

Resumo das Características do Medicamento

1. Nome do MEDICAMENTO

Gentamicina B. Braun 1 mg/ml Solução para perfusão
Gentamicina B. Braun 3 mg/ml Solução para perfusão

2. Composição qualitativa e quantitativa

1 mg/ml, solução para perfusão:

1 ml de solução para perfusão contém sulfato de gentamicina equivalente a 1 mg de gentamicina.

1 frasco de 80 ml contém 80 mg de gentamicina.

Excipientes com efeito conhecido: 283 mg (12 mmol) de sódio (cloreto) por frasco de 80 ml.

3 mg/ml, solução para perfusão:

1 ml de solução para perfusão contém sulfato de gentamicina equivalente a 3 mg de gentamicina.

1 frasco de 80 ml contém 240 mg de gentamicina.

1 frasco de 120 ml contém 360 mg de gentamicina.

Excipientes com efeito conhecido: 283 mg (12 mmol) de sódio (cloreto) por frasco de 80 ml.

425 mg (18 mmol) de sódio (cloreto) por frasco de 120 ml

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. Forma farmacêutica

Solução para perfusão.

Solução aquosa límpida incolor.

4. Informações clínicas

4.1 Indicações terapêuticas

Para tratamento de infecções graves por bactérias suscetíveis à gentamicina, quando os agentes antimicrobianos menos tóxicos não são efetivos.

Gentamicina B. Braun Solução para perfusão, para todas as indicações, à exceção de infecções complicadas do trato urinário, deve apenas ser utilizada em combinação com outros antibióticos relevantes (predominantemente em associação com antibióticos beta-lactâmicos ou com um antibiótico efetivo em bactérias anaeróbias).

Sob estas condições, Gentamicina B. Braun Solução para perfusão pode ser utilizada em:

- Infecções do trato urinário complicadas e recorrentes

- Infeções nosocomiais do trato respiratório inferior, incluindo pneumonia grave
- Infeções intra-abdominais, incluindo peritonite
- Infeções da pele e dos tecidos moles, incluindo queimaduras graves
- Septicémia incluindo bacteremia
- Tratamento de endocardite bacteriana
- Tratamento de infecções cirúrgicas

Devem ser tomados em consideração as orientações oficiais de utilização racional de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Posologia em doentes com função renal normal

Adultos e adolescentes

Tratamento de infecções bacterianas

A dose diária recomendada em adolescentes e adultos com função renal normal é de 3 – 6 mg/kg de peso corporal, preferencialmente numa dose única ou até 2 doses únicas por dia.

A dose máxima diária de 6 mg/kg pode ser necessária no tratamento de infecções graves ou quando a suscetibilidade do agente patogénio é relativamente fraca.

A gentamicina apresenta um efeito pós-antibiótico de longa duração (ver secção 5.1). Estudos recentes in vitro e in vivo demonstraram que a captação de aminoglicosídeos pelo córtex renal é limitada e como tal, com um pico sérico de gentamicina mais elevado (após uma dose única diária) menor é a quantidade de aminoglicosídeos que é armazenada nos rins comparativamente ao que se observa numa dosagem múltipla convencional.

No caso de tratamentos combinados (por exemplo com antibióticos beta-lactâmicos na posologia normal) é também possível administrar a dose diária total sob a forma de dose única diária.

Devido à necessidade de ajuste posológico, não é recomendado uma dose única diária de gentamicina para doentes com sistema imunitário comprometido (por ex. neutropenia), insuficiência renal grave, ascite, endocardite bacteriana, doentes com queimaduras extensas (mais de 20% da pele), e na gravidez.

A duração do tratamento deve ser limitada a 7 – 10 dias. Pode ser necessário um prolongamento do tratamento em infecções difíceis e complicadas).

População pediátrica

A dose diária em recém-nascidos é de 4 – 7 mg/kg de peso corporal por dia. Devido à elevada duração da semivida, a dose diária necessária é administrada nos recém-nascidos sob a forma de 1 dose única.

A dose diária em crianças após o primeiro mês de vida é de 4,5 – 7,5 mg/kg de peso corporal, preferencialmente numa dose única ou até 2 doses únicas por dia.

A dose diária recomendada em crianças mais velhas com função renal normal é de 3 – 6 mg/kg de peso corporal, preferencialmente numa dose única ou até 2 doses únicas por dia.

Um frasco de 80 ml de Gentamicina B. Braun 1 mg/ml Solução para perfusão (Gentamicina B. Braun 3 mg/ml Solução para perfusão) contém 80 mg de gentamicina (240 mg de gentamicina). Para evitar a sobredosagem, especialmente em crianças, a Gentamicina B. Braun 1 mg/ml Solução para perfusão (Gentamicina B. Braun 3 mg/ml Solução para perfusão) não deve ser administrada em crianças que necessitem de menos de 80 mg de gentamicina (240 mg de gentamicina) por dose.

