

REF. MT265235/11

REG ISP N°B-1062/06

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GENTAMICINA SOLUCIÓN INYECTABLE 80mg/mL

~~FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL~~
~~GENTAMICINA, SOLUCIÓN INYECTABLE 80 mg / 2 mL~~

**1. COMPOSICIÓN Y PRESENTACION****Composición:**

Cada 2 mL de solución inyectable contiene:

Gentamicina sulfato 120,3 mg

(equivalente a 80 mg Gentamicina)

Excipientes c.s.p. 2,0 mL

~~(Metilparabeno, Propilparabeno, Metabisulfito de sodio, Edetato disódico (EDTA), Ácido sulfúrico y Agua para inyectables)~~**Según última fórmula probada en el registro; c.s.****Presentación**

Venta Público: Estuche de cartulina etiquetada ó impresa que puede contener 1, 2, 3, 5 ó 10 ampollas, frasco ampolla ó jeringa prellenada dentro o no de un blisterpack de papel PVC.

Envase Clínico: Estuche de cartulina ó caja de cartón etiquetado ó impreso que puede contener 1, 2, 3, 5, 10, 20, 25, 50 ó 100 ampollas, frasco ampollas ó jeringas prellenadas dentro o no de un blisterpack de papel PVC.

2. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

3. DATOS CLÍNICOS**3.1. Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento de las infecciones causadas por bacterias sensibles a gentamicina, tales como:

- sepsis
- infecciones del sistema nervioso central (meningitis)
- infecciones complicadas y recidivantes del aparato urinario cuyo tratamiento no sea posible con otros antibióticos más indicados
- infecciones gastrointestinales, incluyendo peritonitis
- infecciones de las vías respiratorias inferiores
- infecciones de la piel, huesos, tejido subcutáneo.
- Infecciones en quemados.
- Endocarditis.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GENTAMICINA SOLUCIÓN INYECTABLE 80mg/mL

Los aminoglucósidos, incluyendo gentamicina, no están indicados en episodios iniciales no complicados de infecciones del tracto urinario, a menos que los microorganismos causantes no sean sensibles a antibióticos de menor toxicidad potencial. En estos casos se recomienda administrar una dosis menor de gentamicina.

En las infecciones de las vías respiratorias inferiores se deberá asociar otro antibiótico de adecuado espectro de acción.

En las endocarditis ocasionadas por gérmenes gram positivos que no presenten resistencia de alto nivel a aminoglucósidos se podrá utilizar la gentamicina siempre asociada a un antibiótico activo frente a la pared bacteriana.

Deben realizarse estudios bacteriológicos para identificar los microorganismos causantes y su sensibilidad a gentamicina.

Deben tenerse en cuenta las directrices oficiales referentes a resistencias bacterianas y al uso y prescripción adecuados de antibióticos.

3.2 Posología y forma de administración

Gentamicina puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa. La posología a emplear es la misma y se emplea la vía intravenosa en situaciones especiales cuando la intramuscular no sea factible o resulte difícil, como en el caso de septicemia, pacientes en shock, grandes quemados, trastornos hemorrágicos, etc.

Para el cálculo de la dosis correcta debe tenerse en cuenta:

- El peso del paciente antes del tratamiento.
- El estado de la función renal determinando la concentración de creatinina sérica o el aclaramiento de creatinina. Debe realizarse un seguimiento de la función renal durante el tratamiento.

Siempre que sea posible, deben determinarse las concentraciones de gentamicina en suero, para asegurar niveles adecuados. Se recomienda medir las concentraciones séricas mínimas y máximas intermitentemente durante el tratamiento. Deben evitarse concentraciones máximas (30-90 minutos después de la inyección) superiores a 12 µg/ml y concentraciones mínimas (justo antes de la siguiente dosis) superiores a 2 µg/ml.

La dosis, vía y pauta de administración, se establecen según la gravedad de la infección, la sensibilidad del germen infectante, la edad, peso y estado general del paciente. La pauta usual es la siguiente:

1. Función renal normal:

Adultos:

La dosis normal en infecciones graves es de 3 mg/kg/día, repartidas en tres dosis iguales (cada 8 horas).

La administración en forma de dosis única diaria (3 mg/kg/día) por perfusión intravenosa durante 60 minutos es una pauta posológica alternativa en pacientes adultos no neutropénicos y pacientes inmunocompetentes con una función renal

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GENTAMICINA SOLUCIÓN INYECTABLE 80mg/mL**

normal. No está recomendada en infecciones de riesgo vital como endocarditis, bacteremias y grandes quemados.

En infecciones de riesgo vital pueden administrarse hasta 5 mg/kg/día repartidas en 3 ó 4 dosis iguales (cada 8 ó 6 horas). Esta dosificación debe reducirse a la de 3 mg/kg/día, tan pronto como el cuadro clínico lo permita.

