

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gentamicina 80 mg/2 mL Solución Inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla contiene:

Sulfato de Gentamicina.....135.5932 mg
(Equivalente a 80 mg de Gentamicina)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución Inyectable

4. INFORMACION CLÍNICA

4.1. Indicaciones Terapéuticas

Gentamicina 80 mg/2 mL Solución Inyectable está indicada para adultos y niños *ver secciones 4.4 y 5.1*:

- **En el tratamiento curativo:** Infecciones graves causadas por bacterias identificadas o sospechosas de ser microbiológicamente sensibles a la gentamicina. En estas condiciones, Gentamicina 80 mg/2 mL Solución Inyectable se puede utilizar:
 - En las siguientes infecciones:
 - Infecciones urinarias.
 - Endocarditis.
 - Meningitis.
 - Infecciones osteoarticulares.
 - Listeriosis.
- Los pacientes que pueden tener bacteriemia asociada o que se sospeche que está asociada con alguna de las infecciones mencionadas anteriormente.
- Especialmente en situaciones de riesgo (choque séptico no documentado microbiológicamente, infecciones nosocomiales tardías, infecciones por cuerpos extraños),
- Especialmente en sujetos en riesgo (pacientes inmunodeprimidos, recién nacidos).
- **En el tratamiento preventivo:** Para la profilaxis de infecciones postoperatorias y para la profilaxis durante procedimientos médicos radiológicos e intervencionistas, de acuerdo con las recomendaciones sobre el uso correcto de antibióticos.

La gentamicina se utiliza generalmente como tratamiento curativo en asociación con otros antibióticos, en particular con betalactámicos. Sin embargo, puede prescribirse como monoterapia en ciertas situaciones clínicas, particularmente en el tratamiento de infecciones urinarias.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso correcto de antibacterianos.

4.2. Dosis y Vías de Administración

La dosis depende de la gravedad del cuadro clínico, el estado, la función renal del paciente y las bacterias identificadas.

La dosis se expresa de acuerdo con el peso corporal del paciente.

Existen varias presentaciones de gentamicina, algunas de las cuales son más adecuadas para dosis altas que deben ser administradas por vía intravenosa (dosis de 80 mg). Los esquemas de administración son idénticos para la vía intravenosa y la vía intramuscular.

Adultos

Pacientes con función renal normal

Tratamiento curativo

Ritmos de administración

El esquema de dosificación preferido es la dosis única diaria (DUD), es decir, la dosis completa administrada en una única inyección diaria *ver sección 4.4*.

Es posible una dosis diaria dividida en 2 o 3 inyecciones diarias, especialmente en determinadas situaciones (especialmente endocarditis).

Dosis

La dosis varía de 3 a 8 mg/kg/día de acuerdo con las recomendaciones oficiales, siendo especialmente recomendada la dosis máxima de 8 mg/kg/día al inicio del tratamiento, en infecciones graves y/o en caso de riesgo de infección por una cepa bacteriana de sensibilidad reducida que tiene una concentración mínima inhibitoria (CMI) aumentada a la gentamicina.

Duración del tratamiento

La gentamicina se utiliza generalmente al inicio del tratamiento con una asociación de antibióticos, y con una duración máxima de 5 días, interrumpiéndose generalmente después de 24 a 72 horas de tratamiento (correspondientes a los resultados del antibiograma).

Niveles plasmáticos

Como con cualquier aminoglucósido, el tratamiento con gentamicina puede requerir el monitoreo de las concentraciones plasmáticas del antibiótico. La concentración plasmática máxima (C_{máx}) evalúa la eficacia (el logro de objetivos farmacocinéticos y farmacodinámicos, *ver sección 5.1*), mientras que la concentración residual (C_{mín}) predice la toxicidad. Los niveles plasmáticos no deben ser sistemáticos y deben reservarse para ciertas situaciones según las recomendaciones vigentes.

