"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 4267

BUENOS AIRES, 24 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013295-11-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma FADA PHARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto GENTAPHARMA - GENTAPHARMA PEDIÁTRICA / GENTAMICINA SULFATO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE IM/IV, 20 mg/2 ml; 80 mg/2 ml; 400 mg/10 ml, autorizado por el Certificado Nº 41.898.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 41 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 4267

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 2 a 37, desglosando de fojas 2 a 13, para la Especialidad Medicinal denominada GENTAPHARMA – GENTAPHARMA PEDIÁTRICA / GENTAMICINA SULFATO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE IM/IV, 20 mg/2 ml; 80 mg/2 ml; 400 mg/10 ml, propiedad de la firma FADA PHARMA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 41.898 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-013295-11-5

DISPOSICIÓN Nº 4267

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

nc

4267

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE, POR TRIPLICADO

GENTAPHARMA
GENTAPHARMA PEDIATRICA
GENTAMICINA SULFATO
Inyectable IM/IV

Industria Argentina — Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada ampolla o jeringa prellenada FADAJET de Gentapharma pediátrica / Gentamicina 20 contiene:

Gentamicina (como Gentamicina sulfato)	20,00 mg
Excipientes:	
Edetato disódico	0,20 mg
Metabisulfito de sodio	1,70 mg
Agua para inyección c.s.p.	2,00 ml

Cada ampolla o jeringa prellenada FADAJET de Gentapharma / Gentamicina 80 contiene:

Gentamicina (como Gentamicina sulfato)	80,00 mg
Excipientes:	
Edetato disódico	0,20 mg
Metabisulfito de sodio	6,80 mg
Agua para inyección c.s.p.	2,00 ml

Cada frasco ampolla de Gentapharma / Gentamicina 400 contiene:

Gentamicina (como Gentamicina sulfato)	400,00 mg
Excipientes:	
Edetato disódico	1,00 mg
Metabisulfito de sodio	34,00 mg
Agua para inyección c.s.p.	10,00 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Estudios *in vitro* han demostrado que la Gentamicina es un antibiótico bactericida que actúa inhibiendo la síntesis normal de las proteínas en microorganismos susceptibles. Es activa contra una amplia variedad de bacterias patógenas, incluyendo *Escherichia coli,* variedades de *Proteus* (indolpositivas e indolnegativas), *Pseudomonas aeruginosa,* variedades del grupo *Klebsiella, Enterobacter, Serratia,* variedades de *Citrobacter* y variedades de *Staphylococcus* (incluyendo cepas resistentes a la penicilina y la meticilina). La Gentamicina también es activa *in vitro* contra variedades de *Salmonella* y *Shigella.* Las siguientes bacterias generalmente son resistentes a los aminoglucosidos: *Streptococcus pneumoniae,* la mayoría de las variedades de estreptococos, particularmente los organismos del grupo D y anaerobios, tales como variedades de *Bacteroides* o variedades de *Clostridium.*

Estudios *in vitro* han demostrado que un aminoglucósido combinado con un antibiótico que interfiere con la síntesis de la pared celular, puede actuar sinérgicamente contra algunas cepas de estreptococos del grupo D. La combinación de Gentamicina y penicilina G tiene un efecto bactericida sinérgico contra prácticamente todas las cepas de *Streptococcus faecallis* y sus variedades *(S. faecallis* var. *biquifaciens, S. faecallis* var. *zymogenes), S. faecium* y *S. Durans.* También se ha determinado *in vitro* un aumento del efecto mortífero contra muchas de estas cepas con combinaciones de Gentamicina y

FADA PHARMA S.A.
GUSTAVO DEL CUETO
APODERADO

FADA PHARMA S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

426 000003

ampicilina, carbenicilina, nafcilina u oxacilina.
El efecto combinado de Gentamicina y carbenicilina es sinérgico para muchas cepas de *Pseudomonas aeruginosa.* Se ha demostrado *in vitro* la sinergia de combinaciones de Gentamicina y cefalosporinas contra otros microorganismos gram-negativos. La Gentamicina puede ser activa frente a bacterias resistentes a otros aminoglucósidos. Las bacterias resistentes a un aminoglucósido pueden ser resistentes a uno o diferentes aminoglucósidos. La resistencia de las bacterias a la Gentamicina, generalmente se desarrolla lentamente.
Clasificación ATC: J01GB

INDICACIONES Y USO:

