

GENTAMICINA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gentamicina 80 mg/2 mL Solución Inyectable

Gentamicina 120 mg/1,5 mL Solución Inyectable

Gentamicina 160 mg/2 mL Solución Inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Gentamicina 80 mg/2 mL Solución Inyectable

Cada 2 mL contienen:

Gentamicina sulfato equivalente a gentamicina base 80 mg.

Excipientes c.s.

Gentamicina 120 mg/1,5 mL Solución Inyectable

Cada 1,5 mL contienen:

Gentamicina sulfato equivalente a gentamicina base 120 mg.

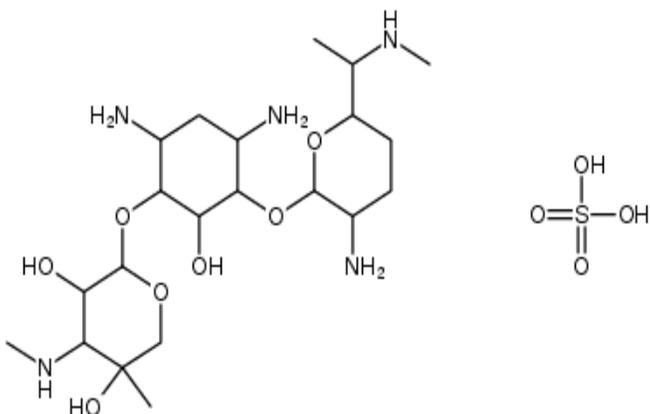
Excipientes c.s.

Gentamicina 160 mg/2 mL Solución Inyectable

Cada 2 mL contienen:

Gentamicina sulfato equivalente a gentamicina base 160 mg.

Excipientes c.s.



(3R,5R)-2-[[[(1S,4S,6R)-4,6-diamino-3-[(2R,3R,6S)-3-amino-6-[1-(metilamino)etil]oxan-2-il]oxi-2-hidroxiciclohexil]oxi-5-metil-4-(metilamino)oxano-3,5-diol]; ácido sulfúrico.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gentamicina 80 mg/2 mL, 120 mg/1,5 mL y 160 mg/2 mL se presenta en solución inyectable para administración por vía intramuscular o intravenosa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la Gentamicina.

4.2. Posología y forma de administración

Gentamicina solución inyectable puede administrarse por vía IM o IV. Se debe obtener el peso corporal del paciente antes de iniciar el tratamiento para calcular la dosis correcta. La dosis de los aminoglucósidos en pacientes obesos debe basarse en una estimación de la masa corporal magra. Es deseable limitar la duración del tratamiento con aminoglucósidos a un tiempo corto.

Pacientes con función renal normal

Adultos

La dosis recomendada de gentamicina solución inyectable para los pacientes con infecciones graves y función renal normal es de 3 mg/kg/día, administrada en tres dosis iguales cada ocho horas.

Para los pacientes con infecciones que amenazan la vida, se pueden administrar dosis de hasta 5 mg/kg/día en tres o cuatro dosis iguales. Esta dosis debe reducirse a 3 mg/kg/día, tan pronto como esté clínicamente indicado.

Es deseable medir las concentraciones séricas mínimas y máximas de gentamicina para determinar la adecuabilidad y la seguridad de la dosis. Cuando tales mediciones son factibles, deben llevarse a cabo periódicamente durante la terapia para asegurar niveles adecuados del fármaco, pero no excesivos. Por ejemplo, se espera que la concentración máxima (30 a 60 minutos después de la inyección IM) esté en el rango de 4 a 6 mcg/ml. Al monitorear las concentraciones máximas después de administración IM o IV, la dosis debe ajustarse de modo que se evitan niveles prolongados por encima de 12 mcg/mL. Al monitorear las concentraciones mínimas (justo antes de la siguiente dosis), la dosis debe ajustarse de modo que se evitan niveles por encima de 2 mcg/mL. La determinación de la adecuabilidad de un nivel sérico para un paciente particular debe tomar en consideración la susceptibilidad del organismo causante, la gravedad de la infección y el estado de los mecanismos de defensa del huésped del paciente.

