

GARAMICINA®
(sulfato de gentamicina)

Hypermarcas S.A.

Creme

1 mg/g

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**GARAMICINA® Creme**

sulfato de gentamicina

APRESENTAÇÕES

Creme a

- 0,1% em embalagem com 1 bisnaga com 30 g de creme.

USO DERMATOLÓGICO**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO****COMPOSIÇÃO**

GARAMICINA Creme a 0,1%:

Cada grama contém 1 mg de gentamicina base.

Excipientes: clorocresol, éter cetílico polioxietíleno, álcool cetoestearílico, óleo mineral, petrolato branco, petrolato líquido e fosfato de sódio monobásico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

GARAMICINA Creme é indicada no tratamento tópico de infecções cutâneas primárias e secundárias, causadas por bactérias sensíveis à gentamicina.

Infecções cutâneas primárias: impetigo contagioso, foliculite superficial, ectima, furunculose, sicose da barba e pioderma gangrenoso.**Infecções cutâneas secundárias:** dermatite eczematoide infecciosa, acne e psoríase pustular, dermatite seborreica infectada, dermatite de contato infectada (incluindo veneno de hera), escoriações infectadas e superinfecções bacterianas em infecções fúngicas e virais.

GARAMICINA Creme é indicada também no tratamento de cistos cutâneos infectados e certos abscessos cutâneos, quando precedidos de incisão e drenagem, para promover contato adequado entre o antibiótico e a bactéria infectante. Foram obtidos bons resultados no tratamento de escaras de decúbito e outras úlceras cutâneas infectadas, queimaduras superficiais infectadas, paroníquia, picadas e mordeduras infectadas, incisões e feridas de pequenas cirurgias.

A GARAMICINA Creme pode ser utilizada por pacientes alérgicos à neomicina, embora se recomende a observação regular desses pacientes, quando tratados com qualquer antibiótico de uso na pele. GARAMICINA Creme é indicada para lesões úmidas de infecções primárias e lesões gordurosas com infecções secundárias, tais como a acne pustular ou a dermatite seborreica infectada. GARAMICINA Creme ajuda a reter a umidade e é especialmente útil em infecções bacterianas na pele com eczemas ou psoríase. GARAMICINA Creme tem sido utilizada com sucesso em crianças com mais de 1 ano, assim como em adultos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O uso de GARAMICINA está embasado em estudos realizados e literaturas publicadas.

Referências Bibliográficas:

1. Behl, P.N. and Bhatia, R.K., Gentamicin – A New Topical Antibiotic, Indian J. Dermatol. 15:17-20, 1969.
2. Bodian, E., Gentamicin Sulfate: A New, Potent Topical Antibiotic, Curr. Ther. Res. 8:575-580, 1966.
3. Fattah, A.A. et al, Treatment of Pyogenic Skin Infections with Topical Gentamicin, Chemotherapy 13:81-89, 1968.
4. Gould, A., Gentamicin Sulfate, A New Topical Antibiotic for Pyodermas, Cutis 2:104-107, 1966.
5. Helfand, A. et al., Gentamicin Sulfate for Infected Lesions of the Foot, J. Am. Pod Assoc. 58:295-297, 1968.
6. Holder, F.A. et al., Eighteen Months of Routine Topical Antimicrobial Susceptibility Testing of Isolate from Burn Patients: Results and Conclusions, J. Antimicrobial Chemotherapy 5:455-463, 1979.
7. Hough, C. et al., Treatment of Pyodema with Gentamicin Sulfate: Survey of Clinical Experience, Clin. Med. 73:55-58, 1966.
8. Liberi, E. and Sittner, M., A Topical Antibiotic for Industrial Infected Wounds, J. Med. Soc. New Jersey 66:269-270, 1969.
9. McMillan, B., Gentamicin in the Management of Thermal Injuries, J. Inf. Dis. 119:492-503, 1969.
10. Nierman, M., Treatment of Pyogenic Skin Infections with Topical Gentamicin, III. Med. J. 126:672-675, 1964.
11. Olansky, S., Topical Therapy of Pyodermas Due to Resistant Bacterial Strains, Cutis 2:674-676, 1966.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A gentamicina é um antibiótico de amplo espectro que proporciona tratamento tópico altamente eficaz em infecções cutâneas primárias e secundárias da pele.

As bactérias sensíveis incluem algumas cepas *Staphylococcus aureus* (coagulase-positivo, coagulase-negativo e certas cepas produtoras de penicilinase) e as bactérias Gram-negativas: *Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* e *Klebsiella pneumoniae*.