Gentamicina Inyectable está indicada en el tratamiento de infecciones serias causadas por cepas susceptibles de los siguientes microorganismos: *Pseudomonas aeruginosa, Proteus* (especies indolpositivas e indolnegativas), *Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter, Serratia*, *Citrobacter* y *Staphylococcus* (especies coagulasa positiva y coagulasa negativa).
Estudios clínicos han determinado la eficacia de Gentamicina Inyectable en sepsis neonatal bacteriana; septicemia bacteriana; e infecciones graves del sistema nervioso central (meningitis), tracto urinario, tracto respiratorio, tracto gastrointestinal (incluyendo peritonitis), tejidos cutáneo, óseo y blando (incluyendo quemaduras). Los aminoglucósidos, incluyendo la Gentamicina, no están indicados en episodios iniciales no complicados de infecciones del tracto urinario, a menos que los organismos causantes sean susceptibles a estos antibióticos y no sean susceptibles a antibióticos que tengan menor potencial de toxicidad.
Deben obtenerse muestras para cultivos bacterianos, a fin de aislar e identificar a los microorganismos causantes y determinar su susceptibilidad a la Gentamicina.
Gentamicina puede considerarse como una terapia inicial en los casos de infecciones gram-negativas confirmadas o sospechadas y es posible implementar la terapia antes de contar con los resultados de la prueba de susceptibilidad.
La decisión de continuar la terapia con esta droga debe basarse en los resultados de las pruebas de susceptibilidad, la severidad de la infección, y los conceptos adicionales importantes consignados en el "Recuadro de ADVERTENCIAS." Si los microorganismos causantes fueran resistentes a la Gentamicina, deberá implementarse otra terapia apropiada.
En infecciones graves, en las que los microorganismos causantes son desconocidos, puede administrarse Gentamicina como terapia inicial juntamente con una droga del tipo de las penicilinas o cefalosporinas, antes de contar con los resultados de la prueba de susceptibilidad. Si se sospecha que los agentes etiológicos pudieran ser microorganismos anaerobios, debe contemplarse la utilización de otra terapia antimicrobiana apropiada junto con la Gentamicina. Una vez identificado el microorganismo y su susceptibilidad, debe continuarse la terapia con antibióticos adecuados. Gentamicina ha sido utilizada con eficacia en combinación con carbenicilina, para el tratamiento de infecciones que ponían en riesgo la vida, provocadas por *Pseudomonas aeruginosa*. Se ha determinado también su eficacia cuando es utilizada juntamente con una droga del tipo de las penicilinas, para el tratamiento de endocarditis causada por estreptococos del grupo D.
Se ha demostrado también que Gentamicina Inyectable es eficaz en el tratamiento de infecciones estafilocósicas graves. Aunque no sea el antibiótico de primera elección, puede contemplarse el uso de Gentamicina Inyectable cuando están contraindicadas las penicilinas u otras drogas potencialmente menos tóxicas, y las pruebas de susceptibilidad bacteriana y el juicio clínico aconsejen su uso. Puede contemplarse también su uso en

RM

FADA PHARMA S.A.
GUSTAVO DEL CUETO
APODERADO

FADA PHARMA S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

4267

infecciones mixtas causadas por cepas susceptibles de estafilococos y organismos gram-negativos.
En el neonato con sospechada sepsis bacteriana o pneumonia estafilocósica, también se indica generalmente una droga del tipo de las penicilinas como terapia concomitante con la Gentamicina.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / Propiedades Farmacocinéticas:

Luego de la administración intramuscular de Gentamicina Inyectable, se producen concentraciones pico en suero entre los 30 y 60 minutos y es posible medir los niveles en suero durante 6 a 8 horas. Cuando se administra Gentamicina por infusión endovenosa durante un período de dos horas, las concentraciones en suero son similares a las que se obtienen por administración intramuscular.
En pacientes con función renal normal, las concentraciones pico de Gentamicina en suero (mcg/ml) son generalmente hasta de cuatro veces la dosis única intramuscular (mg/kg); por ejemplo, puede esperarse que una inyección de 1,0 mg/kg en adultos, resulte en una concentración pico en suero de hasta 4 mcg/ml; una dosis de 1,5 mg/kg puede producir niveles de hasta 6 mcg/ml.
En tanto que es posible esperar alguna variación debido a una cantidad de variables tales como la edad, temperatura corporal, superficie y diferencias fisiológicas, el paciente que recibe la misma dosis tiende a presentar niveles similares en circunstancias repetidas.
La administración de Gentamicina de 1,0 mg/kg cada 8 horas, durante el período habitual de tratamiento de 7 a 10 días en pacientes con función renal normal, no se acumula en el suero.
La Gentamicina, al igual que muchos aminoglucósidos, puede acumularse en el suero y los tejidos de pacientes tratados con dosis más elevadas o por períodos prolongados, particularmente en presencia de disfunción renal. En pacientes adultos, el tratamiento con dosis de Gentamicina de 4 mg/kg/día ó mayores durante 7 a 10 días, puede arrojar como resultado un aumento leve pero progresivo, tanto en las concentraciones pico como en las mínimas. En pacientes con disminución de la función renal, la Gentamicina se elimina del cuerpo más lentamente que en pacientes con función renal normal. Cuanto más severa sea la disminución, más lenta será la eliminación, de acuerdo a ella deberá ajustarse la dosis.
Debido a que la Gentamicina se distribuye en el fluido extracelular, las concentraciones pico en suero podrán ser inferiores a las habituales en pacientes adultos con grandes volúmenes de este fluido. Las concentraciones de Gentamicina en suero en pacientes febriles, podrán ser menores que aquellas en pacientes afebriles que reciben la misma dosis. La temperatura corporal se normaliza, las concentraciones de la droga en suero podrán elevarse. Los estados febriles y anémicos podrán estar asociados con una vida media en suero más corta que la habitual. Por lo general no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes con quemaduras severas, la vida media puede disminuir significativamente y las concentraciones en suero resultantes pueden ser menores que las que permitiría anticipar la dosis mg/kg.
Los resultados de estudios de unión a proteínas señalan que el grado de ligación de la Gentamicina es bajo; dependiendo de los métodos de comprobación utilizados éste podrá ser de entre 0 y 30%.
Luego de la administración inicial a pacientes con función renal normal, generalmente el 70% o más de la dosis de Gentamicina es recuperable en la orina en 24 horas; es posible alcanzar concentraciones superiores a los 100 mcg/ml. Poca o ninguna transformación metabólica llega a producirse; la droga es excretada principalmente por filtración