En pacientes con quemaduras extensas, la farmacocinética modificada puede causar concentraciones séricas reducidas de aminoglucósidos. En tales pacientes tratados con gentamicina, la medición de las concentraciones séricas se recomienda como base para el ajuste de dosis.

Niños

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

Administración intravenosa

La administración IV de gentamicina puede ser particularmente útil para el tratamiento de pacientes con septicemia bacteriana o aquellos en estado de shock. También puede ser la ruta preferida de

administración para algunos pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, trastornos hematológicos, quemaduras graves o aquellos con masa muscular reducida. Para la administración IV intermitente en adultos, una dosis única de gentamicina solución inyectable puede diluirse en 50 a 200 ml de solución salina isotónica estéril o en una solución estéril de dextrosa 5% en agua.

La dosis recomendada para la administración IM y IV es idéntica.

Gentamicina solución inyectable no debe premezclarse físicamente con otros fármacos, pero debe administrarse por separado de acuerdo con la ruta recomendada de programa de administración y la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

La dosis debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal para asegurar la dosis terapéuticamente adecuada, sin llegar a niveles sanguíneos excesivos. Siempre que sea posible, se debe monitorear la concentración sérica de gentamicina. Un método de ajuste de la dosis es aumentar el intervalo entre la administración de las dosis habituales. Puesto que la concentración de creatinina sérica tiene una alta correlación con la vida media en suero de gentamicina, esta prueba de laboratorio puede proporcionar orientación para el ajuste del intervalo entre las dosis. El intervalo entre dosis (en horas) se puede aproximar multiplicando el nivel de creatinina sérica (mg/100 ml) por 8. Por ejemplo, un paciente que pesa 60 kg con un nivel de creatinina sérica de 2 mg/100 ml se podría dar 60 mg (1 mg/kg) cada 16 horas (2 x 8).

En pacientes con infecciones sistémicas graves e insuficiencia renal, puede ser deseable administrar el antibiótico con más frecuencia pero en dosis reducidas. En estos pacientes, las concentraciones séricas de gentamicina deben medirse para asegurar niveles adecuados pero no excesivos. Una concentración máxima y mínima medida de forma intermitente durante la terapia proporcionará orientación óptima para el ajuste de la dosis. Después de la dosis inicial habitual, una guía aproximada para determinar la dosis reducida a intervalos de ocho horas es dividir la dosis normalmente recomendada por el nivel de creatinina en suero (Tabla 1). Por ejemplo, después de una dosis inicial de 60 mg (1 mg/kg), un paciente que pesa 60 kg con un nivel de creatinina sérica de 2 mg/100 ml se podría dar 30 mg cada ocho horas (60 ÷ 2). Cabe señalar que el estado de la función renal puede estar cambiando en el transcurso del proceso infeccioso.

Es importante reconocer que el deterioro de la función renal puede requerir una mayor reducción en la dosis de la indicada en las directrices anteriores para los pacientes con insuficiencia renal estable.

Tabla 1: Guía para ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (Dosis a intervalos de 8 horas después de la dosis usual inicial)

Creatinina sérica (mg %)	Tasa aproximada de depuración de creatinina (mL/min/1,73 m²)	Porcentaje de la dosis usual
≤1	> 100	100
1,1 – 1,3	70 - 100	80
1,4 – 1,6	55 – 70	65

1,7 – 1,9	45 – 55	55
2 – 2,2	40 – 45	50
2,3 – 2,5	35 – 40	40
2,6 – 3	30 – 35	35
3,1 – 3,5	25 – 30	30
3,6 – 4	20 – 25	25
4,1 – 5,1	15 – 20	20
5,2 – 6,6	10 – 15	15
6,7 – 8	< 10	10

En adultos con insuficiencia renal sometidos a hemodiálisis, la cantidad de gentamicina eliminada de la sangre puede variar dependiendo de varios factores, incluyendo el método de diálisis utilizado. Una hemodiálisis de ocho horas puede reducir las concentraciones séricas de gentamicina en aproximadamente un 50%. La dosis recomendada al final de cada periodo de diálisis es de 1 a 1,7 mg/kg, dependiendo de la gravedad de la infección. En los niños, se puede administrar una dosis de 2 mg/kg.

