

GENTAMISAN
(sulfato de gentamicina)

Santisa Laboratório Farmacêutico S/A

Solução Injetável – Pediátrico
10 mg, 40mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

GENTAMISAN Injetável Pediátrica

sulfato de gentamicina

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de

- 10 mg em embalagem com 100 ampolas com 1 mL.
- 40 mg em embalagem com 100 ampolas com 1 mL.

USO INTRAMUSCULAR, INTRAVENOSO, SUBCONJUNTIVAL, SUBCAPSULAR (cápsula de Tenon), NEBULIZAÇÃO OU INSTILAÇÃO INTRATRAQUEAL DIRETA.

USO PEDIÁTRICO.

COMPOSIÇÃO

GENTAMISAN Injetável 10 mg:

Cada mL contém 10 mg de gentamicina base.

GENTAMISAN Injetável 40 mg:

Cada mL contém 40 mg de gentamicina base.

Excipiente: metabissulfito de sódio, edetato de sódio, metilparabeno, propilparabeno, cloreto de sódio e água para injeção.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

GENTAMISAN Injetável é indicado para o tratamento de infecções causadas por cepas de bactérias sensíveis dos seguintes microrganismos: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus sp* (indol-positivo e indol-negativo), *Escherichia coli*, *Klebsiella-Enterobacter-Serratia sp.*, *Citrobacter sp.*, *Providencia sp.*, *Staphylococcus sp.* (coagulase-positivo e coagulase-negativo) e *Neisseria gonorrhoeae*.

Os estudos clínicos demonstraram a eficácia de GENTAMISAN Injetável em:

- septicemia, bacteremia (incluindo seps neonatal),
- infecções graves do Sistema Nervoso Central (SNC) (incluindo meningite),
- infecções nos rins e trato genitourinário (incluindo infecções pélvicas),
- infecções respiratórias,
- infecções gastrintestinais,
- infecções na pele, ossos ou tecidos moles (incluindo queimaduras e feridas infectadas),
- infecções intra-abdominais (incluindo peritonite),
- infecções oculares.

Em infecção por Gram-negativo presumida ou comprovada, GENTAMISAN Injetável pode ser considerado no tratamento inicial. Se houver suspeita de infecções por Gram-negativos, a decisão de continuar o tratamento com GENTAMISAN Injetável deve ser baseada nos resultados do teste de sensibilidade, na resposta clínica do paciente e, também, na tolerância ao medicamento.

Em infecções graves, quando os microrganismos são desconhecidos, deve-se administrar GENTAMISAN Injetável como terapia inicial em associação com penicilina ou cefalosporina antes de obter o resultado do teste de sensibilidade. Se houver suspeita da presença de microrganismos anaeróbicos, deve-se associar a GENTAMISAN Injetável um tratamento antimicrobiano adequado ou continuar o tratamento com outro antibiótico apropriado.

Devem-se realizar testes bacteriológicos para identificar o microrganismo causador e para determinar a sensibilidade à gentamicina.

A decisão de continuar o tratamento com GENTAMISAN Injetável deve ser baseada nos resultados dos testes de sensibilidade, resposta clínica do paciente e também na tolerância ao medicamento. Se os testes de suscetibilidade indicarem que o microrganismo causador é resistente a gentamicina e a resposta do paciente não for favorável, outro antibiótico apropriado deve ser indicado.

GENTAMISAN Injetável tem sido utilizada eficazmente no tratamento de infecções muito graves causadas por *P. aeruginosa*, em associação com carbenicilina ou ticarcilina. Também, se tem mostrado eficaz quando usada em associação com um antibiótico do tipo penicilina, no tratamento da endocardite causada por *Streptococcus* do grupo D. No recém-nascido com seps presumida ou pneumonia estafilocócica, tem-se indicado o uso concomitante de GENTAMISAN Injetável com um antibiótico tipo penicilina.

GENTAMISAN Injetável tem-se mostrado eficaz no tratamento de infecção grave por *Staphylococcus*. Consequentemente, GENTAMISAN Injetável deve ser considerada quando penicilinas ou outros antibióticos com potencial menos tóxico forem contra indicadas e os testes de susceptibilidade bacteriana e a avaliação clínica indicarem seu uso. Pode ser também considerado nas infecções conjuntas causadas por cepas susceptíveis de *Staphylococcus* e aeróbios Gram-negativos.

No período pré-operatório, pode-se iniciar a administração de GENTAMISAN Injetável antes da cirurgia e continuar o uso no pós-operatório para o tratamento de infecções presumidas ou confirmadas devido a microrganismos sensíveis. Estes usos devem ser considerados particularmente na presença do fator de aumento de risco de infecção pós-operatória tais como cirurgia em órgãos infectados (colecistite,

prostatite, trato genitourinário); na presença de líquidos corporais contaminados ou infectados ou corpos estranhos (colangite, colelitíase, infecção urinária, urolitíase, ferida penetrante); ruptura ou perfuração de cavidade dos órgãos; e provável contaminação bacteriana durante cirurgia. GENTAMISAN Injetável deve ser administrada concomitantemente com outro(s) antibiótico(s) apropriados contra o patógeno provável.

A administração subconjuntival de gentamicina é recomendada para o tratamento da endoftalmite causada por cepas bacterianas sensíveis. É também utilizada como profilática em pacientes que irão submeter-se à cirurgia intraocular, principalmente se as culturas identificarem Gram-negativos.

GENTAMISAN Injetável pode, igualmente, ser administrado por injeção intratraqueal direta ou por nebulização, como coadjuvante da terapia sistêmica no tratamento de infecções pulmonares graves.

GENTAMISAN intratecal é indicado como coadjuvante da terapia sistêmica no tratamento de infecções do sistema nervoso central, tais como meningite e ventriculite causada por microrganismos Gram-negativos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os dados da ampla literatura disponível sobre o emprego terapêutico da GENTAMISAN Injetável contendo sulfato de gentamicina, mostram que esse aminoglicosídeo de uso consagrado apresenta índices de eficácia elevados nas diferentes indicações e usos terapêuticos, quando administrado por via intramuscular, intravenosa, subconjuntival, subcapsular (cápsula de Tenon), nebulização ou instilação intratraqueal direta. Assim, na literatura, estão documentados resultados favoráveis com o emprego da gentamicina no tratamento da septicemia, bacteremia (incluindo sepse neonatal), infecções graves do sistema nervoso (incluindo meningite), infecção nos rins e trato genitourinário (incluindo infecções pélvicas), infecções respiratórias, infecções gastrintestinais, infecções na pele, ossos ou tecidos moles (incluindo queimaduras e feridas infectadas), infecções intra-abdominais (incluindo peritonite) e infecções oculares.

Referências bibliográficas:

1. Barn, D., A., Klastersky, J.: Concentration of gentamicin in bronchial secretions of children with cystic fibrosis or tracheostomy. In J. Clin. Pharmacol Biopharm 12:336-341, 1975.
2. Boxerbaum, B. et al: Use of gentamicin in children with cystic fibrosis. J. Infect. Dis. 124, 293-295, Dec. 1971. (Supplement).
3. Burns, M.W.: Gentamicin in respiratory tract infections. 52-55, 1973.
4. Chang, M.J., et al.: Kanamycin and gentamicin treatment of neonatal sepsis. Pediatrics 56: 695-699, November, 1975.
5. Corbeel, L. et al.: Treatment of purulent meningitis in infants. Lancet 1:663, March 24, 1979.
6. Dachy, A. et al: La gentamicine en pediatrie. Proc. 12th Swiss Gentamicin Symp. Interlaken 80-82, 1972.
7. Dachy, A. et al: Les indications de la gentamicine en pediatrie hospitaliere. In Table Ronde Gentamicine Ars Medici 76-90, 1972.
8. Danish, M. A. et al: Aerosolized gentamicin in cystic fibrosis. Abstract submitted to the American Pediatric Society, Jan.1977.
9. Dichiro, G.: Cisternography: from early tribulations to a useful diagnostic procedure. J. Hopkins Med. J. 133:1-15, 1973;
10. Eeckels, R. et al.: Intraventricular and/or intralumbar treatment of purulent meningitis in infants. Acta Paediatr. Belg.33:243-251, 1980.
11. Fasano, V.A.: "Gentamicin in the treatment of infections complicating neurosurgery and neurotraumatology," Gentamicin: First International Symposium, Paris, January 1967, Essex Chemie AG, Lucerne, 1967, pp. 162-168.
12. Goitein, K., et al.: The intrathecal antibiotic route in meningitis. Harefuah 85:1 165-167, 202, August 15, 1973.
13. Hodges, G.R. and Watanabe, I.: Neurotoxicity of Intrathecal Gentamicin in the Rabbit, Veterans Administration Hospital, Kansas City, Missouri, U.S.A., 1978. D-11818.
14. Kaiser, A.B. and McGee, Z.A.: Aminoglycoside therapy of gram-negative bacillary meningitis. The New Eng. J. of Med. 293: 1215-1220, December, 1975.
15. Klastersky, J. et al: Endotracheally administered gentamicin for the prevention of infections of the respiratory tract in patients with tracheostomy. Chest 65: 650-654, 1974.
16. Klastersky, J. et al: Endotracheal gentamicin for the prevention of bronchial infections in patients with tracheotomy. Int Z Klin Pharmacol Ther Toxicol 7:279-86, 1973;
17. Klastersky, J. et al: Prevention of infections in tracheotomized patients with endotracheal gentamicin. Abs. Proc. 12th Interscience Conf. on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Atlantic City, N.J., September 26-29, 1972.
18. Klastersky, J. et al: Endotracheal gentamicin in bronchial infections in patients with tracheostomy. Chest 61: 117-120, 1972.
19. Lake, K.B., Van Dyke, J.J., Rumsteld, J.A.: Combined topical pulmonary and systemic gentamicin. Chest 68: 62-64, 1975.
20. Liggins, M.R.: Relearning to cope with meningitis. Patient Care 9:138-139, 142-43, 145, 147, 1512, April 15, 1975.
21. Mangi, R., et al: Intrathecal gentamicin in bacterial meningitis. Clin. Res. 22: 707A, December, 1974.
22. McCracken, G.H., et al.: Pharmacologic evaluation of gentamicin in new born infants. J. Infect. Dis. 124:214-223, 1971.
23. McCracken, G.H.: Pharmacological basis for antimicrobial therapy in newborn infants. Am. J. Dis. Child. 128:407-19, Sept., 1974.
24. McCracken, G.H., Jr., and Mize, Susan G.: A controlled study of intrathecal antibiotic therapy in gram-negative enteric meningitis of infancy. J. Ped. 89(1):66-72, July, 1976.
25. Melillo, G., Seccia, A.: Sull'uso topico della gentamicina in broncopneumologia. Gazz Med Italiana 133: 129-31, 1974.
26. Moellering, R.C., et al.: Relationship of intraventricular gentamicin levels to cure a meningitis. J. Pediatr. 81:534-37, Sept., 1972.
27. Nelson, J. And McCracken, G.H.: The current status of gentamicin for neonate and young infants. J. Infect. Dis. 124:13-14, July 1972.
28. Newman, R.L., et al.: Gentamicin in pediatrics I Report on intrathecal gentamicin. J. Infect. Dis. 124:S254-S256, Dec.,1971 (Suppl.).