FADA PHARMA S.A.
GUSTAVO DEL QUETO
APODERADO

FADA PHARMA S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

MESA DE ENTRADAS 2005 FOLIO

glomerular.
Al cabo de varios días de tratamiento, la cantidad de Gentamicina excretada en la orina se acerca a la dosis diaria administrada. Tal como sucede con otros aminoglucósidos, una pequeña cantidad de la dosis de Gentamicina puede ser retenida por los tejidos, especialmente en los riñones. Se detectaron cantidades minúsculas de aminoglucósidos en la orina varias semanas después de la suspensión de la administración de la droga. La eliminación {clearance} renal de la Gentamicina es similar a la de la creatinina endógena.
En pacientes con marcada disminución de la función renal, hay una disminución en la concentración de aminoglucósidos en la orina y en su penetración en el parénquima renal defectuoso. Esta reducción en la excreción de la droga junto con la nefrotoxicidad potencial de los aminoglucósidos, debiera tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con infecciones del tracto urinario.
El probenecid no afecta el transporte tubular renal de la Gentamicina.
El régimen de eliminación de la creatinina endógena y el nivel de creatinina en suero, tienen una elevada correlación con la vida media de la Gentamicina en suero.
Los resultados de estas comprobaciones pueden servir de guía para el ajuste de la dosis en pacientes con disminución de la función renal (ver DOSIS Y ADMINISTRACION).
Luego de su administración parenteral, es posible detectar la Gentamicina en el suero, linfa, tejidos, esputos y en los fluidos sinovial y peritoneal. Las concentraciones en el cortex renal, algunas veces pueden ser ocho veces mayores que los niveles en suero habituales. En general, las concentraciones en bilis han sido bajas, sugiriendo una mínima excreción biliar. La Gentamicina atraviesa tanto la membrana peritoneal como la de la placenta. Debido a que los aminoglucósidos se difunden pobremente en el espacio subaracnoideo luego de la administración parenteral, las concentraciones de Gentamicina en el líquido cefalorraquídeo son a menudo bajas y dependientes de la dosis, grado de penetración, e importancia de la inflamación meníngea. Hay una mínima penetración de la Gentamicina en los tejidos oculares, luego de la administración intramuscular o endovenosa.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:

Gentamicina Inyectable puede administrarse por vía intramuscular o endovenosa. Antes de comenzar el tratamiento, debe determinarse el peso corporal del paciente, a fin de calcular la dosis correcta. La dosis de aminoglucósidos en pacientes obesos debe basarse en una estimación de la masa corporal magra. Se recomienda limitar a períodos cortos la duración del tratamiento con aminoglucósidos.

Según la bibliografía de la WHO (OMS) "List of Medicine" la concentración de Gentamicina base para Inyectable es:

1) 10 mg/mL considerada *Solución pediátrica.*
2) 40 mg/mL considerada *Solución para adultos.*

DOSIS PARA PACIENTES CON FUNCION RENAL NORMAL:

Adultos: En pacientes con infecciones graves y función renal normal, la dosis recomendada de Gentamicina Inyectable es de 3 mg/kg/día, administrados en tres dosis iguales cada 8 horas (Tabla I).
Para pacientes con infecciones que ponen en riesgo la vida, pueden administrarse cantidades de hasta 5 mg/kg/día repartidas en tres o cuatro dosis iguales.
Esta dosificación puede reducirse a 3 mg/kg/día tan pronto como sea clínicamente indicado (Tabla I).