En infecciones de gravedad moderada e infecciones urinarias puede administrarse una dosificación de 2 mg/kg/día, repartidas en dos dosis iguales (cada 12 horas), pero si no se obtuviese una respuesta clínica inmediata, se deberá administrar la pauta de 3 mg/kg/día, repartida en 3 dosis iguales (cada 8 horas).

Niños:

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

Lactantes y recién nacidos de más de una semana: 7,5 mg/kg/día (2,5 mg/kg administrados cada 8 horas).

Prematuros, recién nacidos a término, y hasta una semana de edad: 5 mg/kg/día (2,5 mg/kg administrados cada 12 horas).

2. Función renal alterada:

En pacientes con insuficiencia renal, la concentración sérica de gentamicina se debe monitorizar por procedimientos de análisis apropiados. Siempre deben mantenerse los niveles de gentamicina dentro del rango terapéutico apropiado, por lo que si es necesario se aumentarán los intervalos entre dosis. Si no es posible la monitorización, se controlará la función renal (teniendo en cuenta los valores de creatinina) y la situación clínica del paciente, manteniendo intervalos amplios entre dosis cuando la situación lo requiera.

Es preciso tener en cuenta que el estado de la disfunción renal puede variar durante el transcurso del tratamiento.

La gentamicina se elimina por hemodiálisis y diálisis peritoneal. Puesto que aproximadamente la mitad del fármaco se elimina durante la diálisis se debe administrar el 50% de una dosis completa al finalizar la diálisis para mantener una concentración plasmática suficiente. En niños esta dosis puede llegar a 2 mg/kg.

Duración:

La duración del tratamiento es de 7-10 días. En infecciones graves y complicadas que requieran un tratamiento superior a 10 días, debe reconsiderarse el uso de gentamicina. En el caso de continuar, se recomienda controlar las funciones renal, auditiva y vestibular y los niveles séricos de gentamicina.

Las infecciones no complicadas producidas por microorganismos sensibles a gentamicina, deberán responder en 24-48 h. Si no se obtiene respuesta clínica definitiva en 3-5 días, se suspenderá el tratamiento y se revisará la sensibilidad del microorganismo al antibiótico. El fallo del tratamiento puede deberse a una resistencia del microorganismo o a la presencia de un foco séptico que precise drenaje quirúrgico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GENTAMICINA SOLUCIÓN INYECTABLE 80mg/mL****Forma de administración:**

Gentamicina puede administrarse por inyección intravenosa o intramuscular profunda. Para la administración intravenosa la gentamicina debe diluirse en solución salina isotónica o en solución acuosa de dextrosa al 5%, sin exceder la concentración de 1 mg/ml y perfundirse durante un periodo de 1/2 a 2 horas.

Para la administración intramuscular inyectar profundamente en una masa muscular grande realizando previamente una aspiración para evitar la inyección inadvertida en un vaso sanguíneo.

3.3 Contraindicaciones

Gentamicina está contraindicado en pacientes con alergia a la gentamicina u otros aminoglucósidos así como a cualquiera de los excipientes contenidos en la formulación.

3.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar el tratamiento con gentamicina debe investigarse la posible existencia de antecedentes de hipersensibilidad a aminoglucosidos. Si ocurriera una reacción alérgica se interrumpirá el tratamiento con gentamicina y se instaurará un tratamiento de soporte adecuado.

Los pacientes tratados con aminoglucósidos deben someterse a una estrecha observación clínica a causa de la toxicidad potencial asociada a su uso. Los pacientes adultos y pediátricos que reciban durante más de 7-10 días Gentamicina para el tratamiento de infecciones graves, o que deban ser tratados con dosis mayores de las recomendadas según su edad, peso, o la función renal estimada, deberán someterse a valoraciones periódicas de la función renal y de los electrolitos séricos durante el tratamiento.

La neurotoxicidad, se manifiesta como ototoxicidad bilateral y/o vestibular, en pacientes tratados con aminoglucósidos. El riesgo de ototoxicidad inducida por aminoglucósidos es mayor en pacientes con insuficiencia renal, y en aquellos que reciben altas dosis, o tratamientos prolongados. En primer lugar suele producirse pérdida de audición en las frecuencias altas, detectable únicamente por audiometría.

