

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1 - NOME DO MEDICAMENTO

Gentamicina Labesfal, 10 mg/1 ml, Solução injetável
Gentamicina Labesfal, 40 mg/ 1 ml, Solução injetável
Gentamicina Labesfal, 80 mg/2 ml, Solução injetável
Gentamicina Labesfal, 160 mg/ 2 ml, Solução injetável

2 - COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Gentamicina Labesfal, 10 mg/1 ml, Solução injetável
Cada ml de solução injetável contém 10 mg de gentamicina (sob a forma de sulfato).

Gentamicina Labesfal, 40 mg/1 ml, Solução injetável
Gentamicina Labesfal, 80 mg/2 ml, Solução injetável
Cada ml de solução injetável contém 40 mg de gentamicina (sob a forma de sulfato).

Gentamicina Labesfal, 160 mg/2 ml, Solução injetável
Cada ml de solução injetável contém 80 mg de gentamicina (sob a forma de sulfato).

Excipiente(s) com efeito conhecido:

p-hidroxibenzoato de propilo (E 216) - 0,2 mg/ml

p-hidroxibenzoato de metilo (E 218) - 1,8 mg/ml

Bissulfito de sódio (E 222) - 3,2 mg/ml

Sódio - 0,72 mg/ml (sob a forma de edetato disódico e de bissulfito de sódio)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3 - FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

4 - INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

São determinadas pela atividade antibacteriana e pelas características farmacocinéticas da gentamicina. Estão limitadas às infeções por bacilos gram-negativos, definidos como sensíveis, principalmente nas suas manifestações renais e urológicas.

A associação da gentamicina com um outro antibiótico poderá ser justificada em certas infecções por germes sensíveis, com base em dados bacteriológicos, particularmente nas suas manifestações:

- renais, urológicos e genitais;
- septicémicas e endocardites;
- meningites (associando-se um tratamento local);
- respiratórias;
- cutâneas (estafilococcia cutânea maligna da face);
- articulares.

Deverão ter-se em consideração as normas orientadoras sobre o uso adequado de antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose diária recomendada nas crianças, adolescentes e adultos, com função renal normal, é 3-6 mg/kg de peso corporal por dia em uma (preferencial) ou até duas doses únicas.

A dose diária em bebés após o primeiro mês de vida é 4,5-7,5 mg/kg de peso corporal em uma (preferencial) ou até duas doses únicas.

A dose diária em recém-nascidos é de 4-7 mg/kg de peso corporal. Dada a maior semivida, os recém-nascidos devem receber a dose diária necessária numa dose única.

- Insuficientes renais:

- Em doentes com alterações da função renal a dose diária recomendada deve ser diminuída e ajustada à função renal. Vigiar de forma regular as funções renal, coclear e vestibular e realizar na medida do possível as dosagens séricas de controlo. Os valores da creatinina sérica ou de clearance da creatinina endógena, são os melhores testes para avaliar o estado da função renal e proceder a uma adaptação na posologia da gentamicina. Adaptação da posologia em função dos valores da creatinina sérica:

- conservando uma dose unitária de 1 mg/kg e aumentando o espaço entre as injeções. O intervalo (em horas) entre duas doses unitárias é obtido multiplicando por 0,8 o valor da creatinina sérica (em mg/l).
- conservando um intervalo de 8 horas entre as injeções e reduzindo a dose unitária administrada. Neste caso, após uma dose de ataque de 1 mg/kg, administra-se de 8 em 8 horas uma dose reduzida obtida pela divisão da dose de ataque pela décima parte do valor da creatinina sérica (em mg/l).

Na hemodiálise periódica: injeção única de 1 mg/kg por via intravenosa lenta, no final de cada sessão.

Na diálise peritoneal: injeção inicial de 1 mg/kg por via intramuscular; no curso da diálise, as perdas são compensadas juntando 5 a 10 mg de gentamicina por litro de líquido de diálise.

É recomendável que as concentrações séricas de gentamicina sejam monitorizadas, especialmente em idosos, recém-nascidos e em doentes com a função renal comprometida. As amostras deverão ser retiradas no final de cada intervalo entre doses (concentrações mínimas). As concentrações mínimas de gentamicina não devem exceder 2 micrograma/ml quando administrada duas vezes por dia e 1 micrograma/ml quando administrada numa única dose diária.

Modo de administração

A via intramuscular é a via de eleição.