29. Odio, W., Van Laer, E., Klastersky, J.: Concentrations of gentamicin in bronchial secretions after intramuscular and endotracheal administration. *J. Clin. Pharmacol* 15:518-524, 1975.
30. Rahal, J.J. Jr., et al.: Combined intrathecal and intra-muscular gentamicin for gram-negative meningitis. *New Eng. J. Med.* 290:1394-98, June 20, 1974.
31. Rahal, J.J. Jr.: Treatment of gram-negative bacillary meningitis in adults: *Ann. Intern. Med* 77:295-302, August, 1972.
32. Ray, C.G.: Sepsis and meningitis in the newborn. *Northwest Med.* 71:686-88, September, 1972.
33. Regula, H. Et al.: Pharmakokinetische untersuchungen uber sputum-, serum und urinkonzentration von gentamycin nach aerosol-inhalation. *Int. z. Klin Pharmakol Ther Toxikol* 7:95-100, 1973.
34. Rubenfires, M. et al.: Gentamicin therapy of paracolobactrum epidural abscess and meningites. *Amer. J. Med. Sci.* 257:191-197 (Mar.) 1969.
35. Saad, A.F., et al.: Intracisternal and intrathecal injections of gentamicin in enterobacter meningites. *Arch. Intern. Med.* 134:738-40, October, 1974.
36. Salmon, J.H.: Ventriculitis complicating meningitis. Abs. Paper Presented 5th Int. Cong. Neurological Surgery, Tokyo, October 7-13, 1973. *Excerpt Medica.* N° 293, pp. 211-12.
37. Seligman, S.: The rapid differential diagnosis of meningitis. *Med. Clin. North Am.* 57:1417-24, November 1973.
38. Sim, Bo Sung., et al.: Clinical use of gentamicin in neuro-surgery. Presented 1st Asian Symp. Gentamicin, New Delhi, December 10, 1973 and Bombay, December 12, 1973, pp. 40-41.
39. Truckenbrodt, H., Legler, F., Stephan, U.: Investigations on the absorption of gentamicin in children after administration as an aerosol. 13th Int. Kongress fuer Paediatric, Vienna., *Proc Klinische Pharmakologie von Gentamicin in der Paediatric* 19:55-63, 1971.
40. Vacek V., et al.: Penetration of antibiotics into the cerebrospinal fluid in inflammatory conditions. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 2:277-79, 1969.
41. Weiss, M.H. et al.: Antibiotic Neurotoxicity; Laboratory and Clinical study, *J. Neurosurg.*, 41:486, 1974.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

GENTAMISAN Injetável é uma solução aquosa estéril para administração parenteral, contendo o antibiótico aminoglicosídeo gentamicina sob a forma de sulfato.

Testes in vitro demonstraram que a gentamicina é um antibiótico aminoglicosídeo bactericida que atua inibindo a síntese proteica bacteriana em microrganismos sensíveis. É ativa contra ampla variedade de bactéria patogênicas, Gram-negativas e Gram-positivas, incluindo: *Escherichia coli*, *Proteus sp.* (indol-positivo e indol-negativo), incluindo *Proteus mirabilis*, *P.morganii* e *P.vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, espécies do grupo *Klebsiella-Enterobacte-Serratia sp.*, *Citrobacter sp.*, *Providencia sp.* incluindo *Providencia rettger*, *Staphylococcus sp.* (coagulase-positivo e coagulase-negativo), *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella* e *Shigella*. A gentamicina pode ser ativa contra isolados clínicos de bactérias resistentes a outros aminoglicosídeos.

Estudos in vitro demonstraram que um aminoglicosídeo, combinado com um antibiótico que interfere na síntese da parede celular, pode agir sinergicamente contra algumas cepas estreptocócicas do grupo D. A associação de gentamicina e penicilina G resulta em um efeito bactericida sinérgico contra quase todas as cepas de *Streptococcus faecalis* e suas variedades (*S. faecalis var. liquefaciens*, *S. faecalis var. zymogenes*) *S. faecium* e *S. durans*. Também foi demonstrado in vitro maior efeito bactericida contra as cepas desses patógenos com a associação de gentamicina e ampicilina, carbenicilina, nafcilina e oxacilina.

O efeito combinado da gentamicina e carbenicilina é sinérgico para muitas cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. Foi demonstrado, também, o sinergismo in vitro contra outros microrganismos Gram-negativos com associações de gentamicina e cefalosporinas.

A gentamicina pode ser ativa contra cepas de bactérias resistentes a outros aminoglicosídeos. A resistência bacteriana à gentamicina desenvolve-se lentamente.

Teste de sensibilidade

De acordo com o método descrito, um disco de 10 mcg de gentamicina deve produzir uma zona de inibição de 13 mm ou mais, para indicar a sensibilidade do microrganismo. Uma zona de 12 mm ou menos indica que o microrganismo infectante provavelmente seja resistente. Em certas condições, pode ser desejável fazer um teste de sensibilidade adicional pelo método de tubo ou diluição de Agar.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contra-indicado para uso por pacientes com hipersensibilidade ou reações tóxicas graves em tratamentos anteriores com gentamicina ou outros aminoglicosídeos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os pacientes tratados com aminoglicosídeos deverão estar sob observação clínica devido à possível toxicidade associada com o seu uso.

Pacientes que receberam acima de 7-10 dias de GENTAMISAN Injetável para o tratamento de infecções graves, ou que foram tratados com doses maiores que a recomendada de acordo com a idade, peso, ou função renal estimada, devem ter avaliação da função renal e dos eletrólitos séricos antes do início do tratamento e periodicamente durante a terapia.

Como com outros aminoglicosídeos, GENTAMISAN Injetável é potencialmente nefrotóxica. O risco de nefrotoxicidade é maior em pacientes com a função renal comprometida e que recebem alta dose ou tratamento prolongado.

Adicionalmente, ototoxicidade vestibular e auditiva, pode ocorrer em pacientes tratados com GENTAMISAN Injetável, primeiramente em

pacientes com dano renal preexistente e em pacientes com a função renal normal, tratados com altas doses e/ou por períodos maiores do que recomendados.

Recomenda-se vigilância das funções renal e do oitavo par craniano durante o tratamento, principalmente em pacientes com insuficiência renal suspeita ou conhecida. Na urina, deve-se pesquisar se há diminuição da gravidade específica, aumento da excreção de proteína e presença de células ou cilindros. Os níveis séricos de nitrogênio e ureia (BUN), a creatinina sérica, ou a depuração de creatinina deverão ser determinados periodicamente. Quando possível audiogramas em série são recomendados, principalmente em pacientes de alto-risco. Os sinais de ototoxicidade (tontura, vertigens, ataxia, zumbidos, ruídos no ouvido e diminuição da audição), ou de nefrotoxicidade, requerem modificação de dose ou suspensão do antibiótico. Como com outros aminoglicosídeos, em raros casos, as alterações nas funções renal e do oitavo par craniano não se manifestam até o término do tratamento.

As concentrações séricas do aminoglicosídeos deverão ser monitoradas, quando possível, para assegurar níveis adequados e evitar níveis potencialmente tóxicos. Ajustar a dose a fim de evitar concentrações máximas acima de 12 mcg/ml e concentrações mínimas acima de 2 mcg/ml. Pico excessivo e/ou concentrações séricas de aminoglicosídeos podem aumentar o risco de toxicidade renal e do oitavo par craniano.

Em pacientes com queimaduras extensas, a farmacocinética alterada pode resultar em diminuição das concentrações séricas dos aminoglicosídeos. Nesses pacientes tratados com gentamicina, deverão ser determinadas as concentrações séricas como base para o ajuste da dose. Antibióticos aminoglicosídeos devem ser usados com precaução em pacientes que apresentam distúrbios neuromusculares, como miastenia gravis, parkinsonismo ou botulismo infantil, uma vez que, teoricamente, esses agentes podem agravar a debilidade muscular devido aos seus potentes efeitos do tipo curare sobre a junção neuromuscular.

Há relatos de casos de uma síndrome similar à Síndrome de Fanconi, com acidose metabólica e aminoacidúria, em alguns adultos e lactentes tratados com a gentamicina.

Alergia cruzada entre aminoglicosídeos foi demonstrada.