Posologia em doentes com insuficiência renal

Em caso de função renal comprometida, a dose diária recomendada deve ser reduzida e ajustada de acordo com a função renal.

Doentes com insuficiência renal devem ser monitorizados de forma a ajustar as concentrações plasmáticas terapêuticas, tanto por redução da dose como por aumento do intervalo de administração (ver secção 4.4).

A redução da dose e o prolongamento do intervalo de administração são ambas soluções aplicáveis e equivalentes. No entanto, é importante relembrar que as doses determinadas através da forma abaixo descrita são apenas doses aproximadas e que a mesma dose no organismo de diferentes doentes pode originar diferentes concentrações. Por esse motivo, os níveis séricos de gentamicina devem ser determinados no doente, para que a dosagem possa então ser devidamente ajustada.

1) Extensão do intervalo de dosagem em doses normais:

Dado que a depuração de gentamicina é diretamente proporcional à depuração de creatinina, pode ser utilizada a seguinte equação aproximada:

Intervalo de Dose Normal x depuração da creatinina normal / depuração da creatinina do doente = intervalo de dose subsequente.

Baseado numa depuração de creatinina normal de 100 ml/min e numa depuração de creatinina de 30 ml/min no doente, o intervalo a aplicar numa dose constante deverá ser 26 horas ($8 \times 100/30$ [h]).

Dose normal (80 mg) na extensão do intervalo de administração da dose:

Ureia sérica (mmol/L)	Depuração de creatinina (ml/min)	Dose e intervalo posológico
< 6.7	> 72	80 mg* de 8 em 8 horas
6.7 – 16.7	30 – 72	80 mg* de 12 em 12 horas
16.7 – 33.3	12 – 30	80 mg* cada 24 horas
> 33.3	6 – 12	80 mg* cada 48 horas

* No caso de o peso do doente ser < 60 kg, a dose deve ser reduzida para 60 mg.

2) Redução da dose no intervalo posológico normal.

Após administração da dose inicial usual, a divisão da dose normal recomendada pela creatinina sérica, pode ser considerado como um indicador grosso para medição da redução da dose que deve ser administrada a cada 8 horas.

Assim, após uma dose inicial de 60 mg (1 mg/Kg; 60:2), pode ser administrado 30 mg de gentamicina, de 8 em 8 horas, a um doente com 60 Kg de peso e com creatinina sérica de 2,0 mg/100 ml.

Alternativamente, após a dose inicial, podem ser administradas doses subsequentes de 8 em 8 horas, calculadas através da fórmula seguinte:

Dose normal x depuração da creatinina do doente / depuração da creatinina normal (100 ml/min) = dose subsequente.

Redução da dose a intervalos de dose normal (8 em 8 horas):

Creatinina sérica (mg/100 ml)	Taxa aproximada de depuração da creatinina	Percentagem da dose normal
≤ 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

A depuração de creatinina deve ser o parâmetro preferencial, especialmente nos idosos e nos doentes com concentrações séricas flutuantes de creatinina, tal como o que é observado em infecções graves (por ex. sépsis).

Deve ser enfatizado que a função renal pode alterar durante a terapêutica com gentamicina.

Posologia em doentes submetidos a hemodiálise

A gentamicina é dialisável.

No caso de uma hemodiálise de 4 – 5 horas de duração, deve ser expectável uma redução de 50 - 60% da concentração de gentamicina e no caso de uma hemodiálise de 8 – 12 horas de duração deve esperar-se uma redução de 70 - 80 % da concentração. A dose deve ser ajustada individualmente após cada diálise, baseada na concentração sérica de gentamicina no momento.

A dose normal recomendada após diálise é 1 – 1,7 mg/kg peso corporal.

Doentes idosos podem requerer doses de manutenção inferiores às dos adultos jovens devido ao enfraquecimento da função renal.

Em doentes obesos a dose inicial deve basear-se no peso corporal ideal acrescido de 40% do excesso de peso.

Em doentes com insuficiência hepática não são necessários ajustes na dose.

Advertência de monitorização:

Recomenda-se a monitorização da concentração sérica da gentamicina, particularmente em doentes idosos, recém-nascidos e em doentes com função renal comprometida. As amostras de sangue são recolhidas antes do início no próximo intervalo de dosagem (pico mínimo). Os picos mínimos não devem exceder 2 µg/ml ao administrar gentamicina duas vezes por dia e 1 µg/ml ao administrar uma dose única diária. Por favor consultar a secção 4.4.

Modo de administração

Gentamicina B. Braun Solução para perfusão é administrada por perfusão intravenosa ao longo de um período de 30 – 60 minutos. Gentamicina B. Braun Solução para perfusão não é adequada para administração por via intramuscular ou por injeção intravenosa lenta.