Puede aparecer vértigo, pudiendo ser indicio de lesión vestibular. Otras manifestaciones de neurotoxicidad pueden incluir: entumecimiento, hormigueo, espasmos musculares y convulsiones. El riesgo de ototoxicidad por aminoglucósidos está en relación con el grado de exposición, parece claro que si los niveles séricos de gentamicina se mantienen por debajo de 10 µg/ml, el riesgo es menor. Los pacientes que desarrollan lesiones cocleares o vestibulares pueden no manifestar síntomas durante el tratamiento que advierta de la toxicidad del VIII par craneal, pudiendo producirse pérdida auditiva bilateral total o parcial irreversible, una vez finalizado el mismo. La ototoxicidad debida a aminoglucósidos es, generalmente, irreversible.

Al igual que otros aminoglucósidos, gentamicina es potencialmente nefrotóxico. El riesgo de nefrotoxicidad es mayor en pacientes con función renal alterada y en los que reciben dosis más elevadas o durante periodos más prolongados. Otros factores que

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GENTAMICINA SOLUCIÓN INYECTABLE 80mg/mL**

pueden aumentar el riesgo de toxicidad con la edad avanzada y la deshidratación. Los pacientes deben mantenerse bien hidratados durante el tratamiento.

Debe monitorizarse cuidadosamente la función auditiva, así como la función renal, especialmente en pacientes con insuficiencia renal conocida o sospechada, así como en aquellos pacientes con función renal inicialmente normal pero que desarrollen signos de insuficiencia renal durante el tratamiento. Las concentraciones séricas deben controlarse siempre que sea posible para asegurar niveles adecuados y evitar los niveles potencialmente tóxicos. Deben realizarse análisis de orina para detectar incrementos en la excreción de proteínas, la presencia de células o cilindros y la disminución de su densidad.

Periódicamente deben determinarse la creatinina sérica o el aclaramiento de creatinina. Siempre que sea posible, deben obtenerse audiometrías en serie, en pacientes con edad suficiente para poder colaborar en las pruebas, particularmente en los de alto riesgo. La aparición de evidencias de ototoxicidad (mareo, vértigo, tinnitus, zumbidos en los oídos y pérdida de audición) o de nefrotoxicidad requiere un ajuste de la dosis o la suspensión del tratamiento, según los casos.

Se ha observado bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria tras inyección parenteral, instilación tópica (irrigación ortopédica y abdominal o tratamiento local de empiema) y administración oral de aminoglucósidos. La posibilidad de parálisis respiratoria debe tenerse en cuenta si se administran aminoglucósidos por cualquier vía, especialmente en pacientes con trastornos musculares como miastenia gravis, parkinson o botulismo infantil, que reciben anestésicos, bloqueantes neuromuscular como tubocurarina, succinilcolina, decametónio o en pacientes con hipomagnesemia, hipocalcemia o que reciban transfusiones masivas de sangre anticoagulada con citrato. Si se produce el bloqueo neuromuscular, las sales de calcio pueden revertir la parada respiratoria, aunque puede ser necesaria ventilación mecánica.

Se aconseja no emplear la dosis única diaria en pacientes inmunocomprometidos, insuficiencia renal y embarazo.

En caso de intervención quirúrgica, se debe informar al anestesta de la administración de este medicamento.

La gentamicina pueden absorberse en cantidades significativas tras su irrigación o aplicación local, por lo que debe tenerse en cuenta su potencial toxicidad al administrarlo de esta manera.

En pacientes con grandes quemaduras, la alteración de la farmacocinética puede provocar que las concentraciones séricas de aminoglucósidos sean menores. En tales pacientes se recomienda medir las concentraciones séricas durante el tratamiento con gentamicina y ajustar la posología en función de las mismas.

Los pacientes ancianos pueden presentar una reducción de la función renal que se refleje en el aclaramiento de creatinina. Al igual que con otros aminoglucósidos, en estos pacientes es especialmente importante vigilar la función renal durante el tratamiento con gentamicina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GENTAMICINA SOLUCIÓN INYECTABLE 80mg/mL**

En algunos adultos y lactantes tratados con gentamicina se ha descrito un síndrome similar al de Fanconi, con aminoaciduria y acidosis metabólica.

El tratamiento con gentamicina puede dar lugar a la proliferación de microorganismos no sensibles. Si esto sucede, debe instaurarse el tratamiento adecuado.

Los aminoglucósidos deben de emplearse con precaución en prematuros y neonatos debido a la inmadurez renal de estos pacientes y que puede prolongar la semivida plasmática de estos fármacos.

3.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Como con otros aminoglucósidos, debe evitarse la administración sistémica o tópica, concomitante o consecutiva de otros fármacos potencialmente neurotóxicos o nefrotóxicos. El uso concomitante de Gentamicina con otros fármacos que son potencialmente nefrotóxicos, aumenta el riesgo de nefrotoxicidad.