Os pacientes devem estar bem hidratados durante o tratamento.

Os antibióticos neurotóxicos e nefrotóxicos podem ser absorvidos em quantidades significativas de superfície do corpo após irrigação ou aplicação local. O efeito tóxico potencial de antibióticos administrados dessa maneira deve ser considerado.

O tratamento com a gentamicina pode resultar na proliferação de germes não sensíveis. Caso isso ocorra, iniciar o tratamento apropriado.

A quantidade de gentamicina administrada nas inalações pode variar de acordo com o tipo de equipamento utilizado e as condições sob as quais se opera. O emprego de um aminoglicosídeo por via inalatória e sistêmica, concomitantemente, pode resultar em concentrações séricas mais altas, especialmente quando se emprega a via intratraqueal direta.

GENTAMISAN Injetável contém bissulfito de sódio, composto que pode causar reações alérgicas, inclusive anafiláticas, que ameaçam a vida, ou crises de asma de menor gravidade em pacientes susceptíveis. A sensibilidade ao sulfito é observada mais frequentemente em pacientes asmáticos.

Síndrome de Stevens-Johnson e necrose epidérmica tóxica foram muito raramente relatadas com o uso de aminoglicosídeos, incluindo a gentamicina.

Uso na gravidez e lactação

Categoria D.

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

Os antibióticos aminoglicosídeos atravessam a placenta e podem prejudicar o feto quando administrado em mulheres grávidas. Foi relatada irreversibilidade total de surdez congênita bilateral em crianças cujas mães receberam aminoglicosídeos, incluindo gentamicina, durante a gravidez.

Se a gentamicina for usada durante a gravidez, ou se a paciente engravidar durante o tratamento com gentamicina, ela deve estar consciente do perigo para o feto.

Em mulheres que estão amamentando, a gentamicina é excretada no leite materno em mínimas quantidades. Ante a possibilidade de reações adversas graves em lactantes, associadas à administração de aminoglicosídeos, deve-se considerar a interrupção do aleitamento ou do tratamento, tendo em vista a importância do fármaco para o benefício da mãe.

Pacientes Geriátricos

Os pacientes idosos podem apresentar redução da função renal, que pode não ser evidente nos resultados dos exames de rotina, tais como níveis séricos de nitrogênio ou creatinina sérica. A determinação da depuração de creatinina pode ser mais útil. O monitoramento da função renal durante o tratamento com a gentamicina, assim como com outros aminoglicosídeos, é particularmente importante nesses pacientes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Como com outros aminoglicosídeos, o uso concomitante e/ou sequencial, tópico ou sistêmico de outros antibióticos potencialmente nefrotóxicos e/ou neurotóxicos deve ser evitado. O uso concomitante de GENTAMISAN Injetável com outras drogas que são possivelmente nefrotóxicas aumentam o risco de nefrotoxicidade. Essas drogas incluem aminoglicosídeos, vancomicina, polimixina B, colistina, organoplatínicos, alta dose de metotrexato, ifosfamida, pentamidina, foscarnet, algumas drogas antivirais (aciclovir, ganciclovir, adefovir,

cidofovir tenovir) anfotericina B, imunossupressores como ciclosporina, ou tacrolimo e produtos de contraste de iodo. Se a combinação a ser usada for necessária, a função renal deve ser rigorosamente monitorada por exames laboratoriais apropriados.

O uso concomitante de gentamicina com potentes diuréticos, como ácido etacrínico ou furosemida, deve ser evitado, já que esses diuréticos por si só podem causar ototoxicidade. Além disso, quando administrados por via intravenosa, os diuréticos podem aumentar a toxicidade dos aminoglicosídeos, porque alteram sua concentração no soro e tecidos.

Foi relatado aumento de nefrotoxicidade após administração concomitante de antibióticos aminoglicosídeos e algumas cefalosporinas.

Foram relatados bloqueio neuromuscular e parada respiratória em gatos tratados com altas doses de gentamicina (40 mg). Os antibióticos neurotóxicos e nefrotóxicos podem ser absorvidos em quantidades significativas da superfície do corpo após irrigação ou aplicação local. O efeito tóxico potencial de antibióticos administrados neste uso deve ser considerado.

A possibilidade desse fenômeno ocorrer em humanos deve ser considerada se a gentamicina for administrada por qualquer via em pacientes recebendo bloqueadores neuromusculares, tais como succinilcolina, tubocurarina ou decametônio; anestésicos ou transfusões maciças de sangue anticoagulado por citrato. Se ocorrer o bloqueio neuromuscular, sais de cálcio pode reverter esse fenômeno.

A associação in vitro de aminoglicosídeo com antibióticos beta-lactâmicos (penicilinas ou cefalosporinas) pode resultar em uma inativação mútua significativa. Mesmo quando um aminoglicosídeo e uma penicilina são administrados separadamente por diferentes vias de administração, foi relatada redução na meia-vida plasmática ou dos níveis séricos do aminoglicosídeo em pacientes com disfunção renal e em alguns pacientes com a função renal normal. Foi relatada redução na meia-vida plasmática da gentamicina em pacientes com insuficiência renal grave que receberam carbenicilina concomitantemente com a gentamicina. Geralmente, tal inativação do aminoglicosídeo é clinicamente significativa somente em pacientes com a função renal seriamente prejudicada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar a GENTAMISAN Injetável em locais com temperatura ambiente entre 15 e 30°C. Proteger da luz.

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Após aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente.

GENTAMISAN Injetável é um líquido límpido e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Administração intramuscular

Pacientes com função renal normal

Prematuros ou recém-nascidos a termo, com uma semana de vida ou menos: 5 a 6mg/kg/dia (2,5 a 3,0 mg/kg, administrados a cada 12 horas).

Lactentes e recém-nascidos com mais de uma semana: 7,5 mg/kg/dia (2,5 mg/kg, administrados a cada 8 horas).

Crianças: 6 a 7,5 mg/kg/dia (2,0 a 2,5 mg/kg, administrados a cada 8 horas).

Em pacientes com mais de 20 kg ou em condições pediátricas que requerem uma dose única maior do que 20 mg/kg, GENTAMISAN Injetável 40mg/mL pode ser usada convenientemente.

Pacientes com insuficiência renal

A dosagem deve ser ajustada em pacientes com insuficiência renal. Sempre que possível, as concentrações séricas da gentamicina devem ser monitoradas. Os esquemas posológicos não se constituem em recomendações rígidas, mas são fornecidos para auxiliar na estimativa da dose, quando não é possível obter as concentrações séricas da gentamicina. Um método utilizado para o ajuste da dose consiste em aumentar o intervalo entre a administração das doses habituais. Como a concentração sérica de creatinina possui grande correlação com a meia-vida sérica da gentamicina, esse teste laboratorial poderá servir de parâmetro para o ajuste do intervalo entre as doses. Em adultos, o intervalo entre as doses (em horas) deverá ser calculado multiplicando-se o nível de creatinina sérica (mg/100 mL) por 8. Por exemplo, um paciente pesando 60 kg com nível de creatinina sérica de 2 mg/100 mL podem ser administrados 60 mg (1 mg/kg) a cada 16 horas (2 mg/100 mL x 8). Essas orientações podem ser consideradas para o tratamento de lactentes e crianças com insuficiência renal grave.

Em pacientes com infecção sistêmica grave e insuficiência renal, é aconselhável a administração do antibiótico com mais frequência, mas em doses menores. Nesses indivíduos, devem-se determinar as concentrações séricas de gentamicina para se obter concentrações adequadas, mas não excessivas. Durante o tratamento, a concentração sérica deverá ser medida intermitentemente para que se obtenha uma orientação para o ajuste da dose. Após a dose inicial usual, pode-se fazer um cálculo aproximado para se determinar a dose reduzida, que deverá ser administrada em intervalos de 8 horas, dividindo-se a dose normalmente recomendada pelo nível de creatinina no soro (Tabela I). Por exemplo, uma criança pesando 10 kg, com um nível de creatinina sérica de 2 mg/100 mL, que receberia normalmente uma dose inicial de 20 mg (2 mg/kg), pode-se administrar então 10 mg a cada 8 horas (20 dividido por 2.) Deve-se notar que o status da função renal pode ser

alterado durante o curso do processo infeccioso.

É importante reconhecer que com a deterioração da função renal pode-se necessitar de uma redução maior na dose do que o especificado nas orientações para pacientes com a função renal alterada estável.

Guia para ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal		
Creatinina sérica (mg/100mL)	Depuração de creatinina (mL/min/1,73 m ²)	Porcentagem dose habitual
≤ 1,0	≥100	100
1,1-1,3	70-100	80
1,4-1,6	55-70	65
1,7-1,9	45-55	55
2,0-2,2	40-45	50
2,3-2,5	35-40	40
2,6-3,0	30-35	35
3,1-3,5	25-30	30
3,6-4,0	20-25	25
4,1-5,1	15-20	20
5,2-6,6	10-15	15
6,7-8,0	<10	10

Em pacientes com insuficiência renal submetidos à hemodiálise, a quantidade de gentamicina removida do sangue pode variar dependendo de diversos fatores, inclusive do método de diálise empregado. Uma hemodiálise de 6 horas pode reduzir as concentrações séricas de gentamicina em aproximadamente 50%. Sessão de diálise mais curta removerá menos droga. Em crianças, a dose recomendada ao final de cada período de diálise é de 2,0 a 2,5 mg/kg, dependendo da gravidade da infecção. Os aminoglicosídeos também podem ser removidos por diálise peritoneal, mas em menor proporção do que pela hemodiálise.

Administração intravenosa

A administração intravenosa será recomendada na septicemia, choque e circunstâncias em que a via intramuscular não for praticável. Pode, também, ser a via de administração preferida para alguns pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, distúrbios hematológicos, queimaduras graves ou para os pacientes com massa muscular reduzida.