Los horarios de dosificación anteriores no pretenden ser recomendaciones rígidas, pero se ofrecen como guías para la dosis cuando la medición de la concentración sérica de gentamicina no es factible.

Una variedad de métodos están disponibles para medir las concentraciones de gentamicina en los fluidos corporales; estos incluyen técnicas microbiológicas, enzimáticas y radioinmunoensayo.

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que permitan la solución y el envase.

Recomendaciones de monitoreo

Se recomienda el monitoreo y seguimiento de la concentración sérica de gentamicina, especialmente en ancianos, recién nacidos y en pacientes con insuficiencia renal. Las muestras se toman al final de un intervalo de dosificación (nivel mínimo). Los niveles mínimos no deben exceder 1 µg/ml para una dosis diaria y 2 µg/ml cuando se administra gentamicina dos veces al día.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la Gentamicina, a cualquiera de los excipientes del producto o a otros aminoglicósidos.
- Tratamiento previo o concomitante con medicamentos oto o nefrotóxicos.
- Miastenia gravis
- Recién nacidos, ancianos.
- Embarazo y lactancia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Durante el tratamiento se deben controlar las funciones renal y auditiva especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Se ha notificado ototoxicidad (incluida la pérdida auditiva irreversible) después del uso de aminoglucósidos, incluida la gentamicina. Los factores de riesgo importantes incluyen insuficiencia renal, dosis altas, duración prolongada del tratamiento y edad (neonato/lactante, anciano). Debido al potencial de ototoxicidad, se recomienda el control de la función del vestíbulo y la cóclea antes, durante y poco después del tratamiento (ver sección 4.8).

Se recomienda el monitoreo de la función hepática antes, durante y después del tratamiento (ver sección 4.8).

Adminístrese con precaución en pacientes con trastornos neurológicos. Ceñirse a la dosis y al tiempo estrictamente necesario.

Se observó un aumento de la mortalidad en neonatos / niños (hasta 1 año de edad) que recibieron gentamicina solución inyectable intraventricularmente.

La prescripción de Gentamicina solución inyectable en ausencia de una infección bacteriana demostrada o una indicación profiláctica, es poco probable que proporcione un beneficio para el paciente y puede aumentar el riesgo de desarrollar bacterias resistentes a los fármacos.

Antibióticos neurotóxicos y nefrotóxicos pueden ser absorbidos casi por completo en las superficies del cuerpo (excepto la vejiga urinaria) después de la irrigación local y después de la aplicación tópica durante los procedimientos quirúrgicos. Los posibles efectos tóxicos de los antibióticos administrados de esta manera (bloqueo neuromuscular, parálisis respiratoria, nefrotoxicidad y otro) deberán ser considerados.

La posibilidad de que estos fenómenos ocurran en el hombre se debe considerar si los aminoglucósidos se administran por cualquier vía a pacientes que reciben anestesia, o para pacientes que reciben agentes bloqueadores neuromusculares, como la succinilcolina, tubocurarina o decametonio, o en pacientes que reciben transfusiones masivas de sangre anticoagulado con citrato . Si se produce un bloqueo neuromuscular, sales de calcio pueden revertirla.

Gentamicina debe utilizarse con precaución en condiciones caracterizadas por debilidad muscular.

Debido al riesgo potencial de insuficiencia renal aguda, se recomienda el control de la función renal antes, durante y después del tratamiento (ver sección 4.8).

El aumento de la nefrotoxicidad se ha reportado después de la administración concomitante de antibióticos aminoglucósidos y cefalosporinas (ver 4.5).

Los aminoglucósidos se deben utilizar con precaución en pacientes con trastornos neuromusculares, como la miastenia gravis o parkinsonismo, ya que estos fármacos pueden agravar la debilidad muscular debido a sus potenciales efectos curare en la unión neuromuscular. Durante o después de la terapia, parestesias, tetania, signos de Chvostek, Trousseau positivos, y confusión mental se han descrito en pacientes con hipomagnesemia, hipocalcemia e hipopotasemia. Cuando esto ha ocurrido en los lactantes, tetania y debilidad muscular se ha descrito. Tanto los adultos como los recién nacidos requirieron terapia correctiva electrolito.