Deve ser sempre utilizada, desde que seja acessível. Se for impraticável, pode ser utilizada a via intravenosa em perfusão descontínua: a quantidade de gentamicina a administrar é de 1 mg/kg diluída em soro fisiológico ou glicosado isotónico (pelo menos 1 ml de soro para 1 mg de antibiótico, ou seja, no adulto: cerca de 100 a 200 ml de soro. Esta perfusão deve durar entre 30 a 60 minutos e deve ser renovada:

- todas as 8 horas nos sujeitos normais;
- a intervalos de tempo maiores nos insuficientes renais.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Alergia aos antibióticos da família dos aminoglicósidos;
- Miastenia Gravis.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Nos indivíduos portadores de anomalia vestibular e coclear.

A nefrotoxicidade e a ototoxicidade da gentamicina, impõem as seguintes precauções de emprego:

Existe um risco acrescido de ototoxicidade em doentes com mutações do ADN mitocondrial (particularmente a substituição do nucleótido 1555 A por G no gene 12S rRNA), mesmo que os níveis séricos de aminoglicosídeos estejam dentro dos limites recomendados durante o tratamento. Nesses doentes, devem considerar-se opções de tratamento alternativas.

Em doentes com história materna de mutações relevantes ou surdez induzida por aminoglicosídeos, devem ser considerados tratamentos alternativos ou testes genéticos antes da administração.

Em caso de insuficiência renal, utilizar a gentamicina só em situações de estrita necessidade e adaptar a posologia em função do clearance de creatinina (ver secção 4.2).

- de forma a evitarem-se efeitos adversos, a monitorização contínua (antes, durante e após a administração) da função renal (creatinina sérica, clearance da creatinina), o controlo da

função vestibular e coclear bem como dos parâmetros hepáticos e laboratoriais, é recomendada.

- as taxas séricas dos antibióticos deverão ser controladas dentro da medida do possível;
- tendo em conta a farmacocinética do produto e o mecanismo de ototoxicidade e de nefrotoxicidade, evitar os tratamentos iterativos e/ou prolongados, particularmente nos idosos;
- associação com diuréticos muito ativos (ver secção 4.5).

Utilizar com grande precaução em doentes com parkinsonismo e outras situações caracterizadas por fraqueza muscular.

Em caso de intervenção cirúrgica, informar o anestesta-reanimador da toma do medicamento (ver secção 4.5).

O tratamento com gentamicina pode produzir um crescimento excessivo de microrganismos resistentes. Se tal acontecer, deverá ser iniciado um tratamento adequado.

Diarreia e colite pseudomembranosa foram observadas quando a gentamicina é combinada com outros antibióticos. Estes diagnósticos devem ser considerados em todos os doentes que desenvolverem diarreia durante ou imediatamente após o tratamento. A gentamicina deve ser interrompida se o doente sofrer de diarreia grave e/ou diarreia com sangramento durante o tratamento e um tratamento adequado deve ser iniciado. Não devem ser administrados medicamentos que inibam o peristaltismo (ver secção 4.8).

Para-hidroxibenzoato de propilo (E 216) / Para-hidroxibenzoato de metilo (E 218)
Este medicamento contém para-hidroxibenzoato de propilo e para-hidroxibenzoato de metilo. Estes excipientes podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas), e excecionalmente, broncospasmo.

Sódio Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por mililitro, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Bissulfito de sódio (E 222)

Este medicamento contém bissulfito de sódio. Este excipiente pode causar, raramente, reações alérgicas (hipersensibilidade) graves e broncospasmo.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Evitar a associação da gentamicina com diuréticos muito ativos (diuréticos da ansa) e, em geral, a todo o produto ototóxico e nefrotóxico.

Interação com outros aminoglicosídeos, vancomicina, algumas cefalosporinas, ciclosporina, cisplatina, fludarabina pode aumentar o risco de toxicidade.

Curare, miorelaxantes, certos anestésicos gerais: a gentamicina pode potenciar a sua ação (risco de bloqueio neuromuscular podendo evoluir até paralisia respiratória). As

propriedades de bloqueio neuromuscular dos aminoglicosídeos podem ser suficientes para provocarem depressão respiratória grave em doentes sob anestesia geral ou opiáceos. A gentamicina não deve ser misturada num mesmo frasco ou na mesma seringa com outro medicamento, particularmente com um antibiótico da família dos beta-lactâmicos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A inocuidade da gentamicina ainda não foi estabelecida. Existe a possibilidade de toxicidade para o aparelho cocleo-vestibular do feto.

A gentamicina só deve ser utilizada se os benefícios para a mãe forem superiores aos riscos em que incorre o feto.

