁTICO NAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE FOSFATASE ALCALINA, TRANSAMINASE GLUTÂMICO OXALOACÉTICO (TGO) E TRANSAMINASE GLUTÂMICO PIRÚVICA (TGP).

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

9.SUPERDOSE

Em caso de superdose accidental, consultar o médico imediatamente.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. n° 1.8830.0017

Farm. Resp.: Dra. Andressa Pessanha Marins - CRF/RJ: 12.403

agila

Fabricado por:

Agila Especialidades Farmacêuticas Ltda.

Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1118.

Donana - Campos dos Goytacazes - RJ CEP: 28110-000

CNPJ: 11.643.096/0001-22

Indústria Brasileira

OU

Fabricado por:

Agila Specialties Private Limited (Beta Lactam Division)

152/6, 154/16, Doresanipalya, Bilekahalli. Bannerghatta road, Bangalore 560 076. Índia.

Importado por:

Agila Especialidades Farmacêuticas Ltda.

Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1118.

Donana - Campos dos Goytacazes - RJ CEP: 28110-000

CNPJ: 11.643.096/0001-22

Indústria Brasileira

Número do lote data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem.

SAC

0800-721 7217

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA



Anexo B

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data da aprovação da petição	Itens alterados
0009710/13-1	1808 SIMILAR Notificação da Alteração de Texto de Bula	08/01/2013	09/01/2013	Alterações pertinentes a transferência de titularidades, dizeres legais.
0691602/13-3	10450 SIMILAR Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/08/2013	20/08/2013	Alterações do texto de bula adequando a RDC 47/2009.
	10450 SIMILAR Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/10/2013		Alterações do texto de bula adequando à nova regra ortográfica.