Para a administração intravenosa em adultos, uma dose única de GENTAMISAN Injetável pode ser diluída em 50 a 200 mL de solução salina isotônica estéril ou em solução estéril de dextrose a 5%; para lactentes e crianças, o volume de diluente deve ser menor. A solução pode ser infundida por um período de meia hora a duas horas.

Em certas circunstâncias, a dose única de GENTAMISAN Injetável pode ser administrada diretamente na veia ou no equivo, lentamente, por um período de 2 a 3 minutos.

Administração subconjuntival e subcapsular (cápsula de Tenon)

Clinicamente, GENTAMISAN Injetável pode ser utilizado por via subconjuntival com segurança nas infecções bacterianas oculares profundas e graves causadas por microrganismos sensíveis. Também, pode ser usada eficazmente em associação com penicilina antes e depois das cirurgias oculares, sempre que houver presença ou suspeita de infecção bacteriana.

Tais administrações devem ser feitas exclusivamente por profissionais treinados. A dose usual varia de 10 a 20 mg, dependendo da gravidade do caso. GENTAMISAN Injetável 40 mg/mL deve ser usada devido ao volume necessário para a administração destas doses. A dose apropriada é aplicada com uma seringa tuberculínica (de 1 mL) e agulha de calibre 27-30, em condições assépticas, por via subconjuntival ou dentro da cápsula de Tenon, após a instilação de um anestésico tópico. A dose pode ser repetida 24 horas depois, se necessário.

Terapia inalatória

A terapia inalatória é adjuvante da sistêmica nas infecções pulmonares graves por nebulização ou instilação intratraqueal. A dose habitual é de 15 a 30 mg a cada 8 a 12 horas, diluída em solução salina fisiológica para um volume aproximado de 2 mL.

Terapia concomitante - A dose de GENTAMISAN Injetável não deverá ser reduzida quando administrada concomitantemente com outros antibióticos.

Modo de usar

GENTAMISAN Injetável pode ser aplicado por via intravenosa, intramuscular, subconjuntival ou subcapsular (cápsulas de Tenon), nebulização ou instilação intratraqueal direta. A dose recomendada para via intramuscular e intravenosa é idêntica. Antes do tratamento, deve-se determinar o peso corporal do paciente para calcular a dose correta. A dose do aminoglicosídeo em pacientes obesos deverá se basear na massa corporal magra estimada.

GENTAMISAN Injetável não deve ser misturado com outros medicamentos. Aplique-a em separado, de acordo com a via de administração e o esquema posológico recomendados.

Devem-se medir as concentrações séricas máximas e residuais de gentamicina a fim de não ultrapassar as concentrações adequadas. Com 2 a 3 dose diárias intravenosas ou intramusculares de GENTAMISAN Injetável, a concentração máxima medida 30 minutos a uma hora após a administração situa-se na faixa de 4 a 6 mcg/mL. Com a administração de uma dose única diária podem ocorrer, transitoriamente, concentrações máximas altas. Com qualquer esquema, a dosagem deve ser ajustada para se evitar concentrações acima de 12 mcg/mL por períodos prolongados. Também, devem-se evitar níveis séricos residuais acima de 2 mcg/mL, imediatamente antes da próxima dose. A determinação de uma concentração sérica adequada num paciente deve levar em conta a sensibilidade do agente casual, gravidade da infecção e o estado imunológico do paciente.

Normalmente, a duração do tratamento para todos os pacientes é de 7 a 10 dias. Em infecções complicadas, recomenda-se tratamento mais prolongado. Nesses casos, recomenda-se avaliar regularmente as funções renal, auditiva e vestibular, uma vez que é mais provável a ocorrência de toxicidade com tratamentos acima de 10 dias. As doses devem ser reduzidas quando clinicamente indicado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nefrotoxicidade - Os efeitos nefrotóxicos, como demonstrado pela presença de cilindros, células ou proteínas na urina ou pelo levantamento de BUN, NPN, creatinina sérica e oligúria, têm sido relatados. Estes efeitos ocorrem mais frequentemente em pacientes com antecedentes de insuficiência renal e nos tratados durante longos períodos ou com doses mais altas que as recomendadas.

Pacientes idosos e pediátricos podem estar particularmente em risco, e é aconselhável observação clínica monitorada. Avaliação periódica da função renal e eletrólitos séricos é aconselhável para pacientes que receberam terapia prolongada (acima de 7 a 10 dias) com GENTAMISAN ou que foram tratados com doses recomendadas de acordo com idade, peso, ou função renal estimada.

Neurotoxicidade - Foram relatados efeitos adversos sobre os ramos vestibular e auditivo do oitavo par craniano, principalmente em pacientes com alteração da função renal ou nos que fazem uso de altas doses e/ou que se submetem a tratamentos prolongados. Esses sintomas incluem tontura, vertigem, tinido, ataxia, sensação de ruído nos ouvidos e perda da audição. A perda da audição manifesta-se pela diminuição da audição aos sons e alta tonalidade, e podem ser irreversíveis. Como com outros aminoglicosídeos, as anormalidades vestibulares também podem ser irreversíveis. Outros fatores que podem aumentar o risco de ototoxicidade induzida por aminoglicosídeos incluem: desidratação, administração concomitante com ácido etacrínico ou furosemida, ou exposição prévia a outras drogas ototóxicas. Também foram relatados formigamento na pele, espasmos musculares, convulsões e uma síndrome similar à *miastenia gravis*.

Outras reações adversas possivelmente relacionadas à gentamicina incluem: depressão respiratória, letargia, confusão, depressão, distúrbios visuais, diminuição do apetite, perda de peso, hipotensão e hipertensão; erupções cutâneas, prurido, urticária, ardor generalizado, edema laríngeo, reações anafilatóides, febre, cefaléia; náusea, vômito, aumento da salivagem, estomatite; púrpura, pseudotumor cerebral, síndrome orgânica cerebral aguda, fibrose pulmonar, alopecia, dores articulares, hepatomegalia transitória e esplenomegalia. Muito raramente foi relatada anafilaxia.

Embora a tolerância local à GENTAMISAN Injetável geralmente seja excelente, foi relatada, ocasionalmente, dor no local de injeção.

Raramente, têm-se observado atrofia cutânea ou necrose - sugestivas de irritação local.

Alterações em testes laboratoriais:

As anormalidades nos exames laboratoriais, possivelmente relacionadas com a gentamicina, incluem: elevação das transaminases séricas [ALT (TGP), AST (TGO)] e aumento da desidrogenase láctica no soro (DHL) e da bilirrubina; diminuição do cálcio, magnésio, sódio e potássio séricos; anemia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitose transitória, eosinofilia; aumento ou diminuição do número de reticulócitos; e trombocitopenia. Embora as anormalidades nos exames clínicos laboratoriais possam ser achados isolados, elas podem se associar a sinais e sintomas clinicamente relacionados. Foram relatadas tardiamente atrofia subcutânea ou necrose gordurosa, sugerindo irritação local.

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

10. Superdose

Podem ocorrer as reações adversas descritas para a gentamicina (ver “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Em casos de superdose ou reações tóxicas, a hemodiálise pode ajudar a retirar a gentamicina do sangue. Com a diálise peritoneal, a proporção é consideravelmente menor à obtida por hemodiálise.

Em recém-nascidos deve-se considerar a possibilidade de realizar exsanguineotransfusão. Procedimentos desse tipo são de particular importância em pacientes com insuficiência renal.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0186.0002.0019

M.S. 1.0186.0002.0027

Farm. Resp.: Amanda Bermejo Oba CRF-SP nº 38.103

Registrado e fabricado por:

Santisa Laboratório Farmacêutico S/A

Rua: Monsenhor Claro, nº 6-90

CEP. 17015-130 – Bauru – SP

Telefone: (14) 2108-4900

CNPJ 04.099.395/0001-82

Indústria Brasileira.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SAC (14) 2108-4900

sac@santisa.com.br



Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/08/2014	gerado no momento do peticionamento	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão Inicial	VP VPS	Solução Injetável 10mg/mL e 40mg/mL

GENTAMISAN
(sulfato de gentamicina)

Santisa Laboratório Farmacêutico S/A

Solução Injetável – Adulto
80mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

GENTAMISAN Injetável

sulfato de gentamicina

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de

- 80 mg em embalagem com 100 ampolas com 2 mL.

USO INTRAMUSCULAR, INTRAVENOSO, SUBCONJUNTIVAL, SUBCAPSULAR (cápsula de Tenon), NEBULIZAÇÃO OU INSTILAÇÃO INTRATRAQUEAL DIRETA.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO.

COMPOSIÇÃO

GENTAMISAN Injetável 80 mg:

Cada mL contém 40 mg de gentamicina base.

Excipiente: metabissulfito de sódio, edetato de sódio, metilparabeno, propilparabeno, cloreto de sódio e água para injeção.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

GENTAMISAN Injetável é indicado para o tratamento de infecções causadas por cepas de bactérias sensíveis dos seguintes microrganismos: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus sp* (indol-positivo e indol-negativo), *Escherichia coli*, *Klebsiella-Enterobacter-Serratia sp.*, *Citrobacter sp.*, *Providencia sp.*, *Staphylococcus sp.* (coagulase-positivo e coagulase-negativo) e *Neisseria gonorrhoeae*.

Os estudos clínicos demonstraram a eficácia de GENTAMISAN Injetável em:

- septicemia, bacteremia (incluindo seps neonatal),
- infecções graves do Sistema Nervoso Central (SNC) (incluindo meningite),
- infecções nos rins e trato genitourinário (incluindo infecções pélvicas),
- infecções respiratórias,
- infecções gastrintestinais,
- infecções na pele, ossos ou tecidos moles (incluindo queimaduras e feridas infectadas),
- infecções intra-abdominais (incluindo peritonite),
- infecções oculares.