FADA PHARMA S.A.
GUSTAVO DEL QUETO
APODERADO

FADA PHARMA S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

Cuando resulta practicable, se recomienda medir periódicamente tanto las concentraciones pico como mínimas de Gentamicina en suero a fin de asegurar niveles adecuados pero no excesivos de droga. Por ejemplo, es de esperar que la concentración pico (a los 30 a 60 minutos posteriores a la inyección intramuscular) este en el orden de los 4 a 6 mcg/ml. Cuando se monitorean concentraciones pico después de la administración intramuscular o endovenosa, la dosis debe ajustarse de modo que se eviten niveles prolongados superiores a 12 mcg/ml.
Al monitorearse los niveles mínimos (exactamente antes de la dosis siguiente), la dosis debe ajustarse de manera de evitar niveles superiores a los 2 mcg/ml.

Tabla I
GUIA DE ADMINISTRACION PARA ADULTOS
CON FUNCION RENAL NORMAL
(Administración a intervalos de 8 horas)
40 mg por ml

Peso del paciente kg	Dosis habitual para infecciones serias 1 mg/kg c/ 8 hs (3 mg/kg/día)		Dosis para infecciones que ponen en riesgo la vida (Reducir tan pronto como sea clínicamente indicado) 1,7 mg/kg c/ 8 hs (5 mg/kg/día)	
	mg/ dosis c/8hs	ml/ dosis	mg/ dosis c/8hs	mg/ dosis
40	40	1,0	66	1,6
45	45	1,1	75	1,9
50	50	1,25	83	2,1
55	55	1,4	91	2,25
60	60	1,5	100	2,5
65	65	1,6	108	2,7
70	70	1,75	116	2,9
75	75	1,9	125	3,1
80	80	2,0	133	3,3
85	85	2,1	141	3,5
90	90	2,25	150	3,75
95	95	2,4	158	4,0
100	100	2,5	166	4,2

La determinación del nivel adecuado en suero para un paciente en particular, debe tener en cuenta la susceptibilidad del microorganismo causante, la severidad de la infección y el estado de los mecanismos de autodefensa del paciente.

FADA PHARMA S.A.
GUSTAVO DEL CUETO
APODERADO

FADA PHARMA S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

4227

En pacientes con quemaduras extensas, la alteración de la farmacocinesis puede arrojar como resultado concentraciones reducidas de aminoglucósidos en suero. En el tratamiento de tales pacientes con Gentamicina, se recomienda la medición de las concentraciones en suero, como base para el ajuste de la dosis.

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

Infantes y neonatos: 7,5 mg/kg/día. (2,5 mg/kg administrados cada 8 horas.)

Neonatos prematuros o a término con una semana de edad o menos: 5 mg/kg/día. (2,5 mg/kg administrados cada 12 horas.)

La duración habitual del tratamiento para todos los pacientes, es de 7 a 10 días. En infecciones difíciles y complicadas, puede ser necesaria una terapia más prolongada. En tales casos, se recomienda el monitoreo de las funciones renal, auditiva, y vestibular, debido a que la toxicidad es más propensa a presentarse en tratamientos que se extienden más allá de los 10 días. Debe reducirse la dosis, si está clínicamente indicado.

La administración endovenosa de Gentamicina, puede ser particularmente útil para el tratamiento de pacientes con septicemia bacteriana o aquellos en estado de shock. Puede también ser la vía preferible de administración para algunos pacientes con falla cardíaca congestiva, desórdenes hematológicos, quemaduras severas o aquellos con reducción de la masa muscular. Para administración endovenosa intermitente en adultos, puede diluirse una dosis única de Gentamicina Inyectable en 50 a 200 ml de solución isotónica salina estéril o en una solución estéril de dextrosa al 5% en agua; en infantes y niños, el volumen del diluyente deberá ser menor. La solución puede ser infundida durante un período de 1/2 a 2 horas. La dosis recomendada para administración endovenosa e intramuscular es idéntica.

Gentamicina Inyectable no debe premezclarse físicamente con otras drogas, sino que debe ser administrada separadamente, de acuerdo con la vía de administración y cronograma recomendados.