Estos fármacos incluyen aminoglucósidos, vancomicina, polimixina B, colistina, organoplatinis, altas dosis de metotrexato, ifosfamida, pentamidina, foscarnet, algunos fármacos antivirales (aciclovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, tenovir), anfotericina B, inmunosupresores como ciclosporina, o tacrolimus y productos de contraste iodados. Si es necesaria la asociación, deberá monitorizarse estrechamente la función renal con las pruebas de laboratorio necesarias. Otros factores que pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad son la edad avanzada y la deshidratación.

Debe evitarse también la administración concomitante de gentamicina y diuréticos del asa (ácido etacrínico, furosemida): hay estudios en los que se ha registrado potenciación de la ototoxicidad, con episodios de sordera, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Se ha descrito un aumento de la nefrotoxicidad tras la administración concomitante de antibióticos aminoglucósidos y ciertas cefalosporinas.

Bloqueantes neuromusculares (succinilcolina, tubocurarina o pancuronio), anestésicos o transfusiones masivas de sangre con citrato como anticoagulante, hay estudios en los que se ha registrado potenciación de la acción del bloqueante neuromuscular, con casos de parálisis respiratoria, por su efecto aditivo al competir el aminoglucósido con la acetilcolina en la placa neuroefectora. Si se produce un bloqueo neuromuscular, la situación puede revertir con sales de calcio aunque puede ser necesaria ventilación mecánica.

La mezcla *in vitro* de un antibiótico aminoglucósido y un betalactámico (penicilinas o cefalosporinas) puede producir una inactivación mutua significativa. En pacientes con alteraciones de la función renal y en algunos pacientes con función renal normal se ha descrito la reducción de la semivida sérica del aminoglucósido incluso cuando éste y el antibiótico penicilínico se administran por separado y por vías diferentes. Se ha descrito la reducción de la semivida sérica de la gentamicina en pacientes con alteraciones renales graves tratados con carbenicilina y gentamicina de manera concomitante.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GENTAMICINA SOLUCIÓN INYECTABLE 80mg/mL

Habitualmente, tal inactivación del aminoglucósido sólo es clínicamente significativa en pacientes con alteraciones graves de la función renal. La inactivación puede continuar en muestras de líquidos corporales recogidas para analizar, obteniéndose lecturas inexactas de aminoglucósidos. Estas muestras deben manejarse adecuadamente (valoradas rápidamente, congeladas o tratadas con β -lactamasas).

Interacciones con pruebas de laboratorio:

Gentamicina puede producir incrementos en los valores normales de nitrógeno uréico, transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, creatinina y lactato deshidrogenasa.

La gentamicina puede producir descensos en los valores normales de sodio, potasio, magnesio y calcio.

3.6. Embarazo y lactancia

Embarazo:

Los antibióticos aminoglucósidos atraviesan la placenta y pueden provocar daños en el feto si se administran a mujeres gestantes. Se han comunicado casos de sordera congénita bilateral total irreversible en niños cuyas madres fueron tratadas con aminoglucósidos, incluida la gentamicina, durante el embarazo.

A pesar de que su uso no es recomendable en mujeres embarazadas, el beneficio terapéutico a alcanzar puede ser eventualmente superior al riesgo potencial teratógico, pudiendo estar justificado su uso en tales casos, siempre bajo un riguroso control clínico.

Si se administra gentamicina durante el embarazo o la paciente queda embarazada durante el tratamiento con gentamicina, debe informársele de los posibles riesgos para el feto.

Lactancia:

La gentamicina se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna, aunque en caso de que la madre presente insuficiencia renal, los niveles de gentamicina en la leche aumentan apreciablemente. No obstante, los aminoglucósidos se absorben escasamente a través del tracto gastrointestinal y, por tanto, no es probable que el lactante absorba cantidades significativas de los mismos.

Se valorará si debe discontinuarse la lactancia durante el tratamiento, dado que no puede descartarse la posibilidad de reacciones adversas en el lactante. En caso de insuficiencia renal, deberá evitarse la lactancia.

3.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debido a su toxicidad vestibular, no se descarta la posibilidad de que el tratamiento con gentamicina pueda afectar a la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinaria, en especial en pacientes que recibieron tratamientos prolongados o elevadas dosis, en casos de insuficiencia renal no controlada, o en ancianos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GENTAMICINA SOLUCIÓN INYECTABLE 80mg/mL

3.8 Reacciones adversas

Todos los aminoglucósidos tienen el potencial de inducir toxicidad auditiva, vestibular y renal y bloqueo neuromuscular (ver Advertencias y Precauciones). Estas reacciones adversas se producen más frecuentemente en pacientes con insuficiencia renal, en pacientes en tratamiento con medicamentos ototóxicos o nefrotóxicos y en pacientes tratados durante largos períodos y/o con dosis superiores a las recomendadas.

Estas reacciones son dependientes de la dosis, del espaciado de las mismas y de la duración del tratamiento. Los síntomas pueden aparecer durante el tratamiento o una vez finalizado el mismo.