Em infecção por Gram-negativo presumida ou comprovada, GENTAMISAN Injetável pode ser considerado no tratamento inicial. Se houver suspeita de infecções por Gram-negativos, a decisão de continuar o tratamento com GENTAMISAN Injetável deve ser baseada nos resultados do teste de sensibilidade, na resposta clínica do paciente e, também, na tolerância ao medicamento.

Em infecções graves, quando os microrganismos são desconhecidos, deve-se administrar GENTAMISAN Injetável como terapia inicial em associação com penicilina ou cefalosporina antes de obter o resultado do teste de sensibilidade. Se houver suspeita da presença de microrganismos anaeróbicos, deve-se associar a GENTAMISAN Injetável um tratamento antimicrobiano adequado ou continuar o tratamento com outro antibiótico apropriado.

Devem-se realizar testes bacteriológicos para identificar o microrganismo causador e para determinar a sensibilidade à gentamicina.

A decisão de continuar o tratamento com GENTAMISAN Injetável deve ser baseada nos resultados dos testes de sensibilidade, resposta clínica do paciente e também na tolerância ao medicamento. Se os testes de suscetibilidade indicarem que o microrganismo causador é resistente à gentamicina e a resposta do paciente não for favorável, outro antibiótico apropriado deve ser indicado.

GENTAMISAN Injetável tem sido utilizada eficazmente no tratamento de infecções muito graves causadas por *P. aeruginosa*, em associação com carbenicilina ou ticarcilina. Também, tem-se mostrado eficaz quando usada em associação com um antibiótico do tipo penicilina, no tratamento da endocardite causada por *Streptococcus* do grupo D. No recém-nascido com seps presumida ou pneumonia estafilocócica, tem-se indicado o uso concomitante de GENTAMISAN Injetável com um antibiótico tipo penicilina.

GENTAMISAN Injetável tem-se mostrado eficaz no tratamento de infecção grave por *Staphylococcus*. Consequentemente, GENTAMISAN Injetável deve ser considerada quando penicilinas ou outros antibióticos com potencial menos tóxico forem contra indicadas e os testes de susceptibilidade bacteriana e a avaliação clínica indicarem seu uso. Pode ser também considerado nas infecções conjuntas causadas por cepas susceptíveis de *Staphylococcus* e aeróbios Gram-negativos.

No período pré-operatório, pode-se iniciar a administração de GENTAMISAN Injetável antes da cirurgia e continuar o uso no pós-operatório para o tratamento de infecções presumidas ou confirmadas devido a microrganismos sensíveis. Estes usos devem ser considerados particularmente na presença do fator de aumento de risco de infecção pós-operatória tais como cirurgia em órgãos infectados (colecistite, prostatite, trato genitourinário); na presença de líquidos corporais contaminados ou infectados ou corpos estranhos (colangite, colelitíase, infecção urinária, urolitíase, ferida penetrante); ruptura ou perfuração de cavidade dos órgãos; e provável contaminação bacteriana durante cirurgia. GENTAMISAN Injetável deve ser administrada concomitantemente com outro(s) antibiótico(s) apropriados contra o patógeno

provável.

A administração subconjuntival de gentamicina é recomendada para o tratamento da endoftalmite causada por cepas bacterianas sensíveis. É também utilizada como profilática em pacientes que irão submeter-se à cirurgia intraocular, principalmente se as culturas identificarem Gram-negativos.

GENTAMISAN Injetável pode, igualmente, ser administrado por injeção intratraqueal direta ou por nebulização, como coadjuvante da terapia sistêmica no tratamento de infecções pulmonares graves.

GENTAMISAN intratecal é indicado como coadjuvante da terapia sistêmica no tratamento de infecções do sistema nervoso central, tais como meningite e ventriculite causada por microrganismos Gram-negativos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os dados da ampla literatura disponível sobre o emprego terapêutico da GENTAMISAN Injetável contendo sulfato de gentamicina, mostram que esse aminoglicosídeo de uso consagrado apresenta índices de eficácia elevados nas diferentes indicações e usos terapêuticos, quando administrado por via intramuscular, intravenosa, subconjuntival, subcapsular (cápsula de Tenon), nebulização ou instilação intratraqueal direta. Assim, na literatura, estão documentados resultados favoráveis com o emprego da gentamicina no tratamento da septicemia, bacteremia (incluindo sepse neonatal), infecções graves do sistema nervoso (incluindo meningite), infecção nos rins e trato genitourinário (incluindo infecções pélvicas), infecções respiratórias, infecções gastrointestinais, infecções na pele, ossos ou tecidos moles (incluindo queimaduras e feridas infectadas), infecções intra-abdominais (incluindo peritonite) e infecções oculares.

Referências bibliográficas:

1. Barn, D., A., Klastersky, J.: Concentration of gentamicin in bronchial secretions of children with cystic fibrosis or tracheostomy. In J. Clin. Pharmacol Biopharm 12:336-341, 1975.
2. Boxerbaum, B. et al: Use of gentamicin in children with cystic fibrosis. J. Infect. Dis. 124, 293-295, Dec. 1971. (Supplement).
3. Burns, M.W.: Gentamicin in respiratory tract infections. 52-55, 1973.
4. Chang, M.J., et al.: Kanamycin and gentamicin treatment of neonatal sepsis. Pediatrics 56: 695-699, November, 1975.
5. Corbeel, L. et al.: Treatment of purulent meningitis in infants. Lancet 1:663, March 24, 1979.
6. Dachy, A. et al: La gentamicine en pediatrie. Proc. 12th Swiss Gentamicin Symp. Interlaken 80-82, 1972.
7. Dachy, A. et al: Les indications de la gentamicine en pediatrie hospitaliere. In Table Ronde Gentamicine Ars Medici 76-90, 1972.
8. Danish, M. A. et al: Aerosolized gentamicin in cystic fibrosis. Abstract submitted to the American Pediatric Society, Jan.1977.
9. Dichiro, G.: Cisternography: from early tribulations to a useful diagnostic procedure. J. Hopkins Med. J. 133:1-15, 1973;
10. Eeckels, R. et al.: Intraventricular and/or intralumbar treatment of purulent meningitis in infants. Acta Paediatr. Belg.33:243-251, 1980.
11. Fasano, V.A.: "Gentamicin in the treatment of infections complicating neurosurgery and neurotraumatology," Gentamicin: First International Symposium, Paris, January 1967, Essex Chemie AG, Lucerne, 1967, pp. 162-168.
12. Goitein, K., et al.: The intrathecal antibiotic route in meningitis. Harefuah 85:1 165-167, 202, August 15, 1973.
13. Hodges, G.R. and Watanabe, I.: Neurotoxicity of Intrathecal Gentamicin in the Rabbit, Veterans Administration Hospital, Kansas City, Missouri, U.S.A., 1978. D-11818.
14. Kaiser, A.B. and McGee, Z.A.: Aminoglycoside therapy of gram-negative bacillary meningitis. The New Eng. J. of Med. 293: 1215-1220, December, 1975.
15. Klastersky, J. et al: Endotracheally administered gentamicin for the prevention of infections of the respiratory tract in patients with tracheostomy. Chest 65: 650-654, 1974.
16. Klastersky, J. et al: Endotracheal gentamicin for the prevention of bronchial infections in patients with tracheotomy. Int Z Klin Pharmacol Ther Toxicol 7:279-86, 1973;
17. Klastersky, J. et al: Prevention of infections in tracheotomized patients with endotracheal gentamicin. Abs. Proc. 12th Interscience Conf. on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Atlantic City, N.J., September 26-29, 1972.
18. Klastersky, J. et al: Endotracheal gentamicin in bronchial infections in patients with tracheostomy. Chest 61: 117-120, 1972.
19. Lake, K.B., Van Dyke, J.J., Rumsteld, J.A.: Combined topical pulmonary and systemic gentamicin. Chest 68: 62-64, 1975.
20. Liggins, M.R.: Relearning to cope with meningitis. Patient Care 9:138-139, 142-43, 145, 147, 1512, April 15, 1975.
21. Mangi, R., et al: Intrathecal gentamicin in bacterial meningitis. Clin. Res. 22: 707A, December, 1974.
22. McCracken, G.H., et al.: Pharmacologic evaluation of gentamicin in new born infants. J. Infect. Dis. 124:214-223, 1971.
23. McCracken, G.H.: Pharmacological basis for antimicrobial therapy in newborn infants. Am. J. Dis. Child. 128:407-19, Sept., 1974.
24. McCracken, G.H., Jr., and Mize, Susan G.: A controlled study of intrathecal antibiotic therapy in gram-negative enteric meningitis of infancy. J. Ped. 89(1):66-72, July, 1976.
25. Melillo, G., Seccia, A.: Sull'uso topico della gentamicina in broncopneumologia. Gazz Med Italiana 133: 129-31, 1974.
26. Moellering, R.C., et al.: Relationship of intraventricular gentamicin levels to cure a meningitis. J. Pediatr. 81:534-37, Sept., 1972.
27. Nelson, J. And McCracken, G.H.: The current status of gentamicin for neonate and young infants. J. Infect. Dis. 124:13-14, July 1972.
28. Newman, R.L., et al.: Gentamicin in pediatrics I Report on intrathecal gentamicin. J. Infect. Dis. 124:S254-S256, Dec.,1971 (Suppl.).
29. Odio, W., Van Laer, E., Klastersky, J.: Concentrations of gentamicin in bronchial secretions after intramuscular and endotracheal administration. J. Clin. Pharmacol 15:518-524, 1975.