Los pacientes ancianos pueden tener una reducción de la función renal que puede no ser evidente en los resultados de las pruebas de detección de rutina, tales como BUN o creatinina sérica. La determinación del aclaramiento de creatinina puede ser más útil. Monitoreo de la función renal durante el tratamiento con gentamicina, al igual que con otros aminoglucósidos, es particularmente importante en este tipo de pacientes. Un síndrome de Fanconi, con aminoaciduria y la acidosis metabólica se ha informado en algunos adultos y bebés que son inyecciones de gentamicina dado.

Alergenicidad cruzada entre los aminoglucósidos se ha demostrado.

Los pacientes deben estar bien hidratados durante el tratamiento.

Aunque la mezcla in vitro de la gentamicina y la carbenicilina resulta en una inactivación rápida y significativa de la gentamicina, esta interacción no se ha demostrado en pacientes con función renal normal que recibieron ambos fármacos por diferentes vías de administración. Una reducción en el suero gentamicina vida media ha sido reportada en pacientes con insuficiencia renal grave que reciben de forma concomitante con carbenicilina gentamicina.

El tratamiento con gentamicina puede producir un sobrecrecimiento de organismos no susceptibles. Si esto ocurre, el tratamiento adecuado se indica.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene metilparabeno y propilparabeno. Puede producir reacciones alérgicas y excepcionalmente broncoespasmo.

Este medicamento contiene sodio. Debe tenerse en cuenta en los pacientes con una dieta baja en sodio.

Este medicamento contiene Metabisulfito de sodio. Puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo (sensación repentina de ahogo), especialmente en pacientes asmáticos.

Este medicamento contiene Metilparabeno y propilparabeno. Puede producir reacciones alérgicas, y excepcionalmente broncoespasmo.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso de otros fármacos nefrotóxicos (incluyendo otros aminoglucósidos, vancomicina, algunas cefalosporinas, anfotericina B, ciclosporina, cisplatino y fludarabina), o de fármacos potencialmente ototóxicos tales como ácido etacrínico y posiblemente furosemida, puede aumentar el riesgo de toxicidad de los aminoglucósidos. Se debe evitar la administración de gentamicina con estos fármacos. Se ha sugerido que el uso de un antiemético tal como dimenhidrinato puede enmascarar los primeros síntomas de ototoxicidad vestibular. También se requiere atención si se utilizan otros medicamentos con una acción bloqueante neuromuscular. Las propiedades bloqueantes neuromusculares de los aminoglucósidos pueden ser suficientes para provocar depresión respiratoria grave en los pacientes que reciben anestesia general u opiáceos.

Se ha reportado aumento de la nefrotoxicidad después de la administración concomitante de antibióticos aminoglucósidos y cefalosporinas. Cualquier riesgo de nefrotoxicidad de las cefalosporinas, en particular de la cefaloridina, puede incrementarse en presencia de la gentamicina. En consecuencia, si se usa esta combinación, se recomienda el monitoreo de la función renal.

El uso concomitante de la gentamicina con diuréticos potentes, como el ácido etacrínico o furosemida, se debe evitar ya que ciertos diuréticos por sí mismos pueden causar ototoxicidad. Además, cuando se administra por vía intravenosa, los diuréticos pueden aumentar la toxicidad de los aminoglucósidos, alterando la concentración de antibiótico en suero y tejido.

La indometacina posiblemente incrementa las concentraciones plasmáticas de la gentamicina en neonatos.

El uso concomitante con anticoagulantes orales puede incrementar los niveles de trombina y el riesgo de sangrado.

Se ha notificado bloqueo neuromuscular y depresión o parálisis respiratoria con la administración de aminoglucósidos en pacientes que han recibido relajantes musculares del tipo curare durante la anestesia.