A continuación se presenta el listado de reacciones adversas en función de los sistemas afectados y en orden decreciente de frecuencia según los criterios: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$; $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), raros ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$) y muy raros ($> 1/100.000$; $< 1/10000$).

Transtornos neurológicos		
	muy frecuentes	Neurotoxicidad-ototoxicidad: los efectos tóxicos del VIII par craneal pueden producir pérdida de la audición, vértigo o ambos efectos a la vez. La gentamicina afecta fundamentalmente a la función auditiva. El daño coclear incluye pérdida de la audición en frecuencias altas y generalmente ocurre antes de que la pérdida de audición clínica pueda detectarse mediante pruebas audiométricas. Neurotoxicidad-bloqueo neuromuscular: después del tratamiento con aminoglucósidos pueden aparecer parálisis muscular aguda y apnea.
Transtornos renales		
	muy frecuente	Nefrotoxicidad: pueden presentarse elevaciones de la creatinina sérica, albuminuria, presencia en la orina de cilindros, leucocitos o eritrocitos, azotemia y oliguria. Los pacientes de edad avanzada y pediátricos corren riesgo especialmente, por lo que se aconseja una estrecha monitorización clínica. Se recomienda una valoración del estado basal y una evaluación periódica de la función renal y de los electrolitos séricos en los pacientes que reciban un tratamiento prolongado (es decir, mayor de 7- 10 días) con Gentamicina o que sean tratados con dosis mayores de las recomendadas en función de la edad, peso o de la función renal estimada. Los cambios en la función renal son generalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento.

REF. MT265235/11
REG ISP N°B-1062/06

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GENTAMICINA SOLUCIÓN INYECTABLE 80mg/mL

Generales		
	muy frecuente	Fiebre medicamentosa
Alteraciones Dermatológicas		
	Poco frecuentes	Atrofia subcutánea o esteatonecrosis por irritación local tras la administración intramuscular de gentamicina
	Muy Raros	Síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica con el uso de aminoglucósidos, incluyendo gentamicina
Trastornos del sistema inmunológico		
	Muy raro	Anafilaxis
Trastornos cardiovasculares		
	Raros	Hipotensión; hipomagnesemia
Trastornos sanguíneos		
	Raros	Eosinofilia, anemia

Otros efectos adversos notificados, pero con frecuencia no conocida (las frecuencias no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) son los siguientes:

- Neurotoxicidad: Síntomas que incluyen mareo, tinnitus, ataxia, retumbar de oídos.
- Alteraciones dermatológicas: Erupción cutánea.
- Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómitos.
- Trastornos musculoesqueléticos: Parestesia, artralgia.
- Trastornos neurológicos: Cefalea, temblores.
- Entumecimiento, hormigueo en la piel, temblor muscular, convulsiones y síndrome similar a miastenia gravis.
- Otras reacciones adversas notificadas, posiblemente relacionadas con gentamicina incluyen: Depresión respiratoria, letargia, confusión, depresión, alteraciones visuales, disminución del apetito, pérdida de peso, hipertensión; picores, urticaria, ardor generalizado, edema laríngeo, reacciones anafilactoides, aumento de la salivación, estomatitis, púrpura, pseudotumor cerebral, síndrome orgánico agudo cerebral, fibrosis pulmonar, alopecia, dolor articular, hepatomegalia pasajera, esplenomegalia.
- Alteración de valores de laboratorio, posiblemente relacionados con gentamicina: Aumento de transaminasas en suero (SGOT, SGPT), aumento de bilirrubina y lactasa deshidrogenasa en suero (LDH); disminución en suero de calcio, magnesio, sodio y potasio; leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis pasajera, eosinofilia, aumentos y disminuciones en el recuento de reticulocitos, y trombocitopenia.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GENTAMICINA SOLUCIÓN INYECTABLE 80mg/mL**

Aunque las alteraciones de los valores de laboratorio puedan ser casos aislados, pueden estar asociados con signos y síntomas relacionados clínicamente.

- Aunque la tolerancia local a Gentamicina es generalmente excelente, ocasionalmente ha sido notificado dolor en el lugar de la inyección.

3.9. Sobredosis

Los síntomas más característicos de la sobredosificación de aminoglucósidos es la aparición de sordera y/o alteraciones del equilibrio, insuficiencia renal y parálisis respiratoria. Tratamiento: Tratamiento de soporte. No se recomienda el empleo de diuréticos, especialmente del tipo de la furosemida, ya que podría agravar la insuficiencia renal. En caso de bloqueo neuromuscular intenso puede ser útil la administración iv de sales de calcio, aunque puede ser precisa la ventilación mecánica. La hemodiálisis puede ayudar a eliminar el exceso de antibiótico de la sangre. También pueden reducirse los niveles de fármaco por medio de hemofiltración arteriovenosa continua. En neonatos puede considerarse la posibilidad de transfusión exsanguínea.