Amamentação

A passagem para o leite materno é negligenciável.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não são conhecidos efeitos negativos sobre a capacidade de condução ou uso de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas que ocorreram durante os ensaios clínicos ou que foram notificadas espontaneamente estão descritas a seguir. A sua frequência está definida de acordo com as seguintes convenções: frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Doenças do sistema imunitário

Reação anafilática (incluindo choque anafilático) e hipersensibilidade com frequência desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Foram descritas reações alérgicas menores: rash, urticária. Estes fenómenos desaparecem com a interrupção do tratamento.

Afeções do ouvido e do labirinto

Ototoxicidade: este medicamento pertence à família dos aminósidos para os quais foram detetados casos de lesão cocleo-vestibular. Estes são favorecidos por posologias muito elevadas, tratamentos prolongados, insuficiência renal pré-existente, principalmente insuficiência renal funcional dos idosos ou associações a produtos ototóxicos.

Foram notificadas situações de perda auditiva e surdez com frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Doenças renais e urinárias

Nefrotoxicidade: este medicamento pertence à família dos aminósidos para os quais foram referidos casos de insuficiência renal. Na maior parte dos casos, estes foram relacionados com uma posologia muito elevada ou com tratamentos prolongados, alterações renais anteriores, problemas hemodinâmicos ou associações a produtos nefrotóxicos.

Foram notificados casos de insuficiência renal aguda e de Síndrome de Fanconi em doentes submetidos a tratamentos prolongados de alta dose, com frequência muito rara (< 1/10000).

Infeções e infestações

Superinfecção (causada por bactérias resistentes à gentamicina), com frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Colite pseudomembranosa com frequência desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Síndrome de Steven-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, com frequência desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

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.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem ou de toxicidade, pode ser realizada hemodiálise ou diálise peritoneal para proceder a uma depuração sérica acelerada do antibiótico. As técnicas de depuração extrarrenal são particularmente indicadas nos insuficientes renais.

5 - PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.7 - Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos.
Aminoglicosídeos.
Código ATC: J01GB03

A Gentamicina é um antibiótico bactericida da família dos aminoglicosídeos. O princípio ativo é um complexo do grupo dos aminósidos, obtido por fermentação de “actinomyces monosporos” do género microrganismo. A gentamicina é formada por 3 componentes: as frações C1, C1a, C2.

O espectro antibacteriano natural da gentamicina é o seguinte:

- Espécies habitualmente sensíveis: E. coli, Klebsiella, Enterobacter, serratia, proteus indole-, proteus indole+, Salmonella, Shigella, Pseudomonas, Acinetobacter, estafilococos;

- Espécies resistentes (CMI > 16micrograma/ml): meningococos, Treponema pallidum, germes anaeróbios, estreptococos dos quais pneumococos.

Apesar de inativa “in vitro” sobre os estreptococos, a gentamicina possui uma atividade sinérgica com os beta-lactâmicos sobre estes germes. Este efeito sinérgico existe igualmente, mas num grau menor, sobre os estafilococos.

Se para uma dada espécie, não foi estabelecida a noção duma sensibilidade constante da estirpe, só um estudo “in vitro” da estirpe em causa permite confirmar se ela é sensível, resistente ou intermédia.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção: a Gentamicina não é praticamente absorvida por via oral. É utilizada sob a forma de sulfato em soluções injetáveis, para administração parenteral.

Distribuição: o volume de distribuição da gentamicina é praticamente equivalente ao volume de água extracelular. No recém-nascido a quantidade de água corresponde até 70-75 % do peso corporal, em comparação com os 50-55% em adultos. O compartimento extracelular de água é maior (40% do peso corporal em comparação com os 25% de peso corporal nos adultos). Portanto, o volume de distribuição da gentamicina por kg de peso corporal é afetado e diminui com o aumento da idade entre 0,5 a 0,7 l/kg para os recém-nascidos até 0,25 l/kg em adolescentes. Um maior volume de distribuição por kg de peso corporal significa que para um pico plasmático adequado é necessário administrar uma dose maior por kg de peso corporal.

Nos indivíduos com função renal normal, após injeção IM duma dose unitária de 1 mg/kg, obtém-se no fim de 30 a 60 minutos:

- um pico sérico compreendido entre 4 a 5 micrograma/ml;
- uma semivida plasmática ($T_{1/2}$) compreendida entre 2 e 2,5 horas; esta semivida é de aproximadamente 3 horas nos lactentes e de 5 horas nos recém-nascidos;
- a insuficiência renal não modifica de forma significativa as concentrações séricas máximas (estão ligeiramente aumentadas), nem o tempo de obtenção do pico sérico.