El uso concomitante de gentamicina con fármacos con efectos de bloqueo neuromuscular, como la toxina botulínica, puede aumentar el riesgo de bloqueo neuromuscular.

Los aminoglucósidos, como la gentamicina, pueden actuar como bloqueadores neuromusculares y por lo tanto pueden antagonizar los efectos de la neostigmina o piridostigmina.

Hay una posibilidad teórica de que los efectos antibacterianos de los aminoglucósidos puedan verse reducidos por antibacterianos bacteriostáticos, pero tales combinaciones se han utilizado con éxito en la práctica.

Puesto que los aminoglucósidos han demostrado ser incompatibles con algunos beta lactámicos *in vitro*, estos antibacterianos deben administrarse por separado si ambos son necesarios; sólo se ha reportado antagonismo *in vivo* en algunos pacientes con insuficiencia renal grave, en los que se redujo la actividad de los aminoglucósidos. Los aminoglucósidos tienen una actividad sinérgica con algunos beta lactámicos *in vivo*.

La excreción renal de zalcitabina se puede reducir por aminoglucósidos.

El uso concomitante de bifosfonatos y aminoglucósidos puede inducir hipocalcemia por diferentes mecanismos y los efectos de ambos fármacos pueden persistir por varias semanas. Se debe tener precaución en caso que sea necesario administrarlos simultáneamente.

La gentamicina puede inhibir la actividad de α -galactosidasa y no debe ser utilizado con agalsidasa alfa o beta.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Hay información limitada del uso de aminoglucósidos, incluyendo gentamicina, durante el embarazo. Los aminoglucósidos pueden causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Los antibióticos aminoglucósidos atraviesan la placenta. Hay un riesgo de ototoxicidad (daño del nervio vestibulococlear) y/o daño renal en el feto, como se ha observado en estudios con animales. Ha habido varios informes de sordera congénita bilateral irreversible total en los niños cuyas madres recibieron estreptomina durante el embarazo. No se han reportado efectos secundarios graves para la madre, el feto o el recién nacido en el tratamiento de mujeres embarazadas con otros aminoglucósidos. Los estudios de reproducción en animales realizados en ratas y conejos no revelaron evidencia de alteración de la fertilidad. Por lo anterior, el uso de gentamicina durante el embarazo está contraindicado. En situaciones que amenazan la vida, donde los beneficios esperados superan los posibles riesgos se recomienda el monitoreo de la concentración de gentamicina sérica en la madre, al igual que el seguimiento de la función auditiva y renal del bebé.

4.7. Gentamicina solución inyectable está contraindicado en periodo de lactancia (ver sección 4.3)

En caso de amamantamiento durante el tratamiento con gentamicina, se recomienda el monitoreo de la concentración sérica de gentamicina en el bebé (ver sección 4.2). Los datos en animales y humanos sugieren que si la concentración sérica de gentamicina en el bebé excede 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, ya sea la lactancia materna o la terapia con gentamicina, debe interrumpirse o la dosis de gentamicina debe ser reducida. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** No se han reportado.

4.8. Reacciones adversas

Nefrotoxicidad

Se han notificado efectos adversos renales, como lo demuestra la presencia de células o proteínas en la orina o por el aumento de BUN, NPN, la creatinina sérica u oliguria. Ocurren con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal (especialmente si se requiere diálisis) y en pacientes tratados durante períodos prolongados o con dosis mayores de las recomendadas. Los efectos renales y urinarios también incluyen falla renal aguda, síndrome de Fanconi (adquirido), nefrotoxicidad (usualmente reversible).

Neurotoxicidad

Se han reportado efectos adversos graves en ambas ramas vestibulares y auditivas del octavo nervio, principalmente en pacientes con insuficiencia renal (especialmente si se requiere hemodiálisis) y en pacientes tratados con dosis altas y/o en terapia prolongada. Los síntomas incluyen mareos, vértigo, tinnitus, ruidos en los oídos y pérdida de audición, los cuales, al igual que con otros aminoglucósidos, pueden ser irreversibles. La pérdida de audición por lo general se manifiesta inicialmente por la disminución de la agudeza a los tonos altos. Otros factores que pueden aumentar el riesgo de toxicidad incluyen una dosis excesiva, deshidratación y exposición previa a otros fármacos ototóxicos.