Apenas para administração por via intravenosa.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa, a outros aminoglicosídeos ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Miastenia gravis

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Nos doentes com insuficiência renal avançada ou com surdez do ouvido interno pré-existente, a gentamicina deve ser utilizada apenas se considerada essencial pelo clínico. A frequência ou a dose de administração deve ser reduzida em doentes com insuficiência renal (ver secção 4.2).

Compromisso renal

O compromisso renal, tal como a restrição da filtração glomerular, é observado em aproximadamente 10% dos doentes tratados com gentamicina, e geralmente é reversível. Os fatores de risco mais importantes são dose total elevada, terapêutica de longa duração, nível sérico aumentado (pico mínimo elevado). Adicionalmente, os outros fatores de risco potenciais são a idade, hipovolemia e choque. Os sinais clínicos de dano renal são: proteinúria, cilindrúria, hematúria, oligúria, aumento das concentrações séricas de creatinina e de ureia. Em casos isolados, pode ocorrer insuficiência renal aguda. (Ver também secção 4.8)

Disfunções neuromusculares

Dado que a gentamicina tem propriedades bloqueadoras neuromusculares, deve ter-se especial precaução em indivíduos com doença neuromuscular pré-existente (por ex. doença de Parkinson). Recomenda-se uma monitorização com especial precaução. (Ver também secção 4.8)

Foram relatados bloqueio neuromuscular e paralisia respiratória mediante administração de aminoglicosídeos em doentes que receberam relaxantes musculares do tipo curare, durante a anestesia. Estes doentes também devem ser monitorizados cuidadosamente. (Ver também secção 4.8)

Efeito sobre o nervo vestibulococlear

É possível a ocorrência de lesões do nervo vestibulococlear (VIII nervo craniano), em que tanto o equilíbrio como a função auditiva podem ser afetados. A lesão vestibular é a mais comum das reações ototóxicas. A perda auditiva manifesta-se inicialmente através da diminuição da acuidade dos tons agudos, e é geralmente irreversível. Os fatores de risco importantes são a pré-existência de compromisso renal ou uma história clínica de lesão do VIII nervo craniano. Adicionalmente, o risco aumenta proporcionalmente ao nível da dose total e dose diária, ou por associação com substâncias potencialmente ototóxicas. Os sintomas dos efeitos ototóxicos são: tonturas, zumbidos/ruídos (tinido), vertigens e, menos comum, a perda auditiva.

O mecanismo vestibular pode ser afetado pela gentamicina no caso de o pico mínimo de 2 µg/ml ser excedido.

Este efeito é geralmente reversível se for detetado atempadamente e se a dose for ajustada. (Ver também secção 4.8).

Foram observados casos de aumento do risco de ototoxicidade com aminoglicosídeos administrados a doentes com mutações mitocondriais, particularmente a mutação m.1555A>G, incluindo casos em que os níveis séricos dos aminoglicosídeos se situavam dentro do intervalo recomendado. Alguns casos foram associados a antecedentes maternos de surdez e/ou mutação mitocondrial. As mutações mitocondriais são raras, e a penetrância deste efeito observado é desconhecida.

Diarreia associada a antibióticos e colite pseudomembranosa Foi reportada a ocorrência de diarreia associada a antibióticos e colite pseudomembranosa associada à administração de gentamicina. Diagnósticos semelhantes devem ser considerados em qualquer doente que desenvolva diarreia durante ou imediatamente após o tratamento. A gentamicina deve ser descontinuada se ocorrer diarreia grave e/ou com sangue e deve ser instituída terapia apropriada. Não devem se administrados fármacos que inibam a peristaltismo (ver secção 4.8).

Gravidez e aleitamento

Durante a gravidez e o aleitamento, a gentamicina só deverá ser utilizada após uma cuidadosa avaliação do risco/benefício (ver secção 4.6).

Dose única diária de gentamicina em doentes idosos:

A experiência existente relativamente à administração de uma dose única diária em doentes idosos é escassa. Uma vez que a dose única diária pode não ser adequada é aconselhada uma monitorização apertada destes doentes.

Monitorização

A fim de evitar efeitos adversos, recomenda-se a monitorização contínua (antes, durante e após o tratamento) da função renal (creatinina sérica, depuração de creatinina), o controlo da função vestibular e cóclea, assim como dos parâmetros hepáticos e laboratoriais.

Hipersensibilidade cruzada/resistência

Pode ocorrer resistência cruzada e hipersensibilidade a aminoglicosídeos.