DOSIS PARA PACIENTES CON DISMINUCION DE LA FUNCION RENAL:

En pacientes con función renal disminuida, debe ajustarse la dosis a fin de asegurar niveles en sangre terapéuticamente adecuados pero no excesivos. Siempre que sea posible, deben monitorearse las concentraciones de Gentamicina en suero. Un método para ajustar la dosificación es el de incrementar el intervalo entre la administración de las dosis habituales. Debido a que la concentración de creatinina en suero guarda una elevada correlación con la vida media en suero de la Gentamicina, esta prueba de laboratorio puede proporcionar elementos para el ajuste del intervalo entre dosis. Es posible aproximar el intervalo entre dosis (en horas), multiplicando el valor del nivel de creatinina en suero (mg/100 ml) por 8. Por ejemplo, a un paciente que pesa 60 kg y con un nivel de creatinina en suero de 2,0 mg/100 ml, pueden administrársele 60 mg (1 mg/kg) cada 16 horas (2x8).

En pacientes con infecciones sistémicas serias y disminución de la función renal, puede ser deseable administrar el antibiótico con más frecuencia pero en dosis reducidas. En tales pacientes, deben medirse las concentraciones de Gentamicina en suero, a fin de obtener como resultado niveles adecuados pero no excesivos. Una concentración pico y mínima, medida en forma intermitente durante la terapia, proporcionará una guía óptima para el ajuste de la dosis. Luego de la dosis inicial habitual, una guía aproximada para determinar la reducción de la dosis a intervalos de 8 horas es dividir la dosis normalmente recomendada, por el valor del nivel de creatinina en suero (Tabla II).

Por ejemplo, luego de una dosis inicial de 60 mg (1,0 mg/kg), a un paciente de 60 kg de peso y con un nivel de creatinina en suero de 2,0 mg/100 ml, podrían administrársele 30 mg cada 8 horas (60:2). Cabe señalar que el estado de la función renal puede variar en el

FADA PHARMA S.A.
GUSTAVO DEL CUETO
APODERADO

FADA PHARMA S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

4267 000008

transcurso del proceso infeccioso.
Es importante reconocer que una función renal en proceso de deterioro puede requerir una reducción mayor en la dosis, que aquella especificada anteriormente para pacientes con una disminución estable de la función renal.

Tabla II
GUIA PARA EL AJUSTE DE LA DOSIS
EN PACIENTES CON DISMINUCION DE LA FUNCION RENAL
(Dosificación a intervalos de 8 horas
luego de la dosis inicial habitual)

Creatinina en suero (mg %)	Régimen aproximado de eliminación de creatinina (ml/min/1,73 m^2)	Porcentaje de la dosis habitual consignada en la Tabla I
≤ 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

En adultos con falla renal sometidos a hemodiálisis, la cantidad de Gentamicina removida de la sangre puede variar dependiendo de varios factores, incluyendo el método de diálisis utilizado. Una hemodiálisis de 8 horas puede reducir las concentraciones de Gentamicina en suero en aproximadamente 50%. La dosis recomendada al final de cada período de diálisis es de 1 a 1,7 mg/kg, dependiendo de la severidad de la infección. En niños, puede administrarse una dosis de 2 mg/kg.
Los cronogramas de dosificación consignados no deben interpretarse como recomendaciones rígidas, sino que se ofrecen a manera de guía para la dosificación cuando la medición de los niveles de Gentamicina en suero no es practicable.
Existe una variedad de métodos para medir las concentraciones de Gentamicina en los fluidos corporales; estos incluyen técnicas microbiológicas, enzimáticas y radioimmunoensayos.

Advertencias para el personal sanitario que realizara la aplicación:

1) Para las dosis pediátricas utilizar únicamente la solución pediátrica de 10 mg/mL
2) No debe practicarse bajo ningún concepto:" La dilución de la solución de concentración de adulto para llegar a la concentración pediátrica, antes de su uso. El riesgo de los errores que pueden cometerse al utilizar el material volumétrico no

FADA PHARMA S.A.
GUSTAVO DEL CUETO
APODERADO

FADA PHARMA S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

4267

calibrado y validado, carencia de procedimientos en ambientes calificados y validados y equipamiento idóneo, puede acarrear consecuencias mas graves que la propia patología"

3) El remanente de la solución de la ampolla inyectable utilizada, deberá desecharse. (Ref. Multidose vial use summary of recomendations form CDC and WHO)

CONTRAINDICACIONES:

La hipersensibilidad a la Gentamicina es una contraindicación para su uso. Una historia de hipersensibilidad o de reacciones tóxicas serias a otros aminoglucósidos podrán contraindicar el uso de Gentamicina, debido a la comprobada sensibilidad cruzada de los pacientes a las drogas de esta clase.

ADVERTENCIAS:

Los aminoglucósidos pueden causar daño fetal cuando se los administra a una mujer embarazada. Los antibióticos aminoglucósidos atraviesan la placenta, y existen varios informes de sordera congénita bilateral irreversible, en niños cuyas madres recibieron estreptomicina durante el embarazo. No existen informes de efectos colaterales en la madre, el feto o el recién nacido en el tratamiento de mujeres embarazadas, con otros aminoglucósidos. Estudios de reproducción animal llevados a cabo en ratas y conejos, no revelaron deterioro de la fertilidad o daños al feto debidos al sulfato de Gentamicina.