Foi demonstrado que a atividade antibacteriana in vitro da gentamicina é bactericida para uma grande variedade de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Nas concentrações de 4 mcg/mL ou menos, a gentamicina inibiu 95% da cepas de *Staphylococcus aureus* e 70-90% das cepas de *Escherichia coli* e *Aerobacter aerogenes*.

Estudos toxicológicos em animais e humanos revelaram que não há evidência de irritação da pele após a aplicação local de gentamicina duas vezes ao dia durante 3 dias, em concentrações muito mais elevadas que as formuladas para uso terapêutico.

Resultados de um teste cutâneo oclusivo realizado em 100 pacientes mostraram que a gentamicina não é um irritante primário; além disso, a gentamicina possui um baixo índice de sensibilização cutânea.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Este medicamento é contra-indicado para uso por pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula do produto.

Este medicamento é contra-indicado para menores de 1 ano de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso de antibióticos tópicos pode, ocasionalmente, permitir o crescimento de microorganismos resistentes, como os fungos. Se isso ocorrer, ou em caso de irritação, sensibilização ou superinfecção, o tratamento com gentamicina deve ser descontinuado e instituída terapia adequada.

A absorção sistêmica da gentamicina aplicada topicalmente pode ser aumentada se áreas corporais extensas estiverem sendo tratadas, especialmente durante períodos de tempo prolongados ou na presença de ruptura da derme. Nesses casos, poderão ocorrer efeitos indesejáveis característicos do uso sistêmico de gentamicina. Portanto, recomenda-se cuidados especiais quando o produto for usado nessas condições, principalmente em lactentes e crianças.

GARAMICINA Creme não é indicada para uso oftalmico.

O agente bactericida de GARAMICINA Creme não é eficaz em infecções cutâneas causadas por fungos ou vírus.

Uso durante a gravidez e a lactação

Categoria C.

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

Uma vez que a segurança do uso de GARAMICINA Creme em mulheres grávidas não está estabelecida, não deve ser utilizada em pacientes grávidas em grandes quantidades ou por períodos prolongados.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

GARAMICINA Creme tem sido usada com êxito em crianças de idade superior a 1 ano, assim como em adultos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há informações disponíveis referentes às interações medicamentosas de GARAMICINA Creme.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura entre 2 e 30°C. Proteger da luz.

O prazo de validade do medicamento é de 36 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.

Aspecto físico

GARAMICINA Creme apresenta cor branca, é macio e homogêneo.

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

Aplicar de 3 a 4 vezes ao dia, até obter resultados favoráveis.

No caso de esquecimento de alguma dose, oriente seu paciente a aplicar o medicamento assim que possível e a manter o mesmo horário da aplicação até o término do tratamento.

Modo de usar

Uma fina película de GARAMICINA Creme deve ser aplicada de modo a cobrir completamente a área afetada. A área tratada pode ser coberta com uma gaze, se desejado. No impetigo contagioso, as crostas devem ser removidas antes da aplicação de GARAMICINA Creme, a fim de permitir maior contato entre o antibiótico e a infecção. Deve-se evitar maior contaminação da pele

infectada. Escaras de decúbito infectadas respondem bem ao tratamento com GARAMICINA Creme sob tamponamento gelatinoso. O uso concomitante de corticosteroide tópico na pele em torno da úlcera ajuda a controlar o processo inflamatório.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O tratamento com gentamicina tem ocasionado, eventualmente, irritação transitória (eritema e prurido), que geralmente não requer interrupção do tratamento.

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

Não se espera que uma única superdose de gentamicina produza sintomas.

O uso excessivamente prolongado de gentamicina tópica pode produzir lesões por proliferação de fungos ou bactérias não-sensíveis.

Tratamento - Quando ocorrer proliferação de fungos ou bactérias não-sensíveis, deverá ser administrado tratamento apropriado com antifúngico ou antibiótico.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.7287.0526

Farm. Resp.: Alexandre de Abreu Villar - CRF-RJ nº 7.472

Registrado por: Hypermarcas S.A.

Rua Nova Cidade, 404

Vila Olímpia - 04547-071 - São Paulo/SP

CNPJ 02.932.074/0001-91 - Indústria Brasileira

Fabricado por: Hypermarcas S.A. - Rio de Janeiro/ RJ

Comercializado por: Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda. - São Paulo/SP

Venda sob prescrição médica.

Central de Relacionamento

0800-0122232

[®] = Marca registrada.