30. Rahal, J.J. Jr., et al.: Combined intrathecal and intra-muscular gentamicin for gram-negative meningitis. *New Eng. J. Med.* 290:1394-98, June 20, 1974.
31. Rahal, J.J. Jr.: Treatment of gram-negative bacillary meningitis in adults: *Ann. Intern. Med.* 77:295-302, August, 1972.
32. Ray, C.G.: Sepsis and meningitis in the newborn. *Northwest Med.* 71:686-88, September, 1972.
33. Regula, H. Et al.: Pharmakokinetische untersuchungen uber sputum-, serum und urinkonzentration von gentamycin nach aerosol-inhalation. *Int. z. Klin Pharmakol Ther Toxikol* 7:95-100, 1973.
34. Rubenfires, M. et al.: Gentamicin therapy of paracolobactrum epidural abscess and meningites. *Amer. J. Med. Sci.* 257:191-197 (Mar.) 1969.
35. Saad, A.F., et al.: Intracisternal and intrathecal injections of gentamicin in enterobacter meningites. *Arch. Intern. Med.* 134:738-40, October, 1974.
36. Salmon, J.H.: Ventriculitis complicationg meningitis. Abs. Paper Presented 5th Int. Cong. Neurological Surgery, Tokyo, October 7-13, 1973. *Excerpt Medica.* N° 293, pp. 211-12.
37. Seligman, S.: The rapid differential diagnossis of meningitis. *Med. Clin. North Am.* 57:1417-24, November 1973.
38. Sim, Bo Sung., et al.: Clinical use of gentamicin in neuro-surgery. Presented 1st Asian Symp. Gentamicin, New Delhi, December 10, 1973 and Bombay, December 12, 1973, pp. 40-41.
39. Truckenbrodt, H., Legler, F., Stephan, U.: Investigations on the absorption of gentamicin in children after administration as an aerosol. 13th Int. Kongress fuer Paediatric, Vienna., *Proc Klinische Pharmakologie von Gentamicin in der Paediatric* 19:55-63, 1971.
40. Vacek V., et al.: Penetration of antibiotics into the cerebrospinal fluid in inflammatory conditions. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 2:277-79, 1969.
41. Weiss, M.H. et al.: Antibiotic Neurotoxicity; Laboratory and Clinical study, *J. Neurosurg.*, 41:486, 1974.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

GENTAMISAN Injetável é uma solução aquosa estéril para administração parenteral, contendo antibiótico aminoglicosídeo gentamicina sob a forma de sulfato.

Testes in vitro demonstraram que a gentamicina é um antibiótico aminoglicosídeo bactericida que atua inibindo a síntese proteica bacteriana em microrganismos sensíveis. É ativa contra ampla variedade de bactéria patogênicas, Gram-negativas e Gram-positivas, incluindo: *Escherichia coli*, *Proteus sp.* (indol-positivo e indol-negativo), incluindo *Proteus mirabilis*, *P.morganii* e *P.vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, espécies do grupo *Klebsiella-Enterobacte-Serratia sp.*, *Citrobacter sp.*, *Providencia sp.* incluindo *Providencia rettgeri*, *Staphylococcus sp.* (coagulase-positivo e coagulase- negativo), *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella* e *Shigella*. A gentamicina pode ser ativa contra isolados clínicos de bactérias resistentes a outros aminoglicosídeos.

Estudos in vitro demonstraram que um aminoglicosídeo, combinado com um antibiótico que interfere na síntese da parede celular, pode agir sinergicamente contra algumas cepas estreptocócicas do grupo D. A associação de gentamicina e penicilina G resulta em um efeito bactericida sinérgico contra quase todas as cepas de *Streptococcus faecalis* e suas variedades (*S. faecalis var. liquefaciens*, *S. faecalis var. zymogenes*) *S. faecium* e *S. durans*. Também foi demonstrado in vitro maior efeito bactericida contra as cepas desses patógenos com a associação de gentamicina e ampicilina, carbenicilina, nafcilina e oxacilina.

O efeito combinado da gentamicina e carbenicilina é sinérgico para muitas cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. Foi demonstrado, também, o sinergismo in vitro contra outros microrganismos Gram-negativos com associações de gentamicina e cefalosporinas.

A gentamicina pode ser ativa contra cepas de bactérias resistentes a outros aminoglicosídeos. A resistência bacteriana à gentamicina desenvolve-se lentamente.

Teste de sensibilidade

De acordo com o método descrito, um disco de 10 mcg de gentamicina deve produzir uma zona de inibição de 13 mm ou mais, para indicar a sensibilidade dos microrganismos. Uma zona de 12 mm ou menos indica que o microrganismo infectante provavelmente seja resistente. Em certas condições, pode ser desejável fazer um teste de sensibilidade adicional pelo método de tubo ou diluição de Agar.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade ou reações tóxicas graves em tratamentos anteriores com gentamicina ou outros aminoglicosídeos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os pacientes tratados com aminoglicosídeos deverão estar sob observação clínica devido à possível toxicidade associada com o seu uso.

Pacientes adultos e pediátricos que devem receber tratamentos acima de 7-10 dias de GENTAMISAN Injetável para o tratamento de infecções graves, ou que forem tratados com doses maiores que a recomendada de acordo com a idade, peso, ou função renal estimada, devem ter avaliação de função renal e dos eletrólitos séricos antes do início do tratamento e periodicamente durante a terapia.

Como com outros aminoglicosídeos, GENTAMISAN Injetável é potencialmente nefrotóxico. O risco de nefrotoxicidade é maior em pacientes com a função renal comprometida e que recebem alta dose ou tratamento prolongado.

Adicionalmente, ototoxicidade, vestibular e auditiva, pode ocorrer em pacientes tratados com GENTAMISAN Injetável, primeiramente em pacientes com dano renal preexistente e em pacientes com a função renal normal, tratados com altas doses e/ou por períodos maiores do que recomendados.

Recomenda-se vigilância das funções renal e do oitavo par craniano durante o tratamento, principalmente em pacientes com insuficiência renal suspeita ou conhecida. Na urina, deve-se pesquisar se há diminuição da gravidade específica, aumento da excreção de proteína e presença de células ou cilindros. Os níveis séricos de nitrogênio e uréia (BUN), a creatinina sérica, ou a depuração de creatinina deverão ser determinados periodicamente. Quando possível audiogramas em série são recomendados, principalmente em pacientes de alto-risco. Os sinais de ototoxicidade (tontura, vertigens, ataxia, zumbidos, ruídos no ouvido e diminuição da audição), ou de nefrotoxicidade, requerem modificação de dose ou suspensão do antibiótico. Como com outros aminoglicosídeos, em raros casos, as alterações nas funções renal e do oitavo par craniano não se manifestam até o término do tratamento.

As concentrações séricas do aminoglicosídeos deverão ser monitoradas, quando possível, para assegurar níveis adequados e evitar níveis potencialmente tóxicos. Ajustar a dose a fim de evitar concentrações máximas acima de 12 mcg/mL e concentrações mínimas acima de 2 mcg/mL. Pico excessivo e/ou concentrações séricas de aminoglicosídeos podem aumentar o risco de toxicidade renal e do oitavo par craniano. Em pacientes com queimaduras extensas, a farmacocinética alterada pode resultar em diminuição das concentrações séricas dos aminoglicosídeos. Nesses pacientes tratados com gentamicina, deverão ser determinadas as concentrações séricas como base para o ajuste da dose.

Antibióticos aminoglicosídeos devem ser usados com precaução em pacientes que apresentam distúrbios neuromusculares, como miastenia gravis, parkinsonismo ou botulismo infantil, uma vez que, teoricamente, esses agentes podem agravar a debilidade muscular devido aos seus potentes efeitos do tipo curare sobre a junção neuromuscular.

Há relatos de casos de uma síndrome similar à Síndrome de Fanconi, com acidose metabólica e aminoacidúria, em alguns adultos e lactentes tratados com a gentamicina.

Alergia cruzada entre aminoglicosídeos foi demonstrada.

Os pacientes devem estar bem hidratados durante o tratamento.

Os antibióticos neurotóxicos e nefrotóxicos podem ser absorvidos em quantidades significativas de superfície do corpo após irrigação ou aplicação local. O efeito tóxico potencial de antibióticos administrados dessa maneira deve ser considerado.

O tratamento com a gentamicina pode resultar na proliferação de germes não sensíveis. Caso isto ocorra, iniciar o tratamento apropriado.

A quantidade de gentamicina administrada nas inalações pode variar de acordo com o tipo de equipamento utilizado e as condições sob as quais se opera. O emprego de um aminoglicosídeo por via inalatória e sistêmica, concomitantemente, pode resultar em concentrações séricas mais altas, especialmente quando se emprega a via intratraqueal direta.

GENTAMISAN Injetável contém bissulfito de sódio, composto que pode causar reações alérgicas, inclusive anafiláticas, que ameaçam a vida, ou crises de asma de menor gravidade em pacientes susceptíveis. A sensibilidade ao sulfito é observada mais frequentemente em pacientes asmáticos.

Síndrome de Stevens-Johnson e necrose epidérmica tóxica foram muito raramente relatadas com o uso de aminoglicosídeos, incluindo a gentamicina.

Uso na gravidez e lactação

Categoria D.

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

Os antibióticos aminoglicosídeos atravessam a barreira placentária e podem ocasionar dano fetal se administrados a mulheres grávidas. Há relatos de surdez total bilateral congênita irreversível em crianças cujas mães receberam aminoglicosídeos, incluindo gentamicina, durante a gravidez.

Se a gentamicina for usada durante a gravidez, ou se a paciente engravidar durante o tratamento com gentamicina, ela deve estar consciente do perigo para o feto.