No se ha determinado si el sulfato de Gentamicina puede causar daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada, o si puede afectar la capacidad de reproducción. Si se utiliza Gentamicina durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está recibiendo Gentamicina, deberá alertársela del riesgo potencial para con el feto.

Gentamicina Inyectable contiene metabisulfito de sodio, un sulfito que en ciertas personas susceptibles puede provocar reacciones de tipo alérgico, incluyendo síntomas anafilácticos y episodios asmáticos, tanto leves como de aquellos que ponen en riesgo la vida. La sensibilidad de la población en general a los sulfitos se desconoce y probablemente sea baja. La sensibilidad a los sulfitos se observa con mayor frecuencia en las personas asmáticas que en las no asmáticas.

Los pacientes bajo tratamiento con aminoglucósidos, deben permanecer en observación clínica cuidadosa debido a la toxicidad potencial asociada con su utilización.

Como sucede con otros aminoglucósidos, Gentamicina Inyectable es potencialmente nefrotóxica. El riesgo de nefrotoxicidad es mayor en pacientes con disfunción renal y en aquellos que reciben dosis elevadas o están sometidos a tratamiento prolongado.

En pacientes tratados con Gentamicina Inyectable, principalmente en aquellos con daño renal preexistente y en pacientes con función renal normal tratados con dosis más elevadas y/o bajo tratamientos más prolongados que los recomendados, puede presentarse neurotoxicidad manifestada en ototoxicidad, tanto vestibular como auditiva.

La ototoxicidad inducida por aminoglucósidos generalmente es irreversible.

Otras manifestaciones de neurotoxicidad pueden incluir entumecimiento, hormigueo, crispamiento muscular espasmódico y convulsiones.

Debe monitorearse atentamente la función renal y del octavo par craneal, especialmente en pacientes con disminución de la función renal conocida o sospechada al inicio de la terapia y también en aquellos cuya función renal es inicialmente normal, pero que evidencian signos de disfunción renal durante la terapia. Debe analizarse la orina a fin de detectar alguna disminución en la gravedad específica, aumento de la excreción de proteínas y la presencia de células. Debe realizarse periódicamente una determinación de nitrógeno de la

FADA PHARMA S.A.
GUSTAVO DEL QUETO
APODERADO

FADA PHARMA S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

urea en sangre, creatinina en suero o de la eliminación de creatinina. Cuando sea posible, se recomienda la realización de audiogramas seriados, en pacientes con edad suficiente como para ser sometidos a las pruebas, particularmente pacientes de alto riesgo. La evidencia de ototoxicidad (mareos, vértigo, ataxia, tinnitus, zumbido en los oídos o pérdida de audición) o nefrotoxicidad, requiere de un ajuste de la dosis o la suspensión de la droga. Como sucede con los otros aminoglucósidos, en casos excepcionales los cambios en la función renal y del octavo par craneal pueden no manifestarse hasta poco después de completado el tratamiento.

Cuando sea factible, deben monitorearse las concentraciones de aminoglucósidos en suero, a fin de asegurar niveles adecuados y evitar los niveles potencialmente tóxicos. Al monitorear concentraciones pico de Gentamicina, la dosis debe ajustarse de modo que se eviten niveles superiores a 12 mcg/ml por períodos prolongados. Al monitorearse los niveles mínimos de Gentamicina, la dosis debe ajustarse de manera de evitar niveles superiores a los 2 mcg/ml. Las excesivas concentraciones pico y/o mínimas de aminoglucósidos en suero pueden aumentar el riesgo de toxicidad renal y del octavo par craneal. En caso de sobredosis o reacciones tóxicas, la hemodiálisis puede ayudar a eliminar la Gentamicina de la sangre, especialmente si la función renal está o se hace comprometida. El ritmo de eliminación de la Gentamicina es considerablemente menor a través de la diálisis peritoneal que a través de la hemodiálisis.

Debe evitarse el uso simultáneo y/o sistémico secuencial o tópico de otras drogas potencialmente neurotóxicas y/o nefrotóxicas, como cisplatino, cefaloridina, canamicina, amicacina, neomicina, polimixina B, colistina, paromomicina, estreptomicina, tobramicina, vancomicina y viomicina. Otros factores que pueden aumentar el riesgo de toxicidad en el paciente son la edad avanzada y la deshidratación.