Se ha reportado neuropatía periférica o encefalopatía, que incluye adormecimiento, hormigueo en la piel, contracciones musculares, convulsiones, neurotoxicidad central, y un síndrome similar a miastenia gravis.

El riesgo de reacciones tóxicas es bajo en pacientes con función renal normal que no reciben gentamicina en dosis altas o durante períodos de tiempo más largos de lo recomendado.

Otras reacciones adversas posiblemente relacionadas con la gentamicina incluyen: depresión respiratoria, letargo, confusión, depresión mental y alucinaciones, alteraciones visuales, disminución del apetito, pérdida de peso, hipotensión e hipertensión; erupción cutánea, picor, rash, urticaria, prurito, ardor generalizado, edema laríngeo, reacciones anafilácticas (incluyendo shock anafiláctico), hipersensibilidad, fiebre y dolor de cabeza; náuseas, vómitos, aumento de la salivación y estomatitis; púrpura, seudotumor cerebral, síndrome orgánico cerebral agudo, fibrosis pulmonar, alopecia, dolor en las articulaciones, hepatomegalia y esplenomegalia transitoria.

Anormalidades en las pruebas de laboratorio posiblemente relacionados con gentamicina incluyen: niveles de transaminasas séricas (AST, ALT), LDH sérica y bilirrubina aumentados; disminución del calcio sérico, magnesio (en tratamientos prolongados), sodio y potasio; anemia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis transitoria, eosinofilia, aumento y disminución del recuento de reticulocitos y trombocitopenia. Aunque las anomalías en las pruebas de laboratorio clínico pueden ser hallazgos aislados, también pueden estar asociados con signos y síntomas clínicamente relacionados. Por ejemplo, la tetania y la debilidad muscular pueden estar asociadas con hipomagnesemia, hipocalcemia e hipopotasemia.

Ha habido informes ocasionales de dolor en el sitio de inyección. Raramente se ha comunicado atrofia subcutánea o necrosis grasa que sugiere irritación local.

4.9. Sobredosis

Las sales de calcio administradas por vía intravenosa se han utilizado para contrarrestar el bloqueo neuromuscular causado por la gentamicina.

En caso de sobredosis o reacciones tóxicas, la hemodiálisis y la diálisis peritoneal puede ayudar en la eliminación de gentamicina de la sangre, especialmente si la función renal está o empieza a estar comprometida. La velocidad de eliminación de gentamicina es considerablemente menor por diálisis peritoneal de lo que es por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: La gentamicina es un antibiótico aminoglucósido y tiene una acción bactericida contra muchas bacterias aerobias gram-negativas y contra algunas cepas de estafilococos.

Código ATC: J01GB03

Mecanismo de acción

Los aminoglucósidos son absorbidos por las bacterias sensibles por un proceso de transporte activo que se inhibe en ambientes anaeróbicos, ácidos, o hiperosmolar. Dentro de la célula se unen a las subunidades ribosomales 30S, y en cierta medida, a la 50S, inhibiendo la síntesis de proteínas y la generación de errores en la transcripción del código genético. La manera en que se produce la muerte celular no se entiende completamente, y puede que otros mecanismos estén involucrados, incluidos efectos sobre la permeabilidad de la membrana.

Espectro de actividad

Pruebas *in vitro* han demostrado que la gentamicina es un antibiótico bactericida que actúa inhibiendo la síntesis normal de proteínas en microorganismos susceptibles. Es activo frente a una amplia variedad de bacterias patógenas incluyendo *Escherichia coli*, especies de *Proteus*, (indol-positivo y negativo-indol), *Pseudomona aeruginosa*, especies de *Klebsiella* el grupo-*Enterobacter-Serratia*, especies de *Citrobacter* y especies de *Staphylococcus* (incluyendo cepas resistentes a penicilina y a meticilina). La gentamicina es también activa *in vitro* contra especies de *Salmonella* y *Shigella*. Las siguientes bacterias son generalmente resistentes a los aminoglucósidos: *Streptococcus pneumoniae*, la mayoría de las especies de estreptococos, en particular el grupo D y organismos anaerobios, tales como especies de *Bacteroides* o especies 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 casi todas las cepas de *Streptococcus faecalis* y sus variedades (*S. faecalis* var. *Liquifaciens*, *S. faecalis* var. *Zymogenes*), *S. faecium* y *S. durans*. También se ha observado *in vitro*