A semivida de eliminação aumenta proporcionalmente à insuficiência renal. Este aumento do $T_{1/2}$ é líquido quando a clearance de creatinina endógena diminui abaixo de 30 ml/min.

Penetração tecidual e humoral: após administração por via parenteral, a gentamicina encontra-se na maioria dos tecidos e dos líquidos biológicos. A sua concentração é baixa no líquido cefalorraquidiano e é mais importante nas secreções brônquicas.

Atravessa a barreira peritoneal e a barreira feto-placentária.

Não atravessa praticamente a barreira hemato-meníngea; o tratamento das meningites necessita de administração intratecal associada à via sistêmica.

A passagem para o leite materno é muito fraca.

A ligação às proteínas é praticamente nula.

Biotransformação: a gentamicina não sofre a biotransformação hepática.

Eliminação: a gentamicina não é metabolizada no organismo, sendo excretada na sua forma microbiologicamente ativa maioritariamente por via renal. Nos doentes com função renal normal a semivida de eliminação é cerca de 2 a 3 horas. Nos recém-nascidos a velocidade de eliminação é reduzida dada a imaturidade da função renal. A média da semivida de eliminação em prematuros com uma idade gestacional de 26 a 34 semanas é de aproximadamente 8 horas enquanto em prematuros com idade gestacional de 35 a 37 semanas é de cerca de 6,7 horas.

Assim, os valores de clearance aumentam desde aproximadamente 0,05 l/h em prematuros com uma idade gestacional de 27 semanas até 0,2 l/h em recém-nascidos com idade gestacional de 40 semanas.

A eliminação biliar é fraca.

A eliminação urinária diminui paralelamente ao grau de insuficiência renal. Assim, nos insuficientes renais não anúricos, as concentrações urinárias obtidas nas amostras recolhidas de 12 a 24 horas após a injeção (8 a 10 micrograma/ml), mantêm-se superiores à CMI dos germes sensíveis.

A clearance renal da gentamicina diminui proporcionalmente à insuficiência renal, mas sem modificação significativa da relação clearance renal/clearance da creatinina que se mantém próximo de 60 a 70%.

A gentamicina é hemodialisável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A gentamicina, administrada por via IM., SC ou IV., manifestou potencial nefrotóxico e ototóxico. Em estudos de toxicidade reprodutiva, realizados no rato, a administração sistêmica de doses elevadas de gentamicina provocou redução de peso dos rins e contagem de glomérulos na descendência. Não são conhecidos estudos para avaliação de efeitos potenciais sobre a fertilidade.

A gentamicina não foi genotóxica no teste de Ames ou teste do micronúcleo, in vivo. Não são conhecidos estudos de carcinogenicidade.

A gentamicina não demonstrou potencial de sensibilização no porquinho da índia.

6 - INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Gentamicina Labesfal 10 mg/1 ml
Para-hidroxibenzoato de metilo (E218)
Para-hidroxibenzoato de propilo (E216)
Bissulfito de sódio (E 222)
EDTA (sal dissódico)
Água para preparações injetáveis - solvente

Gentamicina Labesfal 40 mg/1 ml
P-hidroxibenzoato de metilo (E218)
P-hidroxibenzoato de propilo (E216)
Bissulfito de sódio (E 222)
EDTA (sal dissódico)
Água para preparações injetáveis - solvente

Gentamicina Labesfal 80 mg/2 ml
P-hidroxibenzoato de metilo (E218)
P-hidroxibenzoato de propilo (E216)
Bissulfito de sódio (E 222)
EDTA (sal dissódico)
Água para preparações injetáveis - solvente

Gentamicina Labesfal 160 mg/2 ml
P-hidroxibenzoato de metilo (E218)
P-hidroxibenzoato de propilo (E216)
Bissulfito de sódio (E 222)
EDTA (sal dissódico)
Água para preparações injetáveis - solvente

6.2 Incompatibilidades

Os aminoglicosídeos são inativados “in vitro” por várias penicilinas e cefalosporinas via uma interação com o anel beta-lactâmico.

A extensão da inativação depende da temperatura, concentração e duração do contacto. Entre os vários aminoglicosídeos, a gentamicina possui uma estabilidade intermédia. Os beta-lactâmicos, variam também na sua capacidade para produzir inativação marcada. Foi também referida inativação com o ácido clavulânico.

A gentamicina é também incompatível com a furosemda, heparina, bicarbonato de sódio (o pH ácido das soluções de gentamicina pode libertar dióxido de carbono) e algumas soluções para nutrição parenteral.

Podem ser esperadas interações com preparações com pH ácido.