Nefrotoxicidade e ototoxicidade

De forma a reduzir o risco de nefrotoxicidade e ototoxicidade, devem ser consideradas as seguintes instruções:

- A avaliação regular da função auditiva, vestibular e renal é particularmente necessária em doentes com fatores de risco adicionais. Insuficiência hepática ou da

função auditiva, bacteremia e febre foram reportadas como potenciadores do risco de ototoxicidade. Depleção de volume ou hipotensão e doença hepática foram reportados como fatores de risco adicionais na nefrotoxicidade.

- Monitorização da função renal antes, durante e após o tratamento.
- A posologia deve ser estabelecida estritamente de acordo com a depuração de creatinina (ou concentração sérica de creatinina). Nos doentes com insuficiência renal, a posologia deve ser ajustada de acordo com o desempenho renal (ver secção 4.2)
- Em doentes com insuficiência renal que estejam a receber adicionalmente gentamicina por administração local (inalação, intratraqueal, instilação), a quantidade de gentamicina absorvida após administração local deve ser considerada no ajuste posológico do tratamento sistémico.
- Deve monitorizar-se a concentração sérica de gentamicina durante a terapêutica de forma a evitar que os picos máximos excedam 10 – 12 µg/ml (limiar tóxico para o sistema cocleovestibular) ou que os picos mínimos sejam superiores a 2 µg/ml, por administração da dose diária múltipla convencional (ver secção 4.2).
- Em doentes com lesão pré-existente do ouvido interno (dificuldades auditivas ou alterações na função do equilíbrio), ou no tratamento prolongado, é necessária uma monitorização adicional da função do equilíbrio ou da função auditiva.
- O tratamento prolongado deve ser evitado. Se possível, a duração da terapêutica deve ser limitada a 7 – 10 dias (ver secção 4.2).
- Evitar tratamentos com aminoglicosídeos imediatamente subsequentes a outra terapêutica prévia com aminoglicosídeos; se possível, deve existir um intervalo de 7 – 14 dias entre tratamentos.
- Se possível, evitar administração concorrente de outras substâncias potencialmente ototóxicas e nefrotóxicas. No caso de não se possível evitar, é indicada uma monitorização particularmente cuidadosa para a função renal (ver secção 4.5).
- Assegurar adequada hidratação e produção de urina.

Excipientes

Apenas Gentamicina 1 mg/ml Solução para perfusão:

Este medicamento contém 283 mg de sódio por frasco de solução para perfusão, equivalente a 14,2% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Apenas Gentamicina 3 mg/ml Solução para perfusão:

Este medicamento contém 283 mg/425 mg de sódio por frasco de solução para perfusão de 80 ml/120 ml, equivalente a 14,2%/21,3% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Relaxantes musculares e éter

A atividade bloqueadora neuromuscular dos aminoglicosídeos é potenciada pelo éter e por relaxantes musculares.

Se a gentamicina for administrada durante ou imediatamente após cirurgia, o bloqueio neuromuscular pode ser potenciado e prolongado se forem utilizados relaxantes musculares não-despolarizantes. Estas interações podem causar bloqueio neuromuscular e parálisia respiratória. Devido ao risco aumentado, estes doentes devem ser monitorizados com especial precaução.

A injeção de cloreto de cálcio pode reverter o bloqueio neuromuscular provocado pelos aminoglicosídeos.

Anestesia com metoxiflurano

Os aminoglicosídeos podem potenciar o efeito de lesão renal do metoxiflurano. Quando utilizados concorrentemente, é possível o aparecimento de nefropatias extremamente graves. O anestesista deve ter conhecimento da utilização de aminoglicosídeos antes do procedimento cirúrgico.

Fármacos potencialmente nefrotóxicos ou ototóxicos

Devido ao aumento do risco de aparecimento de efeitos indesejáveis, é necessário uma monitorização cuidadosa dos doentes tratados concorrentemente ou sequencialmente com fármacos potencialmente nefrotóxicos ou ototóxicos como por exemplo: anfotericina B, colistina, ciclosporina, cisplatina, vancomicina, estreptomicina, viomicina, aminoglicosídeos, algumas cefalosporinas e diuréticos da ansa tais como o ácido etacrínico e furosemida.

No caso de fármacos contendo cisplatina, deve ter-se em consideração que a nefrotoxicidade da gentamicina pode ser aumentada até 3 a 4 vezes após administração destas substâncias.

Outros antibióticos

Foi reportada uma redução do tempo de semivida sérico da gentamicina em doentes com insuficiência renal grave que receberam carbenicilina concomitantemente com gentamicina.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de gentamicina em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). A gentamicina atravessa a placenta. Devido ao potencial risco de lesão para o feto do ouvido interno e renal, a gentamicina não deve ser utilizada durante a gravidez, a menos que tal seja um caso de indicação de risco de vida e se não estiverem disponíveis outras opções terapêuticas.