Entre otros, no es necesario la determinación de niveles plasmáticos para un tratamiento con una duración máxima de 3 días, en pacientes que no esperen cambios en los parámetros farmacocinéticos. Por otro lado, la determinación de niveles plasmáticos se debe realizar de la siguiente manera:

- Concentración plasmática máxima por determinar: 30 minutos después del final de la perfusión de aminoglucósidos (cuya duración debe ser también de 30 minutos); después de la primera inyección de aminoglucósidos en pacientes graves.
- Concentración residual por determinar: si la duración del tratamiento es superior a 5 días (dosis a aplicar después de 48 horas de tratamiento) o en caso de insuficiencia renal; si los índices residuales (C_{mín}) son superiores a los objetivos de las concentraciones máximas de gentamicina [Pico (C_{máx}) = 30 a 40 mg/l; Residual (C_{mín}) <0.5 mg/l] que requiere espaciamiento entre las inyecciones.

Tratamiento profiláctico

La profilaxis antibiótica en cirugía y la medicina intervencionista deben ser de corta duración, por lo general limitada al período preoperatorio, a veces 24 horas, pero nunca más de 48 horas. La administración del antibiótico debe preceder al inicio del procedimiento en aproximadamente 30 minutos. Se requiere administración intravenosa.

Pacientes con insuficiencia renal

Tratamiento curativo

Es indispensable privilegiar el esquema en DUD, realizar dosis plasmáticas (pico y residual) para ajustar las dosis y los intervalos entre cada inyección, favorecer duraciones de tratamiento cortas (como regla general: 1 o 2 inyecciones). Se debe considerar también otros factores de riesgo que favorecen la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos, monitorear la función renal y auditiva *ver secciones 4.4 y 4.8*.

Primera inyección

La dosis de la primera inyección es idéntica a la del paciente con función renal normal, independientemente del grado de insuficiencia renal (incluidas todas las situaciones de depuración extrarrenal).

En caso de diálisis, las inyecciones deben administrarse de 2 a 4 horas antes de la sesión de diálisis para reducir el potencial de toxicidad.

Inyecciones múltiples

Es recomendable realizar las reinyecciones en la misma dosis que la primera inyección, a menos que sea necesario un ajuste de la dosis unitaria en función a la dosis máxima.

Insuficiencia renal sin depuración extrarrenal: No se requiere reinyección en tanto el nivel residual supere el umbral de toxicidad *ver secciones 4.2 y 4.4*.

Si la determinación del nivel residual (generalmente realizada a las 24 horas) es superior al umbral de toxicidad, la dosis debe repetirse 24 horas después.

En caso sea imposible determinar los niveles, el momento de la reinyección está determinado por el valor del aclaramiento de creatinina (esquema del Hartford Hospital) según la siguiente tabla:

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Tiempo entre 2 inyecciones
90-60	24 horas
60-40	36 horas
40-20	48 horas
<20	Dosificación imperativa de índice residual

Depuración extrarrenal continua: Se debe considerar el ajuste del tratamiento realizando dosis repetidas del residual. La gentamicina solo debe reinyectarse cuando el nivel esté por debajo del umbral de toxicidad ver secciones 4.2 y 4.4.

Paciente Geriátrico

Las modalidades de tratamiento deben adaptarse a la función renal.

Pacientes Obesos

La dosis en mg/kg debe calcularse de acuerdo con el peso corregido:

Peso corregido = peso ideal¹ + 0.43 x sobrepeso
(Sobrepeso = peso total - peso ideal)

Fórmula de Lorentz¹ (peso ideal expresado en kg):

Mujer = Talla (cm) - 100 - [Talla (cm) - 150] / 2

Hombre = Talla (cm) - 100 - [Talla (cm) - 150] / 4

Condiciones de uso de esta fórmula:

- Edad superior a los 18 años;
- Talla entre 140 y 220 cm.

Pacientes con insuficiencia hepática

La gentamicina está contraindicada en caso de cirrosis grave de grados B y C, de acuerdo con la clasificación de Child-Pugh ver sección 4.3. En otros casos de insuficiencia hepática, la prescripción de gentamicina es posible y no es necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica

Tratamiento curativo

Se debe prestar especial atención a la preparación (dilución) y a la cantidad administrada. Cualquier error, aunque sea leve, puede tener un gran impacto en las concentraciones séricas obtenidas.