Em mulheres que estão amamentando, a gentamicina é excretada no leite materno em mínimas quantidades. Ante a possibilidade de reações adversas graves em lactantes, associadas à administração de aminoglicosídeos, deve-se considerar a interrupção do aleitamento ou do tratamento, tendo em vista a importância do fármaco para o benefício da mãe.

Pacientes Geriátricos

Os pacientes idosos podem apresentar redução da função renal, que pode não ser evidente nos resultados dos exames de rotina, tais como níveis séricos de nitrogênio ou creatinina sérica. A determinação da depuração de creatinina pode ser mais útil. O monitoramento da função renal durante o tratamento com a gentamicina, assim como com outros aminoglicosídeos, é particularmente importante nesses pacientes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Como com outros aminoglicosídeos, o uso concomitante e/ou sequencial, tópico ou sistêmico de outros antibióticos potencialmente nefrotóxicos e/ou neurotóxicos deve ser evitado. O uso concomitante de GENTAMISAN Injetável com outras drogas que são possivelmente nefrotóxicas aumentam o risco de nefrotoxicidade. Essas drogas incluem aminoglicosídeos, vancomicina, polimixina B, colistina, organoplatínicos, alta dose de metotrexato, ifosfamida, pentamidina, foscarnet, algumas drogas antivirais (aciclovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir tenovir) anfotericina B, imunossupressores como ciclosporina, ou tacrolimo e produtos de contraste de iodo. Se a combinação a ser usada for necessária, a função renal deve ser rigorosamente monitorada por exames laboratoriais apropriados.

O uso concomitante de gentamicina com potentes diuréticos, como ácido etacrínico ou furosemida, deve ser evitado, já que esses por si só podem causar ototoxicidade. Além disso, quando administrados por via intravenosa, os diuréticos podem aumentar a toxicidade dos aminoglicosídeos, porque alteram sua concentração no soro e tecidos.

Foi relatado aumento de nefrotoxicidade após administração concomitante de antibióticos aminoglicosídeos e algumas cefalosporinas.

Foram relatados bloqueio neuromuscular e parada respiratória em gatos tratados com altas doses de gentamicina (40 mg). Os antibióticos neurotóxicos e nefrotóxicos podem ser absorvidos em quantidades significativas da superfície do corpo após irrigação ou aplicação local. O efeito tóxico potencial de antibióticos administrados neste uso deve ser considerado.

A possibilidade desse fenômeno ocorrer em humanos deve ser considerada se a gentamicina for administrada por qualquer via em pacientes recebendo bloqueadores neuromusculares, tais como succinilcolina, tubocurarina ou decametônio; anestésicos ou transfusões maciças de sangue anticoagulado por citrato. Se ocorrer o bloqueio neuromuscular, sais de cálcio pode reverter esse fenômeno.

A associação in vitro de aminoglicosídeos com antibióticos beta-lactâmicos (penicilinas ou cefalosporinas) pode resultar em uma inativação mútua significativa. Mesmo quando um aminoglicosídeo e uma penicilina são administrados separadamente por diferentes vias de administração, foi relatada redução na meia-vida plasmática ou dos níveis séricos do aminoglicosídeo em pacientes com disfunção renal e em alguns pacientes com a função renal normal. Foi relatada redução na meia-vida plasmática da gentamicina em pacientes com insuficiência renal grave que receberam carbenicilina concomitantemente com a gentamicina. Geralmente, tal inativação do aminoglicosídeo é clinicamente significativa somente em pacientes com a função renal seriamente prejudicada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente entre 15 e 30°C. Proteger da luz.

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Após aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente.

GENTAMISAN Injetável é um líquido límpido e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Administração intramuscular

Pacientes com função renal normal

Adultos: para pacientes com função renal normal e infecções graves, a dose indicada é de 3mg/kg/dia, divididas em três tomadas iguais a cada 8 horas ou em duas tomadas iguais a cada 12 horas ou em uma dose única diária. Uma administração simplificada para pacientes adultos com mais de 60 kg é a de 80 mg, 3 vezes por dia, ou 120 mg, a cada 12 horas. Para adultos pesando 60 kg ou menos, 60 mg, 3 vezes por dia. Para adultos muito pequenos ou muito grandes, a dose deve ser calculada em mg/kg de massa corpórea magra.

Em doenças com risco de vida, podem-se utilizar doses de até 5 mg/kg/dia, divididas em três tomadas iguais a cada 8 horas, ou quatro tomadas iguais a cada 6 horas. Essa dose deve ser reajustada para 3 mg/kg/dia tão logo a evolução clínica assim o indicar.

Para infecções sistêmicas ou urinárias de gravidade moderada, quando o agente é, provavelmente, muito sensível, pode-se considerar a dose de 2 mg/kg/dia dividida em duas tomadas iguais a cada 12 horas ou em uma dose única diária. Essa dose deve ser reajustada para 3 mg/kg/dia, caso não haja melhora rápida.

A gentamicina é altamente concentrada na urina e no tecido renal. Em pacientes com infecção urinária, crônica ou repetida, e sem evidência de insuficiência renal, GENTAMISAN Injetável poderá ser administrada intramuscularmente em doses de 160 mg uma vez por dia, durante 7-10 dias. Para adultos com peso abaixo de 50 kg, a dose diária deverá ser de 3,0 mg/kg de peso corporal.

Crianças: para crianças a dose recomendada é de 6 a 7,5 mg/kg/dia (2,0 a 2,5 mg/kg, administrados a cada 8 horas).

Pacientes com insuficiência renal

A dosagem deve ser ajustada em pacientes com insuficiência renal. Sempre que possível, devem-se determinar as concentrações séricas da gentamicina. Os esquemas posológicos não se constituem em recomendações rígidas, mas são fornecidos para auxiliar na estimativa da dose quando não é possível obter as concentrações séricas da gentamicina. Um método utilizado para o ajuste da dose consiste em aumentar o intervalo entre a administração das doses habituais. Uma vez que a concentração sérica de creatinina apresenta uma alta correlação com a meia-vida sérica da gentamicina, esse teste laboratorial poderá servir de parâmetro para o ajuste do intervalo entre as doses. O intervalo entre as doses (em horas) pode ser calculado multiplicando o nível da creatinina sérica (mg/100 mL) por 8 (Tabela I). Por exemplo, um paciente pesando 60 kg com um nível de creatinina sérica de 2 mg/100 mL deverá receber 60 mg (1 mg/kg) a cada 16 horas (2 mg/100 mL x 8).

TABELA I					
Orientação para ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal (intervalo de administração entre as doses habituais é prolongado)					
Peso corpóreo de adultos	Dose	Depuração de creatinina (mL/min)	Creatinina (mg/100 mL)	Nível sérico de nitrogênio e uréia (mg/100 mL)	Frequência de administração
Acima de 60 kg	80 mg (2 mL)	Acima de 70	< 1,4	< 18	A cada 8 horas
Acima de 60 kg	80 mg (2 mL)	35 – 70	1,4 – 1,9	18 – 29	A cada 12 horas
Acima de 60 kg	80 mg (2 mL)	24 – 34	2,0 – 2,8	30 – 39	A cada 18 horas
Acima de 60 kg	80 mg (2 mL)	16 – 23	2,9 – 3,7	40 – 49	A cada 24 horas
Acima de 60 kg	80 mg (2 mL)	10 – 15	3,8 – 5,3	50 – 74	A cada 36 horas
Acima de 60 kg	80 mg (2 mL)	5 – 9	5,4 – 7,2	75 – 100	A cada 48 horas
60 kg ou menos	60 mg (1,5 mL)	Conforme descrito acima			

Em pacientes com infecção sistêmica grave e insuficiência renal, é aconselhável a administração do antibiótico com mais frequência, mas em doses menores. Nesses indivíduos, devem-se determinar as concentrações séricas de gentamicina para se obter concentrações adequadas, mas não excessivas. Após a dose inicial usual, pode-se fazer um cálculo aproximado para se determinar a dose reduzida, que deverá ser administrada em intervalos de 8 horas, dividindo-se a dose normalmente recomendada pelo nível de creatinina no soro (Tabela II). Por exemplo, após a dose inicial deve-se calcular a próxima dose, dividindo-se a dose habitualmente recomendada pela creatinina sérica. Portanto, um paciente com 60 kg e creatinina sérica de 2,0 mg/100 mL deve receber 30 mg a cada 8 horas (60 mg dividido por 2). Deve-se notar que o status da função renal pode ser alterado durante o curso do processo infeccioso.

É importante reconhecer que, com a deterioração da função renal, pode-se necessitar de uma redução maior na dose do que o especificado nas orientações para pacientes com a função renal alterada estável.

TABELA II		
Orientação para ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal (redução da dose em intervalos de 8 horas após a dose inicial habitual)		
Creatinina sérica (mg/100 mL)	Depuração de creatinina (mL/min/1,73 m ²)	Porcentagem da dose habitual
≤ 1,0	≥ 100	100
1,1-1,3	70-100	80
1,4-1,6	55-70	65
1,7-1,9	45-55	55
2,0-2,2	40-45	50
2,3-2,5	35-40	40
2,6-3,0	30-35	35
3,1-3,5	25-30	30
3,6-4,0	20-25	25
4,1-5,1	15-20	20
5,2-6,6	10-15	15
6,7-8,0	< 10	10

Nos pacientes adultos com insuficiência renal submetidos à hemodiálise, a quantidade de gentamicina removida do sangue pode variar dependendo de diversos fatores, inclusive do método de diálise empregado. Uma hemodiálise de 6 horas pode reduzir as concentrações séricas de gentamicina em aproximadamente 50%. Uma sessão mais curta de diálise removerá menos droga. A dose recomendada ao final de cada período de diálise é de 1 a 1,7 mg/kg, dependendo da gravidade da infecção. Em crianças, pode-se administrar uma dose de 2 a 2,5 mg/kg. A eliminação de antibióticos aminoglicosídeos pode, também, se realizar através de diálise peritoneal, mas em menor proporção do que por hemodiálise.