No caso de exposição à gentamicina durante a gravidez, é recomendada a monitorização da função auditiva e da função renal no recém-nascido.

Amamentação

A gentamicina é excretada através do leite humano materno e foi detetada em baixas concentrações no soro de crianças em aleitamento. Deve ser tomada a decisão sobre interromper a amamentação ou sobre descontinuar/abster da terapêutica com gentamicina. Pode ocorrer diarreia e infecção fúngica das membranas mucosas da criança em aleitamento, pelo que o aleitamento poderá ter que ser interrompido. Deve ser considerada a possibilidade de sensibilização.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efetuados estudos sobre o efeito sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No caso de administração a doentes não internados, é recomendada precaução na condução ou utilização de máquinas dado que se podem manifestar efeitos adversos como tonturas e vertigens.

4.8 Efeitos indesejáveis

Sob determinadas condições, a gentamicina apresenta efeitos ototóxicos e nefrotóxicos. A insuficiência renal é comumente observada em doentes tratados com gentamicina e é geralmente reversível mediante descontinuação do fármaco. Na maioria dos casos a nefrotoxicidade está associada a doses excessivamente elevadas ou tratamentos prolongados, anomalias renais pré-existentes ou associadas a outras substâncias reportadas como sendo nefrotóxicas.

As reações adversas consideradas pelo menos como relacionadas com o tratamento encontram-se listadas em seguida por classe de sistemas de órgãos e por frequência absoluta. As frequências são definidas como:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($>1/100, <1/10$);

Pouco frequentes ($>1/1.000, <1/100$);

Raros ($>1/10.000, <1/1.000$);

Muito raros ($<1/10.000$)

Desconhecidos (frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Classe de Sistemas de Órgãos	Frequentes ($\geq 1/100, <1/10$)	Pouco frequentes ($>1/1.000, <1/100$)	Raros ($>1/10.000, <1/1.000$)	Muito raros ($<1/10.000$)	Frequência desconhecida (não pode ser estimada com base nos dados pós-comercialização disponíveis)
Infeções e infestações				Superinfecção (com germes resistentes à gentamicina), colite pseudomembranosa (ver também secção 4.4)1	
Doenças do sangue e do sistema linfático		Discrasia		Trombocitopenia, reticulocitopenia, leucopenia, eosinofilia, granulocitopenia, anemia	
Doenças do sistema imunitário				Reações de hipersensibilidade de vários graus de gravidade, desde erupção cutânea e prurido, febre medicamentosa	

				até reações de hipersensibilidade aguda graves (anafilaxia) e choque anafilático	
Doenças do metabolismo e da nutrição			Hipocaliemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, pseudo-síndrome de Bartter em doentes tratados com doses elevadas durante um longo período de tempo (superior a 4 semanas), perda de apetite, perda de peso	Hipofosfatemia	
Perturbações do foro psiquiátrico				Confusão, alucinações, depressão mental	
Doenças do sistema nervoso			Polineuropatias, parestesia periférica	Encefalopatia convulsões, bloqueio neuromuscular, tonturas, afeções do equilíbrio, cefaleias (ver também secção 4.4)	
Afeções oculares				Afeções visuais	
Afeções do ouvido e do labirinto				Lesão vestibular, perdas auditivas, doença de	Perda auditiva irreversível, surdez

				Meniére, zumbidos, vertigens (ver também secção 4.4)	
Vasculopatias				Hipotensão, hipertensão	
Doenças gastrointestinais			Vómito, náuseas, aumento da salivação, estomatites		
Afeções hepatobiliares			Aumento da Aspartato aminotransferase (AST), aumento da Alanina aminotransferase (ALT), aumento da fosfatase alcalina (ALP), aumento reversível da bilirrubina sérica (todos reversíveis)		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas		Exantema alérgico da pele	Rubor da pele	Necrólise tóxica epidérmica2, Síndrome de Stevens- Johnson2, Eritema multiforme2, Alopecia	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Dores musculares (mialgia)	Amiostasia	
Doenças renais e urinárias	Compromisso da função renal		Aumento da ureia azotada sérica (reversível)	Insuficiência renal aguda, hiperfosfatúria, aminoaciduria, Síndrome tipo Fanconi em doentes tratados com	

				um ciclo prolongado de doses elevadas, ver também secção 4.4.	
Perturbações gerais e alterações no local de administração			Aumento da temperatura corporal	Dor no local de injeção	

1 Geralmente nestes casos estão também envolvidos outros antibióticos.

2 Podem ocorrer na forma de reações de hipersensibilidade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A gentamicina tem uma janela terapêutica estreita. No caso de acumulação (por ex resultante da insuficiência renal), pode ocorrer lesão renal e lesão do nervo vestibulococlear.