Devido à sua potencial incompatibilidade, a gentamicina não deve ser, numa forma genérica, misturada com outros agentes em seringas ou soluções de infusão nem administrada através do mesmo sistema intravenoso. A administração de aminoglicosídeos juntamente com beta-lactâmicos deve ser em sítios separados.

6.3 Prazo de validade

O injetável de sulfato de gentamicina possui um prazo de validade de 2 anos após a data de fabrico.

Após a abertura da ampola, quaisquer quantidades não utilizadas devem ser rejeitadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens com 1, 3 ou 5 ampolas de 160 mg/2 ml

Embalagens com 1, 3, 5 ou 50 (embalagem hospitalar) ampolas de 80 mg/2 ml

Embalagens com 1, 3, 5 ou 50 (embalagem hospitalar) ampolas de 40 mg/1 ml

Embalagens com 1, 3 5 ou 50 (embalagem hospitalar) ampolas de 10 mg/1 ml

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

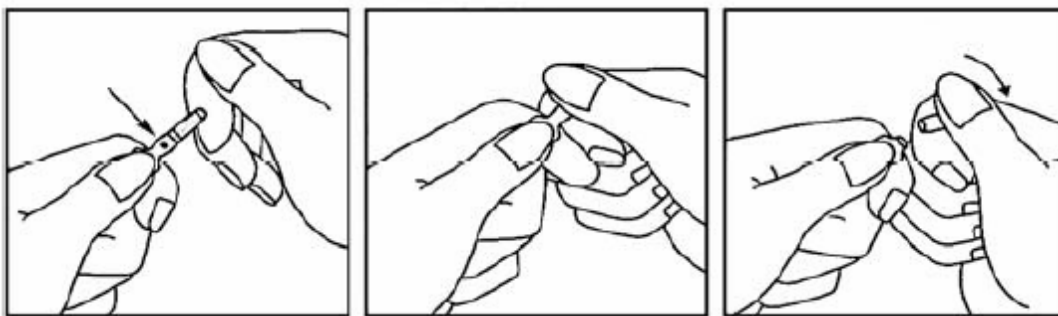
6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os medicamentos destinados a administração parentérica devem ser visualmente inspecionados antes da sua utilização. Só deverá ser administrado se a solução se encontrar límpida e sem partículas em suspensão, e o recipiente estiver intacto. Este medicamento destina-se a uma utilização única. O conteúdo não utilizado deverá ser eliminado de imediato. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Após abertura da ampola, a solução injetável deve ser usada de imediato

Instruções para abrir as ampolas OPC (One-Point-Cut)

- Segure o corpo da ampola entre o dedo polegar e o dedo indicador, com o ponto virado para cima;
- Coloque o dedo indicador da outra mão a apoiar a parte superior da ampola. Coloque o dedo polegar de modo a tapar o ponto, conforme mostra a figura.
- Com os dedos indicadores perto um do outro, pressione na zona do ponto, para abrir a ampola.



7 - TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

LABESFAL - Laboratórios Almiro, S.A.
Zona Industrial do Lagedo
3465-157 Santiago de Besteiros
Portugal

8 - NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gentamicina Labesfal, 10 mg/1 ml, Solução injetável
Registo nº 2231793 - Embalagem de 1 ampola
Registo nº 2231892 - Embalagem de 3 ampolas
Registo nº 4602090 - Embalagem de 5 ampolas
Registo nº 5164041 - Embalagem hospitalar de 50 ampolas

Gentamicina Labesfal, 40 mg/1 ml, Solução injetável
Registo nº 2232197 - Embalagem de 1 ampola
Registo nº 2232296 - Embalagem de 3 ampolas
Registo nº 4602298 - Embalagem de 5 ampolas
Registo nº 5386792 - Embalagem hospitalar de 50 ampolas

Gentamicina Labesfal, 80 mg/2 ml, Solução injetável
Registo nº 2232395 - Embalagem de 1 ampola
Registo nº 2232494 - Embalagem de 3 ampolas
Registo nº 4602397 - Embalagem de 5 ampolas
Registo nº 5386891 - Embalagem hospitalar de 50 ampolas

Gentamicina Labesfal, 160 mg/2 ml, Solução injetável
Registo nº 2232593 - Embalagem de 1 ampola
Registo nº 2232692 - Embalagem de 3 ampolas
Registo nº 4602496 - Embalagem de 5 ampolas

APROVADO EM 06-06-2024 INFARMED

9 - DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA INTRODUÇÃO NO
MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de julho de 1994

10 - DATA DA REVISÃO DO TEXTO

MM/AAAA