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**4.1. Propiedades farmacodinámicas**

Gentamicina es un antibiótico del grupo de los aminoglucósidos, semisintético, derivado de la kanamicina, de acción bactericida. Se une a la subunidad 30S de los ribosomas bacterianos produciendo un complejo de iniciación 70S de carácter no funcional, de forma que se interfiere la síntesis proteica.

Un microorganismo puede ser considerado susceptible si el valor de la concentración mínima inhibitoria (CMI) para la gentamicina es igual o inferior a 4 µg/ml. Se considera resistente si la CMI es igual o superior a 16 mg/ml e intermedio si es 8 µg/ml. Se considera que una cepa presenta resistencia de alto nivel a aminoglucósidos si presenta una CMI mayor o igual a 500 µg/ml.

El espectro de actividad *in vitro* de la gentamicina incluye los siguientes microorganismos:

Gram-negativos:

Escherichia coli
Proteus spp
Providencia spp,
Klebsiella spp
Enterobacter spp
Serratia spp,
Citrobacter freundii.
Salmonella spp
Shigella spp
Yersinia pestis
Pseudomonas aeruginosa
Francisella tularensis



REF. MT265235/11

REG ISP N°B-1062/06

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GENTAMICINA SOLUCIÓN INYECTABLE 80mg/mL***Brucella abortus.*

La CMI de gentamicina frente a *Serratia spp* es dos veces menor que la de los demás aminoglucósidos y se considera que es el aminoglucósido de elección en las infecciones ocasionadas por esta bacteria.

Gram-positivos:*Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina

Estafilococos coagulasa negativos sensibles a meticilina

Son resistentes:**Gram-negativos***Acinetobacter baumannii**Burkholderia cepacea**Stenotrophomonas maltophilia***Gram-positivos:***Streptococcus pneumoniae**Streptococcus pyogenes,**Streptococcus spp**Enterococcus spp**Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina

Estafilococos coagulasa negativos resistentes a meticilina

La gentamicina no es activa frente a gérmenes anaerobios, *Rickettsia*, *Mycoplasma*, hongos o virus.

A pesar de la baja actividad que presenta la gentamicina frente a gérmenes gram positivos, la asociación de gentamicina y antibióticos que actúan frente a la pared bacteriana, betalactámicos y glicopéptidos, se utiliza en infecciones graves, como endocarditis por estafilococos, estreptococos, enterococos y *Lysteria*, siempre que las cepas no presenten resistencia de alto nivel a gentamicina.

La utilización de gentamicina en infecciones ocasionadas por estafilococos sensibles in vitro a este antibiótico pueden favorecer la aparición de cepas resistentes por lo que se debe adicionar un antibiótico de adecuado espectro de acción.

El efecto combinado de gentamicina y carbenicilina es sinérgico frente a muchas cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. También se ha observado sinergia *in vitro* frente a otros bacilos gramnegativos tanto fermentadores como no fermentadores con asociaciones de gentamicina y cefalosporinas y penicilina de espectro ampliado, aztreonam o carbapenem.

La resistencia a gentamicina tanto natural como inducida y en gram positivos y negativos se puede deber a modificaciones de la penetración en la bacteria, en el lugar de unión del ribosoma o por inactivación enzimática mediada por plásmidos.

La aparición de resistencia bacteriana a la gentamicina durante el tratamiento es poco frecuente, salvo en el tratamiento de infecciones ocasionadas por estafilococos, y se desarrolla, generalmente de forma lenta, en pacientes con un alto inóculo de gérmenes, como quemados y pacientes con fibrosis quística.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GENTAMICINA SOLUCIÓN INYECTABLE 80mg/mL**

La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y con el tiempo. Se debería obtener información local de las resistencias sobre especies seleccionadas, sobre todo cuando se trate de infecciones graves. La información previa sólo proporciona una idea aproximada de la probabilidad que el microorganismo sea susceptible a gentamicina.

4.2. Propiedades farmacocinéticas**Absorción:**

Tras la administración intramuscular de Gentamicina la concentración sérica máxima se alcanzan entre 30 y 60 minutos después y se detecta su presencia en suero durante seis a ocho horas. Si se administra gentamicina en perfusión intravenosa en un periodo de dos horas, las concentraciones séricas son similares a las obtenidas mediante administración intramuscular.