Tratamento do evento de sobredosagem

Interromper a medicação. Não existe um antídoto específico. A gentamicina pode ser removida da circulação sanguínea por hemodiálise (a eliminação é mais lenta e descontínua recorrendo a diálise peritoneal).

Tratamento do bloqueio neuromuscular:

No caso de bloqueio neuromuscular (geralmente causado por interações, ver secção 4.5), a administração de cloreto de cálcio é aconselhável bem como respiração artificial, se necessário.

5. Propriedades farmacológicas

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.7 – Medicamentos anti-infeciosos. Antibacterianos. Aminoglicosídeos

Código ATC: J01GB03

A gentamicina é um antibiótico do grupo dos aminoglicosídeos extraído da *Micromonospora purpurea*. Representa uma mistura de homólogos da gentamicina C1, C1a e C2 estruturalmente muito semelhantes. O homólogo C2 da gentamicina está classificado como o componente de maior toxicidade. A atividade antimicrobiana do sulfato de gentamicina é determinada tanto com base nas unidades como com base na massa (peso).

Aplica-se a seguinte relação:

1 mg é equivalente a 628 UI ou 1 U.I. é equivalente a 0,00159 mg de sulfato de gentamicina.

Para a sua substância padrão internacional, a OMS determina uma atividade específica de 614 UI / mg de sulfato de gentamicina.

Mecanismo de ação:

A gentamicina tem eficácia bactericida tanto na fase proliferativa como na fase estacionária das bactérias. Forma uma ligação com as proteínas da subunidade 30s dos ribossomos bacterianos o que "perturba a leitura" do mRNA.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Os aminoglicosídeos apresentam efeito antibacteriano dependente da concentração. A gentamicina e outros aminoglicosídeos apresentam um claro efeito pós-antibiótico in vitro e in vivo na maioria dos modelos experimentais da infecção. Mediante administração de doses suficientemente elevadas, estes fármacos são eficazes em infecções com muitos micro-organismos suscetíveis, mesmo quando a concentração plasmática e tecidual se apresenta inferior à CIM (Concentração Inibitória Mínima) durante parte do intervalo posológico.

O efeito pós-antibiótico permite que o intervalo posológico seja prolongado sem perda de eficácia contra a maioria dos bacilos Gram-negativo.

Mecanismo de Resistência

A resistência pode ocorrer por falhas de permeabilidade à gentamicina, baixa afinidade para os ribossomos bacterianos ou inativação da gentamicina por enzimas microbianas. O aparecimento de resistência durante a terapêutica é pouco comum.

Pontos críticos

De acordo com EUCAST (European Committee on antimicrobial susceptibility testing), são aplicáveis os seguintes valores limite para a gentamicina:

Agente patogénico	Suscetível	Resistente
Enterobacteriaceae	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Limites de concentração crítica não relacionados com a espécie*	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

A prevalência da resistência adquirida pode variar geograficamente e temporalmente para espécies selecionadas e é desejável a informação local sobre resistências, particularmente no tratamento de infecções graves. Se necessário devem ser consultados peritos quando a prevalência local de resistências seja tal que a utilidade dos agentes, pelo menos em alguns casos de infecção, é questionável. Especialmente nestas circunstâncias, devem ser recolhidas amostras de forma a identificar o micro-organismo causal e a quantificar a sua sensibilidade à gentamicina.

Espécies geralmente suscetíveis (de acordo com EUCAST)

Micro-organismos aeróbios Gram-positivos	Micro-organismos aeróbios Gram-negativos
<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	<i>Campylobacter coli</i> <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Yersinia enterolitica</i> <i>Yersinia pseudotuberculosis</i>

Espécies para as quais a resistência adquirida possa ser problemática

Micro-organismos aeróbios Gram-positivos	Micro-organismos aeróbios Gram-negativos
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus hominis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>Acinetobacter</i> spp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Organismos intrinsecamente resistentes

Micro-organismos aeróbios Gram-positivos	Micro-organismos aeróbios Gram-negativos	Micro- organismos anaeróbios	Outros
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus</i> spp.	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Bacteroides</i> spp. <i>Clostridium difficile</i>	<i>Patogénios atípicos</i> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamydophila</i> spp <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Ureaplasma urealyticum</i>

Abreviaturas:

MSSA – *Staphylococcus aureus* meticilina sensíveis

MRSA – Staphylococcus aureus meticilina resistentes

Infeções causadas Estreptococos ou Enterococos

Os aminoglicosídeos são parceiros adequados, por combinação com outros antibióticos, contra cocos Gram-positivo. Para determinadas indicações (septicemia, endocardite) foram descritos efeitos sinérgicos com antibióticos beta-lactâmicos. Este sinergismo é abolido quando Estreptococos ou Enterococos apresentam um elevado nível de resistência adquirida à gentamicina.