GARAMICINA_CREM_BU01_CCDS_V2_121404_VPS

Logo Material Reciclável

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
27/06/2014		10458 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação à Resolução RDC 47/2009	VPS	Creme 1 mg/g

GARAMICINA®
(sulfato de gentamicina)

Hypermarcas S.A.

Solução Injetável - Adulto
60 mg, 80 mg, 120 mg, 160 mg, 280 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**GARAMICINA® Injetável**

sulfato de gentamicina

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de

- 60 mg em embalagem com 2 ampolas com 1,5 mL.
- 80 mg em embalagem com 2 ampolas com 2 mL.
- 120 mg em embalagem com 2 ampolas com 1,5 mL.
- 160 mg em embalagem com 1 ampola com 2 mL.
- 280 mg em embalagem com 1 ampola com 2 mL.

USO INTRAMUSCULAR, INTRAVENOSO, SUBCONJUNTIVAL, SUBCAPSULAR (cápsula de Tenon), NEBULIZAÇÃO OU INSTILAÇÃO INTRATRAQUEAL DIRETA.**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

GARAMICINA Injetável 60 mg:

Cada mL contém 40 mg de gentamicina base.

GARAMICINA Injetável 80 mg:

Cada mL contém 40 mg de gentamicina base.

GARAMICINA Injetável 120 mg:

Cada mL contém 80 mg de gentamicina base.

GARAMICINA Injetável 160 mg:

Cada mL contém 80 mg de gentamicina base.

GARAMICINA Injetável 280 mg:

Cada mL contém 140 mg de gentamicina base.

Excipientes: metilparabeno, propilparabeno, metabissulfito de sódio, edetato dissódico, água para injeção.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

GARAMICINA Injetável é indicada para o tratamento de infecções causadas por cepas de bactérias sensíveis dos seguintes microorganismos: *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 GARAMICINA Injetável em:

- septicemia, bacteremia (incluindo sepsis neonatal),
- infecções graves do Sistema Nervoso Central (SNC) (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),
- infecções oculares.

Em infecção por Gram-negativo presumida ou comprovada, GARAMICINA Injetável pode ser considerada no tratamento inicial. Se houver suspeita de infecções por Gram-negativos, a decisão de continuar o tratamento com GARAMICINA 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 microorganismos são desconhecidos, deve-se administrar GARAMICINA 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 microorganismos anaeróbicos, deve-se associar à GARAMICINA Injetável um tratamento antimicrobiano adequado ou continuar o tratamento com outro antibiótico apropriado.

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

A decisão de continuar o tratamento com GARAMICINA 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 microorganismo causador é resistente à gentamicina e a resposta do paciente não for favorável, outro antibiótico apropriado deve ser indicado.

GARAMICINA 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 sepse presumida ou pneumonia estafilocócica, tem-se indicado o uso concomitante de GARAMICINA Injetável com um antibiótico do tipo penicilina. GARAMICINA Injetável tem-se mostrado eficaz no tratamento de infecção grave por *Staphylococcus*. Consequentemente, GARAMICINA Injetável deve ser considerada quando penicilinas ou outros antibióticos com potencial menos tóxico forem contraindicadas 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 GARAMICINA Injetável antes da cirurgia e continuar o uso no pós-operatório para o tratamento de infecções presumidas ou confirmadas devido a microorganismos 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 da cavidade dos órgãos; e provável contaminação bacteriana durante a cirurgia. GARAMICINA 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.

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

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os dados da ampla literatura disponível sobre o emprego terapêutico da GARAMICINA 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 de septicemia, bactеремia (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 pédiatrie. Proc. 12th Swiss Gentamicin Symp. Interlaken 80-82, 1972.
7. Dachy, A. et al: Les indications de la gentamicine en pédiatrie hospitalière. 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. an 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, JA.: 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 unterschungen über 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 meningitis. *Amer. J. Med. Sci.* 257:191-197 (Mar.) 1969.
35. Saad, A.F., et al.: Intracisternal and intrathecal injections of gentamicin in enterobacter meningitis. *Arch. Intern. Med.* 134:738-40, October, 1974.
36. Salmon, J.H.: Ventriculitis complication 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 Paediatrie, Vienna., Proc Klinische Pharmakologie von Gentamicin in der Paediatrie* 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

GARAMICINA 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 microorganismos sensíveis. É ativa contra ampla variedade de bactérias 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-Enterobacter-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 microorganismos 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 microorganismo. Uma zona de 12 mm ou menos indica que o organismo infectante provavelmente seja resistente. Em certas condições, pode ser desejável fazer um teste de sensibilidade adicional pelo método do tubo ou diluição de Agar.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

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

Advertências

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

Pacientes adultos e pediátricos que devam receber tratamentos acima de 7 – 10 dias de GARAMICINA 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 da função renal e dos eletrólitos séricos antes do início do tratamento e periodicamente durante a terapia.