Debe evitarse el uso simultáneo de Gentamicina con diuréticos potentes, tales como ácido etacrínico o furosemida, debido a que ciertos diuréticos por sí solos pueden causar ototoxicidad. Además, cuando se los administra en forma endovenosa, los diuréticos pueden aumentar la toxicidad de los aminoglucósidos, por medio de la alteración de la concentración de antibióticos en suero y tejidos.

PRECAUCIONES:

Los antibióticos neurotóxicos y nefrotóxicos pueden ser absorbidos en cantidades importantes por la superficie del cuerpo luego de irrigaciones o aplicaciones locales.

Debe tenerse en cuenta el efecto tóxico potencial de los antibióticos administrados de esta manera.

Existen informes de aumento de la nefrotoxicidad a partir de la administración simultánea de antibióticos aminoglucósidos y cefalosporinas.

Existen informes de bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria en gatos que recibieron dosis elevadas (40 mg/kg) de Gentamicina. Debe contemplarse la posibilidad de que estos fenómenos se presenten en humanos, si se administran aminoglucósidos por cualquier vía a pacientes que están recibiendo anestésicos, o a pacientes que están recibiendo agentes bloqueantes neuromusculares, tales como succinilcolina, tubocurarina o decametonio o en pacientes que están recibiendo transfusiones masivas de sangre anticoagulada en base a citratos. Si se presenta bloqueo neuromuscular, puede revertirse con sales de calcio.

Los aminoglucósidos deben utilizarse con precaución en pacientes con desórdenes neuromusculares tales como la miastenia gravis, debido a que estas drogas pueden agravar la debilidad muscular a causa de sus potenciales efectos de tipo curare sobre la placa neuromuscular. Existen informes de pacientes con hipomagnesemia, hipocalcemia e

FADA PHARMA S.A.
GUSTAVO DEL CUETO
APODERADO

FADA PHARMA S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

4267 00012

hipocalemia, en los que durante o inmediatamente después del tratamiento con Gentamicina se presentaron parestesias, tetania, signos positivos de Chvostek y Trouseau y confusión mental. Al suceder esto en infantes, se informó de tetania y debilidad muscular. Tanto los adultos como los infantes requirieron de una adecuada terapia correctiva con electrolitos. Los pacientes ancianos podrán tener funciones renales disminuidas, las que no se manifiestan en los resultados de análisis de rutina tales como BUN o creatinina en suero. Puede ser más útil una determinación de la eliminación de creatinina. Al igual que con otros aminoglucósidos, en tales pacientes es especialmente importante el monitoreo de la función renal durante el tratamiento con Gentamicina. Existen informes de un síndrome del tipo Fanconi, con aminoaciduria y acidosis metabólica, en algunos adultos y pacientes bajo terapia con inyecciones de Gentamicina.

Está demostrada la alergenicidad cruzada entre los aminoglucósidos.

Los pacientes deben ser adecuadamente hidratados durante el tratamiento.

Aunque el mezclado *in vitro* de Gentamicina y carbenicilina resulta en una rápida e importante desactivación de la Gentamicina, esta interacción no ha sido demostrada en pacientes con función renal normal que recibieran ambas drogas por diferentes vías de administración.

Existen informes de una reducción de la vida media en suero de la Gentamicina, en pacientes con severas disminuciones de la función renal que recibieron carbenicilina y Gentamicina de manera simultánea.

El tratamiento con Gentamicina puede producir un crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles. Si esto sucede, se indica una terapia adecuada.

Con respecto al uso de diuréticos potentes y el uso simultáneo y/o consecutivo de otros antibióticos neurotóxicos y/o nefrotóxicos, y para otra información importante, véase ADVERTENCIAS.

Administración durante el embarazo--No ha sido establecida la inocuidad de su uso durante el embarazo.

REACCIONES ADVERSAS:

Nefrotoxicidad Existen informes de efectos renales adversos, demostrados por la presencia de, células o proteínas en la orina o por un aumento de BUN, NPN, creatinina en suero u oliguria. Estos se presentan con mayor frecuencia en pacientes con historia de disminución de la función renal y en pacientes bajo tratamiento durante períodos más prolongados o con dosis mayores que las recomendadas.

Neurotoxicidad Existen informes de efectos adversos serios, tanto en la rama vestibular como auditiva del nervio octavo craneal, principalmente en pacientes con disminución de la función renal (especialmente si requieren de diálisis) y en pacientes sometidos a dosis elevadas y/o tratamiento prolongado. Los síntomas incluyen mareos, vértigo, ataxia, tinitus, zumbido en los oídos y pérdida de audición, los que, al igual que con otros aminoglucosidos, pueden ser irreversibles. La pérdida de audición generalmente comienza manifestándose a través de la disminución de la percepción de los tonos agudos. Otros factores que pueden aumentar el riesgo de toxicidad incluyen las dosis excesivas, deshidratación, y la exposición anterior a otras drogas ototóxicas.