Outras notas:

Foram descritos efeitos sinérgicos com ureidopenicilinas (por ex. piperacilina) na *Pseudomonas aeuruginosa* e com cefalosporinas, na *Klebsiella pneumoniae*

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Tal como todos os antibióticos aminoglicosídeos, a gentamicina é mal absorvida pela mucosa intestinal saudável após administração por via oral. Desta forma a aplicação terapêutica destina-se à via parentérica.

Os níveis de pico máximo e pico mínimo são obtidos quando a dose total diária é administrada por perfusão diária única. Quando 4 mg/Kg peso corporal de gentamicina são administrados numa dose diária 3 vezes fracionada, por perfusão intravenosa curta, durante 30 minutos, as concentrações de gentamicina determinadas no pico máximo e pico mínimo, em indivíduos adultos, foram 4,7 µg/ml e 1,0 µg/ml, respetivamente. Com a mesma dose diária administrada uma vez ao dia, as concentrações do pico máximo e pico mínimo determinadas foram 9,5 µg/ml e 0,4 µg/ml.

As concentrações séricas terapêuticas encontram-se geralmente entre 2 e 8 µg/ml. As concentrações plasmáticas no pico máximo encontram-se no intervalo de 5 – 10 µg/ml para doses múltiplas diárias e 20 – 30 µg/ml para doses únicas diárias. Não devem ser excedidas as concentrações séricas máximas de 10 – 12 µg/ml por administração convencional de várias doses por dia. Antes de realizar outra administração, a concentração sérica não deve exceder 2 µg/ml, por administração convencional de várias doses por dia.

Distribuição

O volume de distribuição da gentamicina é aproximadamente equivalente ao volume de água extracelular. Nos recém-nascidos, a água corresponde a 70 a 75% do peso corporal e, nos adultos, de 50 a 55%. O compartimento da água extracelular é maior (40% do peso corporal, enquanto nos adultos corresponde a 25% do peso corporal). Assim, o volume de distribuição da gentamicina por kg de peso corporal é afetado e diminui com o avançar da idade de 0,5 a 0,7 l/kg, num recém-nascido prematuro, e para 0,25 l/kg num adolescente. Um maior volume de distribuição por kg de peso significa que, para alcançar um pico de concentração sanguínea adequado, é necessário administrar uma dose superior por quilo de peso corporal.

A distribuição da gentamicina pelos órgãos individuais resulta em diferentes concentrações consoante o tecido; as maiores concentrações verificam-se no tecido

renal enquanto as menores concentrações encontram-se no fígado e na vesícula biliar, pulmões e baço.

A gentamicina atravessa a placenta; as concentrações fetais podem ser 30% das concentrações plasmáticas maternas. A gentamicina é excretada em pequenas quantidades através do leite materno (1/3 da concentração é encontrada aqui tal como no plasma materno).

Após injeção repetida de gentamicina, aproximadamente 50% das concentrações que atingem o plasma são medidas nos fluidos sinovial, pleural, pericárdico e peritoneal. A penetração da gentamicina no fluido cefalorraquidiano é fraca nas meninges não inflamadas. Na situação de inflamação das meninges, a concentração pode atingir os 30% das concentrações medidas no plasma.

Ligaçāo às proteínas plasmáticas: inferior a 10%.

Biotransformação

A gentamicina não é metabolizada no organismo, mas é eliminada na forma não modificada, microbiologicamente ativa.

Eliminação

A gentamicina é eliminada na forma não modificada, microbiologicamente ativa principalmente através da urina por filtração glomerular. A semivida de eliminação dominante em doentes com função renal normal é cerca de 2 – 3 horas.

Os doentes idosos eliminam a gentamicina mais lentamente do que os adultos jovens.

As crianças têm uma menor semivida de eliminação e maiores taxas de depuração comparativamente aos doentes adultos.

Nos recém-nascidos com idade até 3 semanas, a semivida sérica é alargada cerca de 1/3 e a taxa de eliminação é reduzida devido à imaturidade da função renal.

As médias da semivida da taxa de eliminação são de aproximadamente 8 horas para o recém-nascido com uma idade gestacional de 26-34 semanas e de 6,7 horas em recém-nascidos com uma idade gestacional de 35-37 semanas. Correspondentemente, os valores de depuração aumentam a partir de valores de cerca 0,05 l/h em recém-nascidos com uma idade gestacional de 27 semanas e de 0,2 l/h em recém-nascidos com uma idade gestacional de 40 semanas.

Ocorre acumulação de gentamicina nas células tubulares do córtex renal. Uma semivida terminal de 100 – 150 horas resulta da libertação de gentamicina deste compartimento.

Ocorre eliminação independentemente da dose. Aproximadamente por excesso, 90% da substância é eliminada por via renal. Apenas cerca de 2 % da dose administrada é excretado por via extrarrenal numa função renal normal. A depuração total é aproximadamente $0,73 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$.