Como com outros aminoglicosídeos, GARAMICINA 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 GARAMICINA 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 os 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 de 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 curarre 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 da 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.

GARAMICINA 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 suscetíveis. A sensibilidade ao sulfito é observada mais freqüentemente 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 lactentes, 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 GARAMICINA Injetável com outras drogas que são possivelmente nefrotóxicas, aumenta 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 podem 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 entre 2 e 25°C. Proteger da luz.

O prazo de validade do medicamento é de 36 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Após aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente.

GARAMICINA Injetável é um líquido incolor a levemente amarelado.

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 a função renal normal

Adultos: para pacientes com função renal normal e infecções graves, a dose indicada é de 3 mg/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, GARAMICINA 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 GARAMICINA 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 GARAMICINA 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, GARAMICINA 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. GARAMICINA 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 GARAMICINA 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 GARAMICINA 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 GARAMICINA Injetável não deverá ser reduzida.

Modo de usar

GARAMICINA 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.

GARAMICINA 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 GARAMICINA 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 GARAMICINA 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, tinnido, 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 GARAMICINA 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 lática 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 tardivamente 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

MS 1.7287.0526

Farm. Resp.: Alexandre de Abreu Villar – CRF-RJ nº 7.472

Registrado por: Hypermarcas S.A.

Rua Nova Cidade, 404

Vila Olímpia – 04547-071 - São Paulo/SP

CNPJ 02.932.074/0001-91 - Indústria Brasileira

Fabricado por: Hypermarcas S.A. - Rio de Janeiro/ RJ

Comercializado por: Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda. - São Paulo/SP

Venda sob prescrição médica.

Central de Relacionamento
0800-0122232

[®] = Marca registrada.

GARAMICINA_INJ-AD_BU01_CCDS-V2-022805_PB-011705_VPS

Logo Material Reciclável

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
27/06/2014		10458 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação à Resolução RDC 47/2009	VPS	Solução Injetável (Adulto) 60mg, 80mg, 120mg, 160mg, 280mg

GARAMICINA®
(sulfato de gentamicina)

Hypermarcas S.A.

Solução Injetável - Pediátrico
20 mg, 40 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

GARAMICINA® Injetável Pediátrica

sulfato de gentamicina

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de

- 20 mg em embalagem com 2 ampolas com 1 mL.

- 40 mg em embalagem com 2 ampolas com 1 mL.

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

GARAMICINA Injetável 20 mg:

Cada mL contém 20 mg de gentamicina base.

GARAMICINA Injetável 40 mg:

Cada mL contém 40 mg de gentamicina base.

Excipientes: metilparabeno, propilparabeno, metabissulfito de sódio, edetato dissódico, água para injeção.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

GARAMICINA Injetável é indicada para o tratamento de infecções causadas por cepas de bactérias sensíveis dos seguintes microorganismos: *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 GARAMICINA Injetável em:

- septicemia, bacteremia (incluindo sepsis neonatal),
- infecções graves do Sistema Nervoso Central (SNC) (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),
- infecções oculares.

Em infecção por gram-negativo presumida ou comprovada, GARAMICINA Injetável pode ser considerada no tratamento inicial. Se houver suspeita de infecções por gram-negativos, a decisão de continuar o tratamento com GARAMICINA 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 microorganismos são desconhecidos, deve-se administrar GARAMICINA 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 microorganismos anaeróbicos, deve-se associar à GARAMICINA Injetável um tratamento antimicrobiano adequado ou continuar o tratamento com outro antibiótico apropriado.

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

A decisão de continuar o tratamento com GARAMICINA 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 microorganismo causador é resistente à gentamicina e a resposta do paciente não for favorável, outro antibiótico apropriado deve ser indicado.

GARAMICINA Injetável tem sido utilizada eficazmente no tratamento de infecções muito graves causadas por *P. aeruginosa*, em associação com carbencilina 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 sepsis presumida ou pneumonia estafilocócica, tem-se indicado o uso concomitante de GARAMICINA Injetável com um antibiótico do tipo penicilina.