un efecto bactericida mejorado frente a muchas de estas cepas con combinaciones de gentamicina y ampicilina, carbenicilina, nafcilina u oxacilina.

El efecto combinado de gentamicina y carbenicilina es sinérgico para muchas cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. Se ha demostrado sinergia *in vitro* frente a otros microorganismos gramnegativos con combinaciones de gentamicina y cefalosporinas.

La gentamicina puede ser activo frente a aislados clínicos de bacterias resistentes a otros aminoglucósidos. Las bacterias resistentes a un aminoglucósido pueden ser resistentes a uno o a varios aminoglucósidos. La resistencia bacteriana a la gentamicina generalmente se desarrolla lentamente.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración intramuscular (IM) de gentamicina sulfato, las concentraciones séricas máximas se producen por lo general entre 30 y 60 minutos, y los niveles séricos son medibles durante seis a ocho horas. Cuando la gentamicina se administra por infusión intravenosa (IV) de infusión durante un período de dos horas, las concentraciones séricas son similares a los obtenidos por la administración IM.

En pacientes con función renal normal, las concentraciones séricas máximas de gentamicina (mcg/ml) son por lo general hasta cuatro veces la dosis única IM (mg/kg); por ejemplo, puede esperarse que un 1 mg de inyección/kg en adultos resulte en una concentración sérica máxima de hasta 4 mcg/ml; una dosis de 1,5 mg/kg puede producir niveles de hasta 6 mcg/ml. Aunque es de esperar alguna variación debido a un número de variables tales como la edad, la temperatura corporal, el área superficial y las diferencias fisiológicas, un paciente individual al que se le administra la misma dosis tiende a tener niveles similares en determinaciones repetidas. Gentamicina administrada en dosis de 1 mg/kg cada ocho horas durante 7 a 10 días por un período de tratamiento habitual para pacientes con función renal normal no se acumula en el suero.

Gentamicina, como todos los aminoglucósidos, puede acumularse en el suero y en los tejidos de los pacientes tratados con dosis altas y/o durante periodos prolongados, particularmente en presencia de insuficiencia renal. En pacientes adultos, el tratamiento con dosis de gentamicina de 4 mg/kg/día o más por 7 a 10 días puede dar lugar a un ligero aumento, progresivo, en las concentraciones máximas y mínimas. En los pacientes con insuficiencia renal, la gentamicina se elimina del cuerpo más lentamente que en los pacientes con función renal normal. Entre más grave es el deterioro, más lenta la depuración. (La dosis debe ser ajustada.)

Puesto que gentamicina se distribuye en el líquido extracelular, las concentraciones séricas máximas pueden ser menores de lo habitual en pacientes adultos que tienen un gran volumen de este líquido. Las concentraciones séricas de gentamicina en pacientes febriles pueden ser inferiores a los de los pacientes afebriles dada la misma dosis. Cuando la temperatura del cuerpo vuelve a la normalidad, las concentraciones séricas del fármaco podrían subir. Estados febriles y anémicos pueden estar asociados con una vida media sérica más corta que la usual. (Por lo general, no se requiere ajuste

de la dosis.) En pacientes con quemaduras graves, la vida media puede reducirse significativamente y las concentraciones séricas resultantes pueden ser menores de lo previsto de la dosis en mg/kg.

Estudios de unión a proteínas han indicado que el grado de unión de la gentamicina es bajo; dependiendo de los métodos utilizados para la prueba, esto puede ser entre 0 y 30%.