En pacientes con función renal normal, las concentraciones séricas máximas de gentamicina ($\mu\text{g/ml}$) son por lo general hasta cuatro veces la dosis intramuscular única (mg/kg); p.ej., es previsible que una inyección de 1,0 mg/kg produzca en adultos una concentración sérica máxima de hasta 4 $\mu\text{g/ml}$; una dosis de 1,5 mg/kg puede producir concentraciones de hasta 6 $\mu\text{g/ml}$.

La gentamicina se absorbe mal por vía oral y en sangre sólo se detectan cantidades mínimas tras su administración por esta vía.

Distribución:

La gentamicina se distribuye por el líquido extracelular, por lo que las concentraciones séricas máximas en pacientes con un gran volumen de distribución pueden ser inferiores a lo habitual. Las concentraciones séricas de gentamicina en pacientes febriles pueden ser inferiores a las de pacientes afebriles tratados con la misma dosis, por lo que cuando la temperatura corporal recupera la normalidad, las concentraciones séricas del fármaco pueden aumentar. Los estados febriles y anémicos pueden asociarse a una semivida sérica menor de lo habitual. En pacientes con quemaduras graves, la semivida puede disminuir significativamente y las concentraciones séricas resultantes pueden ser inferiores a lo que correspondería a la dosis habituales.

Tras la administración parenteral puede detectarse gentamicina en el suero, la linfa, los tejidos y el esputo, así como en los líquidos pericárdico, pleural, sinovial y peritoneal. Las concentraciones en la corteza renal pueden ser en ocasiones ocho veces más altas que las concentraciones séricas habituales. Las concentraciones de gentamicina en la bilis son generalmente bajas, lo que indica que la excreción biliar es mínima. La gentamicina atraviesa tanto la membrana peritoneal como la placentaria. La difusión de los aminoglucósidos al espacio subaracnoideo tras la administración parenteral es escasa, por lo que las concentraciones de gentamicina en el líquido cefalorraquídeo suelen ser bajas y dependen de la dosis, el índice de penetración y el grado de inflamación meníngea.

Las concentraciones de gentamicina en el esputo son bajas si se administran las dosis habituales de Gentamicina por vía parenteral.

REF. MT265235/11**REG ISP N°B-1062/06****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****GENTAMICINA SOLUCIÓN INYECTABLE 80mg/mL**

El grado de unión de la gentamicina a proteínas es escaso y se libera rápidamente de sus puntos de unión.

Según los métodos empleados para el análisis, puede oscilar entre 0 y 30%.

Eliminación:

Tras la primera administración a pacientes con función renal normal, generalmente $\geq 70\%$ de la dosis de gentamicina se recupera en la orina en 24 horas; pueden alcanzarse concentraciones en orina de más de 100 $\mu\text{g/mL}$. Se produce muy poca o ninguna transformación metabólica; el fármaco se excreta principalmente por filtración glomerular. En consecuencia, las concentraciones en orina son elevadas.

Después de varios días de tratamiento, la cantidad de gentamicina excretada en la orina se aproxima a la dosis diaria administrada. Como sucede con otros aminoglucósidos, una pequeña cantidad de gentamicina puede permanecer en los tejidos, especialmente en los riñones. Se han detectado cantidades ínfimas de aminoglucósidos en orina semanas después del final del tratamiento. El aclaramiento renal de la gentamicina es similar al de la creatinina endógena.

En pacientes con insuficiencia renal importante se produce una disminución de la concentración de aminoglucósidos en orina y de la penetración en el parénquima renal anómalo. Debe tenerse en cuenta esta menor excreción del fármaco, así como la nefrotoxicidad potencial de los aminoglucósidos, cuando se administra a pacientes con infecciones urinarias.

El probenecid no afecta al transporte tubular renal de la gentamicina.

El aclaramiento de la creatinina y la concentración sérica de creatinina tienen una gran correlación con la semivida sérica de la gentamicina. Los resultados de estas pruebas pueden ser orientativos para ajustar la posología en pacientes con alteraciones renales.

La gentamicina, como todos los aminoglucósidos, puede acumularse en el suero y los tejidos de los pacientes tratados con dosis más altas de lo habitual durante periodos prolongados, especialmente si su función renal está alterada. En pacientes adultos, el tratamiento con dosis de gentamicina $\geq 4 \text{ mg/kg/día}$ durante siete a diez días pueden producir un leve y progresivo aumento de las concentraciones máxima y mínima. En pacientes con función renal alterada, la gentamicina se elimina del organismo más lentamente que en pacientes con función renal normal. Cuanto más grave es la alteración, más lento es el aclaramiento. (Debe ajustarse la posología)

Recién nacidos, lactantes y niños:

La farmacocinética de la gentamicina en recién nacidos y lactantes depende en parte del peso al nacer y de la edad gestacional y posnatal. La semivida y el volumen aparente de distribución de la gentamicina en recién nacidos y lactantes puede disminuir con la edad; la semivida presenta una relación inversa con el peso al nacer y el aclaramiento de creatinina. Estos datos se resumen en la tabla siguiente:

REF. MT265235/11
REG ISP N°B-1062/06
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GENTAMICINA SOLUCIÓN INYECTABLE 80mg/mL

Grupo	Semivida de gentamicina (horas)	Volumen aparente de distribución de gentamicina (% de peso corporal)
Recién nacidos		
A término (<1 semana)	5	50
Gran prematuro (<1 semana)	5	50
Prematuro		
<1500 g	11,5	
1500-2000 g	8	
>2000 g	5	
Lactantes		
1 semana - 6 meses	3	30

En niños de uno a quince años de edad, la semivida es de 1,5 horas aproximadamente y el volumen aparente de distribución es un 27% del peso corporal, aproximadamente. Si bien puede esperarse cierta variación en la farmacocinética de la gentamicina en recién nacidos y niños debida a variables como la edad, la temperatura corporal, el peso o la superficie corporal y las diferencias fisiológicas, en un ciclo de tratamiento de siete a diez días con la pauta posológica recomendada no se produce acumulación sérica significativa del fármaco, si la función renal es normal.

La excreción urinaria de gentamicina muestra una gran correlación con el aclaramiento de creatinina y la edad posnatal. Aproximadamente el 10% de la dosis administrada a recién nacidos de menos de tres días de edad se excreta en la orina durante las 12 primeras horas; en recién nacidos de cinco a cuarenta días de edad, se excreta alrededor del 40% en ese mismo periodo. A medida que aumenta la edad posnatal y consecuentemente, la madurez renal, la gentamicina se excreta con mayor rapidez. Después de varios días de tratamiento, la cantidad de gentamicina excretada en la orina se aproxima, sin alcanzarla, a la dosis diaria administrada.

4.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad aguda realizados en ratas y ratones se alcanzaron valores de DL50 de 60-80 mg/kg (vía intravenosa), tras administración por vía intraperitoneal o vía subcutánea se han alcanzado valores superiores de DL50.

Tras administración diaria de gentamicina por vía subcutánea a dosis superiores de 40 mg/kg, durante 4 semanas se produce lesión renal en ratas. Asimismo, tras la administración de 20 mg/kg, durante 4 semanas aparece toxicidad vestibular.

Los órganos del aparato vestibular y los órganos cocleares así como los túbulos renales son órganos diana en la toxicidad de gentamicina también en cobayas y monos. Los resultados de los estudios de toxicidad animal están de acuerdo con el bajo índice terapéutico de los antibióticos aminoglucósidos observados en su utilización clínica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GENTAMICINA SOLUCIÓN INYECTABLE 80mg/mL**

Gentamicina produce menos toxicidad renal en animales cuando se administra en forma de dosis única diaria en lugar de dosis intermitentes cada 8 ó 12 h.

Dado que el fármaco se administra durante períodos cortos de tiempo, no se han llevado a cabo estudios de potencial carcinogénico y no se ha estudiado el potencial mutagénico de gentamicina.

Se han realizado estudios de reproducción con gentamicina de forma repetida en ratas, cuyos resultados demostraron ototoxicidad en la descendencia. Aunque el riesgo de malformaciones fetales no puede ser excluido, la relevancia de estos hallazgos en la utilización clínica de gentamicina a dosis terapéuticas durante el embarazo es desconocida.

5. DATOS FARMACÉUTICOS**5.2. Incompatibilidades**

Las mezclas extemporáneas de antibióticos betalactámicos y aminoglucósidos, pueden dar lugar a una inactivación mutua. Si se administran conjuntamente, nunca deben mezclarse en la misma botella para uso intravenoso.

Gentamicina es incompatible con amfotericina B, cefalotina sódica, nitrofurantoína sódica, sulfadiazina sódica y tetraciclinas.

Asimismo deben comprobarse incompatibilidades en caso de que se adicione cualquier otro medicamento a la solución.

5.3. Periodo de validez

3 años

5.4. Precauciones especiales de conservación

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor luz y humedad a temperaturas inferiores a los 30°C.

5.5. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

IV.

Para la administración intravenosa la gentamicina debe diluirse en solución salina isotónica o en solución acuosa de dextrosa al 5%, sin exceder la concentración de 1 mg/ml y perfundirse durante un periodo de ½ a 2 horas.

La gentamicina es compatible físicamente a una concentración de 0,8 mg/ml con las siguientes soluciones, pudiendo mantenerse a temperatura ambiente sin menoscabo de su actividad hasta 24 horas: agua para inyección; solución salina isotónica; dextrosa al 5%; dextrosa al 10%; solución Ringer; solución de lactato de Ringer.