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

No período pré-operatório, pode-se iniciar a administração de GARAMICINA Injetável antes da cirurgia e continuar o uso no pós-operatório para o tratamento de infecções presumidas ou confirmadas devido a microorganismos 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 (colecitite, prostatite, trato genitourinário); na presença de líquidos corporais contaminados ou infectados ou corpos

estranhos (colangite, colelitíase, infecção urinária, urolitíase, ferida penetrante); ruptura ou perfuração da cavidade dos órgãos; e provável contaminação bacteriana durante a cirurgia. GARAMICINA 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.

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

GARAMICINA intratecal é indicada como coadjuvante da terapia sistêmica no tratamento de infecções do sistema nervoso central, tais como meningite e ventriculite causada por microorganismos gram-negativos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os dados da ampla literatura disponível sobre o emprego terapêutico da GARAMICINA 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 de septicemia, bactеремia (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 pédiatrie. Proc. 12th Swiss Gentamicin Symp. Interlaken 80-82, 1972.
7. Dachy, A. et al: Les indications de la gentamicine en pédiatrie hospitalière. 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. an 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 Pharmakol 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, JA.: 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 unterschungen über 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 meningitis. *Amer. J. Med. Sci.* 257:191-197 (Mar.) 1969.
35. Saad, A.F., et al.: Intracisternal and intrathecal injections of gentamicin in enterobacter meningitis. *Arch. Intern. Med.* 134:738-40, October, 1974.
36. Salmon, J.H.: Ventriculitis complication 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 Paediatricie*, 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

GARAMICINA 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 microorganismos sensíveis. É ativa contra ampla variedade de bactérias 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-Enterobacter-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 microorganismos 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 microorganismo. Uma zona de 12 mm ou menos indica que o organismo infectante provavelmente seja resistente. Em certas condições, pode ser desejável fazer um teste de sensibilidade adicional pelo método do tubo ou diluição de Agar.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

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 GARAMICINA 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, GARAMICINA 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 GARAMICINA Injetável, principalmente 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 os 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 de 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 da 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.

GARAMICINA 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 suscetíveis. A sensibilidade ao sulfito é observada mais freqüentemente 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 aminoglicosídicos atravessam a placenta e podem prejudicar o feto quando administrados 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 lactentes, 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 GARAMICINA Injetável com outras drogas que são possivelmente nefrotóxicas, aumenta o risco de nefrotoxicidade. Essas drogas incluem aminoglicosídeos, vancomicina, polimixina B, colistina, organoplatinicos, 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 podem 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 a GARAMICINA Injetável em locais com temperatura entre 2 e 25°C. Proteger da luz.

O prazo de validade do medicamento é de 36 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Após aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente.

GARAMICINA Injetável é um líquido incolor a levemente amarelado.

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 a função renal normal

Prematuros ou recém-nascidos a termo, com uma semana de vida ou menos: 5 a 6 mg/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, GARAMICINA Injetável 40 mg/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 um 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/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

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 GARAMICINA Injetável pode ser diluída em 50 a 200 mL de solução salina isotônica estéril ou em solução estéril de dextrose em água 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 GARAMICINA Injetável pode ser administrada diretamente na veia ou no equipo, lentamente, por um período de 2 a 3 minutos.

Administração subconjuntival e subcapsular (cápsula de Tenon)

Clinicamente, GARAMICINA 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 varia de 10 a 20 mg, dependendo da gravidade do caso. GARAMICINA Injetável 40 mg/mL deve ser usada devido ao volume necessário para a administração destas doses. A dose apropriada deve ser administrada 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 GARAMICINA Injetável não deverá ser reduzida quando administrada concomitantemente com outros antibióticos.

Modo de usar

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

GARAMICINA 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 GARAMICINA 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 GARAMICINA 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, tinnitus, 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 GARAMICINA 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 lática 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 tardivamente 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

MS 1.7287.0526

Farm. Resp.: Alexandre de Abreu Villar – CRF-RJ n° 7.472

Registrado por: Hypermarcas S.A.

Rua Nova Cidade, 404

Vila Olímpia – 04547-071 - São Paulo/SP

CNPJ 02.932.074/0001-91 - Indústria Brasileira

Fabricado por: Hypermarcas S.A. - Rio de Janeiro/ RJ

Comercializado por: Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda. - São Paulo/SP

Venda sob prescrição médica.

Central de Relacionamento

0800-0122232

[®] = Marca registrada.

GARAMICINA_INJ-AD_BU01_CCDS-V2-022805_PB-011705_VPS

Logo Material Reciclável

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
27/06/2014		10458 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação à Resolução RDC 47/2009	VPS	Solução Injetável (Pediátrico) 20 mg, 40 mg