Em doentes com insuficiência renal, a semivida de eliminação é prolongada dependendo do grau de comprometimento renal. A adesão ao programa de tratamento padrão resulta numa acumulação do fármaco.

A gentamicina é dialisável.

Durante hemodiálise extracorporal, dependendo da duração da diálise, 50% - 80% da gentamicina é removida do soro. A diálise peritoneal também é possível, neste caso a semivida de eliminação encontra-se entre 12,5 e 28,5 horas e 25% da dose é removida nas 48 a 72 horas (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade crónica

Nos estudos de toxicidade crónica (administração intramuscular) levados a cabo em diversas espécies animais, foram observados efeitos nefrotóxicos e ototóxicos com doses elevadas.

Potencial mutagénico e carcinogénico

A gentamicina não foi mutagénica nos testes in vivo e in vitro. Não existem estudos de longa duração em animais sobre o potencial carcinogénico da gentamicina.

Toxicidade reprodutiva

Existe um risco potencial para o feto, de lesão do ouvido interno e da função renal tal como foi observado para a classe dos antibióticos aminoglicosídeos. Foram documentadas anomalias renais fetais em ratos e porquinhos-da-Índia após administração de gentamicina na progenitora.

6. Informações farmacêuticas

6.1 Lista dos excipientes

Gentamicina B. Braun 1 mg/ml Solução para perfusão
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

Gentamicina B. Braun 3 mg/ml Solução para perfusão
Edueto dissódico
Cloreto de sódio
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos. De forma alguma devem os aminoglicosídeos ser misturados numa solução para perfusão com antibióticos beta-lactâmicos (por ex. penicilinas, cefalosporinas), eritromicina, ou Lipiphysan (uma emulsão O/A especial para nutrição parentérica) uma vez que esta associação pode causar inativação físico-química. O mesmo se aplica à combinação da gentamicina com diazepam, furosemida, acetato de flecainida ou heparina sódica.

As seguintes substâncias ativas ou soluções para reconstituição/diluição não devem ser administradas simultaneamente:

A gentamicina é incompatível com a anfotericina B, cefalalotina sódica, nitrofurantoina sódica, sulfadiazina sódica e tetraciclinas.

A adição de gentamicina a soluções contendo o ião bicarbonato pode causar libertação de dióxido de carbono

6.3 Prazo de validade

Fechado

3 anos.

Após a primeira abertura

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente.

Se não for utilizado de imediato, os tempos de conservação bem como as condições que antecedem a utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem exceder as 24 horas à temperatura de 2 – 8°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de polietileno de baixa densidade contendo 80 ml (1 mg/ml), 80 ml (3 mg/ml), 120 ml (3 mg/ml).

Gentamicina B. Braun 1 mg/ml, solução para perfusão:

10 x 80 ml;

20 x 80 ml;

Gentamicina B. Braun 3 mg/ml, solução para perfusão:

10 x 80 ml;

20 x 80 ml;

10 x 120 ml;

20 x 120 ml

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Gentamicina B. Braun Solução para perfusão é uma formulação pronta a utilizar e não deve ser diluída antes da sua administração.

A solução deve ser administrada com equipamento estéril utilizando uma técnica asséptica. O equipamento deve ser preenchido com a solução para evitar a entrada de ar no sistema.

Apenas para utilização única. Não voltar a ligar recipientes parcialmente utilizados. A solução residual deve se rejeitada.

A solução deve ser inspecionada visualmente antes da administração, do ponto de vista de composição em partículas e da coloração da solução. A solução deve apenas ser utilizada se se apresentar límpida e livre de partículas.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. titular da Autorização de Introdução no Mercado

B. Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen, Alemanha

Morada postal:
34209 Melsungen, Alemanha

Telefone: +49-5661-71-0

Fax: +49-5661-71-4567

8. Número(S) dE autorização de introdução no mercado

Nº de registo: 5190103 - Frasco 1 mg/ml- 10 unidade(s) - 80 ml

Nº de registo: 5190111 - Frasco 1 mg/ml - 20 unidade(s) - 80 ml

Nº de registo: 5190129 - Frasco 3 mg/ml - 10 unidade(s) - 80 ml

Nº de registo: 5190137 - Frasco 3 mg/ml - 20 unidade(s) - 80 ml

Nº de registo: 5190145 - Frasco 3 mg/ml - 10 unidade(s) - 120 ml

Nº de registo: 5190152 - Frasco 3 mg/ml - 20 unidade(s) - 120 ml

9. Data da primeira autorização/renovação da autorização de introdução no mercado

Data da primeira autorização: 31 março 2009

10. Data da revisão do texto

10/2020