Después de la administración inicial en pacientes con función renal normal, por lo general el 70% o más de la dosis de gentamicina es recuperable en la orina en 24 horas; se pueden alcanzar concentraciones en la orina por encima de 100 mcg/ml. La transformación metabólica es mínima, si se produce; el fármaco se excreta principalmente por filtración glomerular. Después de varios días de tratamiento, la cantidad de gentamicina excretada en la orina se aproxima a la dosis diaria administrada. Al igual que con otros aminoglucósidos, una pequeña cantidad de la dosis de gentamicina puede ser retenida en los tejidos, especialmente en los riñones. Se han detectado pequeñas cantidades de aminoglucósidos en orina varias semanas después de suspender la administración del fármaco. El aclaramiento renal de la gentamicina es similar al de la creatinina endógena.

En pacientes con marcado deterioro de la función renal, hay una disminución en la concentración de los aminoglucósidos en la orina y en su penetración en el parénquima renal defectuoso. Esta disminución de la excreción del fármaco, junto con el potencial de nefrotoxicidad de los aminoglucósidos, debe tenerse en cuenta al tratar a pacientes que tienen infecciones del tracto urinario.

La tasa de aclaramiento de creatinina endógena y el nivel de creatinina en suero tienen una alta correlación con la vida media de la gentamicina en el suero. Los resultados de estas pruebas pueden servir como guía para el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Después de la administración parenteral, la gentamicina puede ser detectada en el suero, linfa, tejidos, esputo y en los fluidos pleural, sinovial y peritoneal. Las concentraciones en la corteza renal a veces pueden ser ocho veces mayor que los niveles séricos habituales. Las concentraciones en la bilis, en general, han sido bajas y han sugerido excreción biliar mínima. Gentamicina cruza la membrana peritoneal así como la placenta. Puesto que los aminoglucósidos se difunden poco en el espacio subaracnoideo después de la administración parenteral, las concentraciones de gentamicina en el líquido cefalorraquídeo son a menudo bajas y dependiente de la dosis, la velocidad de penetración y el grado de inflamación meníngea. Hay una penetración mínima de gentamicina en los tejidos oculares tras administración IM o IV.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La literatura no clínica limitada menciona que la administración prenatal o posnatal de gentamicina a roedores y cobayos produce toxicidad en el desarrollo riñón y/o oído interno del feto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Metilparabeno, propilparabeno, metabisulfito de sodio, edetato disódico, agua para inyección.

6.2. Incompatibilidades

No se han reportado

6.3. Periodo de validez

Gentamicina 80 mg/2 mL: 36 meses.

Gentamicina 120 mg/1,5 mL: 36 meses.

Gentamicina 160 mg/2mL: 24 meses. |

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura no mayor a 30 ° C y protegido de la humedad y la luz.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Gentamicina 80 mg/2 mL se presenta en caja por 6, 20, 50 o 100 ampollas de vidrio tipo I incoloro.

Gentamicina 120 mg/1,5 mL se presente en caja 1, 50 o 100 ampollas de vidrio tipo I incoloro.

Gentamicina 160 mg/2mL se presenta en caja por 1, 20, 50 o 100 ampollas de vidrio tipo I incoloro. |

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local (o se procederá a su devolución a la farmacia).

7. FABRICANTE

Genfar S.A., Parque Industrial Caucalesa, Km 43 Vía Panamericana Cali – Santander de Quilichao, Villa Rica, Cauca, Colombia.

8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genfar S.A., con domicilio en Villa Rica, Cauca, Colombia. |

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

16 de octubre de 2018

10. REFERENCIAS

U.S. Department of Health and Human Services. FDA Label Repository Online. Cited 2014 Oct 04; Available from <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=0cce2238-28d3-4280-b520-ffc3067a2ffa#f909642f-03ff-44cd-b7bd-ed60664c685a>

Sanofi. Gentamicin. Injactable Forms. Global Labeling Update. Versión 01. 19-Nov-2014

Sanofi. Gentamicin, Solutions for injection. Company Core Safety Information, Version: 7, 26-
apr-2018

Resolución n° 609 de 15 de septiembre de 2017 de República de Panamá, Ministerio de Salud.