Uma variedade de métodos está disponível para medir a concentração da gentamicina nos fluidos corporais; estes incluem técnicas microbiológicas, enzimáticas, cromatografia líquida e radioimunoensaio.

Administração intravenosa

A administração intravenosa será recomendada na septicemia e choque. Pode, também, ser a via de administração preferida para alguns pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, distúrbios hematológicos, queimaduras graves ou para os pacientes com massa muscular reduzida.

Para a administração intravenosa em adultos, uma dose única de GENTAMISAN Injetável pode ser diluída em 50 a 200 mL de solução salina isotônica estéril ou em solução estéril de dextrose em água a 5%; em lactentes e crianças, o volume de diluente pode ser menor. A solução pode ser infundida por um período de meia hora a duas horas.

Em certas circunstâncias, a dose única de GENTAMISAN Injetável pode ser administrada diretamente na veia ou na borracha do equipo, lentamente, por um período de 2 a 3 minutos.

Administração subconjuntival e subcapsular (cápsula de Tenon)

Clinicamente, GENTAMISAN Injetável pode ser utilizada por via subconjuntival com segurança nas infecções bacterianas oculares profundas e graves causadas por microorganismos sensíveis. Também, pode ser usada eficazmente em associação com penicilina antes e depois de cirurgias oculares, sempre que houver presença ou suspeita de infecção bacteriana.

Tais administrações devem ser feitas exclusivamente por profissionais treinados. A dose usual de gentamicina varia de 10 a 20 mg, dependendo da gravidade do caso. GENTAMISAN Injetável 40 mg/mL, ou mais, deve ser usada devido ao volume necessário para administrar essas doses. A dose apropriada é aplicada com uma seringa tuberculínica (de 1 mL) e agulha de calibre 27-30, em condições assépticas, por via subconjuntival ou dentro da cápsula de Tenon, após a instilação de um anestésico tópico. A dose pode ser repetida 24 horas depois, se necessário.

Terapia inalatória

A terapia inalatória é adjuvante da sistêmica nas infecções pulmonares graves por nebulização ou instilação intratraqueal. A dose habitual é de 20 a 40 mg a cada 8 a 12 horas, diluída em solução salina fisiológica para um volume aproximado de 2 mL.

Regime de dose específica (adultos)

Uretrite gonocócica masculina e feminina

Foi comprovado que GENTAMISAN Injetável em dose única intramuscular de 240 a 280 mg foi eficaz no tratamento da uretrite gonocócica (incluindo infecções por cepas resistentes à penicilina e a outros antibióticos) masculina e infecções gonocócicas envolvendo o trato genital inferior feminino. Se GENTAMISAN Injetável (40 mg/mL) for usada, recomenda-se que a metade da dose seja injetada em cada nádega. Para maior conveniência posológica, está disponível uma apresentação de GARAMICINA Injetável com 2 mL contendo 280 mg do antibiótico. A administração deve ser em região glútea profunda.

Infecções urinárias

Os pacientes com infecções urinárias, especialmente crônicas e repetidas e sem evidência de insuficiência renal, podem ser tratados com uma dose única diária de 160 mg de gentamicina administrada por via intramuscular durante 7 a 10 dias. Para essa indicação, há uma apresentação disponível de 1 ampola de 2 mL contendo 160 mg. Para adultos que pesam menos de 50 kg, a dose única diária é de 3,0 mg/kg de peso corporal.

Terapia concomitante - Em combinação com outros antibióticos, a dose de GENTAMISAN Injetável não deverá ser reduzida.

Modo de usar

GENTAMISAN Injetável pode ser aplicada por via intramuscular, intravenosa, subconjuntival ou subcapsular (cápsula de Tenon), nebulização ou instilação intratraqueal direta. A dose recomendada para via intravenosa e intramuscular é idêntica.

Antes do tratamento, deve-se determinar o peso corporal do paciente para calcular a dose correta. A dose do aminoglicosídeo em pacientes obesos deverá se basear na massa corporal magra estimada.

GENTAMISAN Injetável não deve ser misturada com outros medicamentos. Aplique-a em separado, de acordo com a via de administração e o esquema posológico recomendados.

Devem-se medir as concentrações séricas máximas e residuais de gentamicina a fim de não ultrapassar as concentrações adequadas. Com 2 a 3 doses diárias intravenosas ou intramusculares de GENTAMISAN Injetável, a concentração máxima medida 30 minutos a uma hora após a administração situa-se na faixa de 4 a 6 mcg/mL. Com a administração de uma dose única diária podem ocorrer, transitoriamente, concentrações máximas altas. Com qualquer esquema, a dosagem deve ser ajustada para se evitar concentrações acima de 12 mcg/mL por períodos prolongados. Também, devem-se evitar níveis séricos residuais acima de 2 mcg/mL, imediatamente antes da próxima dose. A determinação de uma concentração sérica adequada num paciente deve levar em conta a sensibilidade do agente causal, gravidade da infecção e o estado imunológico do paciente.

Normalmente, a duração do tratamento para todos os pacientes é de 7 a 10 dias. Em infecções complicadas, recomenda-se tratamento mais prolongado. Nesses casos, recomenda-se avaliar regularmente as funções renal, auditiva e vestibular, uma vez que é mais provável a ocorrência de toxicidade com tratamentos acima de 10 dias. As doses devem ser reduzidas quando clinicamente indicado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nefrotoxicidade - Os efeitos nefrotóxicos, como demonstrado pela presença de cilindros, células ou proteínas na urina ou pelo levantamento de BUN, NPN, creatinina sérica e oligúria, têm sido relatados. Estes efeitos ocorrem mais frequentemente em pacientes com antecedentes de insuficiência renal e nos tratados durante longos períodos ou com doses mais altas que as recomendadas.

Pacientes idosos e pediátricos podem estar particularmente em risco, e é aconselhável observação clínica monitorada. Avaliação periódica da função renal e eletrólitos séricos é aconselhável para pacientes que receberam terapia prolongada (acima de 7 a 10 dias) com GENTAMISAN ou que foram tratados com doses acima da dose recomendada de acordo com idade, peso, ou função renal estimada.

Neurotoxicidade – Foram relatados efeitos adversos sobre os ramos vestibular e auditivo do oitavo par craniano, principalmente em pacientes com alteração da função renal ou nos que fazem uso de altas doses e/ou que se submetem a tratamentos prolongados. Esses sintomas incluem tontura, vertigem, tinido, ataxia, sensação de ruído nos ouvidos e perda de audição. A perda de audição manifesta-se inicialmente pela diminuição da audição aos sons de alta tonalidade, e podem ser irreversíveis. Como com outros aminoglicosídeos, as anormalidades vestibulares também podem ser irreversíveis. Outros fatores que podem aumentar o risco de ototoxicidade induzida por aminoglicosídeos

incluem: desidratação, administração concomitante com ácido etacrínico ou furosemida, ou exposição prévia a outras drogas ototóxicas. Também foram relatados formigamento na pele, espasmos musculares, convulsões e uma síndrome similar à *miastenia gravis*.

Outras reações adversas possivelmente relacionadas à gentamicina incluem: depressão respiratória, letargia, confusão, depressão, distúrbios visuais, diminuição do apetite, perda de peso, hipotensão e hipertensão; erupções cutâneas, prurido, urticária, ardor generalizado, edema laríngeo, reações anafilactoides, febre, cefaleia; náusea, vômito, aumento da salivação, estomatite; púrpura, pseudotumor cerebral, síndrome orgânica cerebral aguda, fibrose pulmonar, alopecia, dores articulares, hepatomegalia transitória e esplenomegalia. Muito raramente foi relatada anafilaxia.

Embora a tolerância local à GENTAMISAN Injetável geralmente seja excelente, foi relatada, ocasionalmente, dor no local da injeção.

Raramente, têm-se observado atrofia cutânea ou necrose - sugestivas de irritação local.

Alterações em testes laboratoriais

As anormalidades nos exames laboratoriais, possivelmente relacionadas com a gentamicina, incluem: elevação das transaminases séricas [ALT (TGP), AST (TGO)] e aumento da desidrogenase láctica no soro (DHL) e da bilirrubina; diminuição do cálcio, magnésio, sódio e potássio séricos; anemia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitose transitória, eosinofilia; aumento ou diminuição do número de reticulócitos; e trombocitopenia. Embora as anormalidades nos exames clínicos laboratoriais possam ser achados isolados, elas podem se associar a sinais e sintomas clinicamente relacionados. Foram relatadas tardiamente atrofia subcutânea ou necrose gordurosa, sugerindo irritação local.

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

10. SUPERDOSE

Podem ocorrer as reações adversas descritas para a gentamicina (ver “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Em casos de superdose ou reações tóxicas, a hemodiálise pode ajudar a retirar a gentamicina do sangue. Com a diálise peritoneal, a proporção é consideravelmente menor à obtida por hemodiálise.

Em recém-nascidos deve-se considerar a possibilidade de realizar exsanguineotransfusão. Procedimentos desse tipo são de particular importância em pacientes com insuficiência renal.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0186.0002.0035

Farm. Resp.: Amanda Bermejo Oba CRF-SP nº 38.103

Registrado e fabricado por:

Santisa Laboratório Farmacêutico S/A

Rua: Monsenhor Claro, nº 6-90

CEP. 17015-130 – Bauru – SP

Telefone: (14) 2108-4900

CNPJ 04.099.395/0001-82

Indústria Brasileira.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SAC (14) 2108-4900

sac@santisa.com.br



Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/08/2014	gerado no momento do peticionamento	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão Inicial	VP VPS	Solução Injetável 80mg/2mL