Existen informes de neuropatía periférica o encefalopatía, incluyendo entumecimiento, hormigueo, crispamiento muscular espasmódico, convulsiones y un síndrome del tipo de la miastenia grave.

Nota: El riesgo de reacciones tóxicas es bajo en pacientes con función renal normal que no reciben Gentamicina Inyectable a dosis más elevadas o por períodos más largos que los

FADA PHARMA S.A.
GUSTAVO DEL QUETO
APODERADO

FADA PHARMA S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

4267

recomendados.
Otros informes de reacciones adversas posiblemente relacionadas con la Gentamicina incluyen: depresión respiratoria, letargo, confusión, depresión, perturbaciones en la vista, pérdida de apetito, pérdida de peso, e hipotensión e hipertensión, rash, picazón, urticaria, ardor generalizado, edema de glotis, reacciones anafilactoideas, fiebre, y cefalea; náuseas, vómitos, aumento de la salivación y estomatitis; púrpura, síndrome cerebral orgánico agudo, fibrosis pulmonar, alopesia, dolor articular, hepatomegalia transitoria y esplenomegalia.
Las anormalidades de laboratorio, posiblemente relacionadas con la Gentamicina incluyen: aumento de los niveles de transaminasa en suero (SGOT, SGPT), LDH en suero, y bilirrubina; disminución del calcio, magnesio, sodio, y potasio en suero; anemia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis transitoria, eosinofilia, aumento y disminución de la cuenta de reticulocitos, y trombocitopenia. Aun cuando las anormalidades clínicas de las pruebas de laboratorio pudieran tratarse de hallazgos aislados, pueden también estar asociadas con signos y síntomas clínicamente relacionados. Por ejemplo, tetania y debilidad muscular pueden estar asociadas a hipomagnesemia o hipocalcemia o hipocalemia.
En tanto que la tolerancia local de Gentamicina Inyectable es por lo general excelente, existen informes ocasionales de dolor en el lugar de la inyección.
Informes muy escasos señalan atrofia subcutánea o necrosis adiposa, manifestada en irritación local.

SOBREDOSIS:

En caso de producirse sobredosis o reacciones tóxicas, la hemodiálisis puede ayudar a la eliminación de la Gentamicina de la sangre y resulta especialmente importante, si la función renal está o se vuelve comprometida. El ritmo de eliminación de la Gentamicina es considerablemente menor por diálisis peritoneal que por hemodiálisis.
Ante la eventualidad de una sobre dosificación comunicarse con los **Centros de Toxicología:**

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648/ 4658-7777.

PRESENTACIONES:

Gentapharma 20 uso pediátrico: Envase contenido 1,2 y 100 ampollas siendo el último de **USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO**.
Envases conteniendo 1 y 50 jeringas prellenadas x 2 ml, siendo la última de **USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.**
Gentapharma 80: Envases conteniendo 1,2 y 100 ampollas siendo este último de **USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.**
Envases conteniendo 1 y 50 jeringas prellenadas x 2 ml, siendo el último de **USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.**
Gentapharma 400: Envases conteniendo 1,25, 50 y 100 frascos ampolla x 10 ml **USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.**

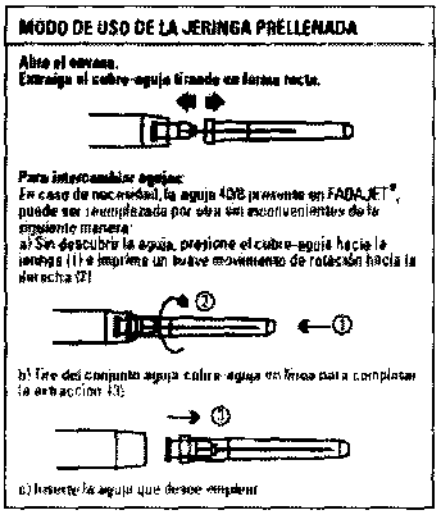
MODO DE USO DE LAS JERINGAS PRELLENADAS FADAJET:

FADA PHARMA S.A.
GUSTAVO DEL QUETO
APODERADO

FADA PHARMA S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

000013

4267



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 41.898.

- ***Proteger de la luz.***
- ***Conservar en lugar fresco y seco.***
- ***Mantener fuera del alcance de los niños.***
- **** Este medicamento debe ser utilizado bajo estricto control y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.***

FADA PHARMA S.A.
Tabaré 1641/69 - (C1437FHM) - Buenos Aires.
Director Técnico: Sebastian Leandro - Farmacéutico.

Última revisión autorizada del prospecto: 30/05/2011
Aprobado por Disposición Nº .....

FADA PHARMA S.A.
GUSTAVO DEL CUETO
APODERADO

FADA PHARMA S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749