Las dosis expresadas en mg/kg para bebés y niños son las mismas que en adultos, y la dosis única diaria sigue siendo la regla.

Para los recién nacidos, es conveniente adaptar las dosis según la edad posterior a la concepción de acuerdo con las recomendaciones vigentes.

Vías de administración

Vía Intramuscular

Vía Intravenosa

Forma de administración

Administración por vía intravenosa (perfusión de 30 minutos) o por vía Intramuscular.

Por la vía intravenosa, la cantidad de gentamicina a ser administrada debe ser diluida en una solución de perfusión (Glucosa al 5% o NaCl al 0.9%) a razón de 50 a 200 mL aproximadamente de acuerdo con una concentración máxima de 10 mg/mL.

ATENCIÓN: En ausencia de datos, no se recomienda la administración de Gentamicina 80 mg/2 mL Solución Inyectable por inhalación ver sección 4.4.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la lista de excipientes en la sección 6.1.

- Cirrosis de grados B y C según la clasificación de Child-Pugh,
- Miastenia,
- Administración subcutánea por falta de eficacia y aparición de necrosis en el lugar de la inyección,
- Administración simultánea de otro aminoglucósido *ver sección 4.5.*

4.4. Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo

En ausencia de datos, no se recomienda usar Gentamicina 80 mg/2 mL Solución Inyectable por inhalación. El uso de aminoglucósidos debe regirse por un estricto marco de prescripción (indicaciones limitadas a infecciones graves o por bacterias resistentes, se deben respetar los esquemas de administración) e ir acompañado de un monitoreo adecuado. La prescripción de gentamicina debe cumplir este objetivo. El tratamiento con gentamicina puede provocar la proliferación de microorganismos resistentes. En este caso, se debe implementar un tratamiento adecuado.

Dosis única diaria

Los datos de la dosis única diaria (DUD) muestran que esta modalidad de prescripción:

- Optimiza los parámetros farmacocinéticos-farmacodinámicos *ver sección 5.1,*
- Promueve la difusión tisular,
- Tiene una eficacia clínica al menos idéntica a la obtenida después de una administración dividida en varias inyecciones diarias.
- Es responsable de toxicidades renales y auditivas comparables o incluso menores que las observadas con otros métodos de administración.
- Disminuye el riesgo de aparición de mutantes resistentes.

Insuficiencia renal

En presencia de insuficiencia renal preexistente aguda o crónica, el aminoglucósido se usa solo si es absolutamente necesario. Se deben buscar todas las alternativas no nefrotóxicas posibles. En pacientes con insuficiencia renal, se requieren ajustes de dosis *ver sección 4.2.*

Trastornos renales y cocleovestibulares

Alteración de la función renal

Los signos clínicos de trastorno renal son: proteinuria, cilindruria, hematuria, aloguria, aumento de concentraciones sanguíneas de creatinina y de urea. En casos aislados, puede producirse insuficiencia renal aguda *ver sección 4.8.*

Efectos sobre los nervios vestibulococleares

Es posible el daño de los nervios vestibulococleares (octavo par craneal) donde se ven afectados el equilibrio y la audición. El daño vestibular es la reacción ototóxica más frecuente. La pérdida de audición se manifiesta primero con una disminución de la agudeza de los sonidos fuertes y generalmente es irreversible.

Los síntomas de ototoxicidad son: mareos, zumbidos/silbidos (tinnitus), vértigo y, con menos frecuencia, pérdida de la audición *ver sección 4.8.*

En pacientes con insuficiencia renal terminal, hemodiálisis intermitente o diálisis peritoneal crónica, la toxicidad es principalmente auditiva, el riñón ya no es funcional.

Población pediátrica

Según los datos disponibles, las toxicidades renales y auditivas son raras en neonatos y niños.

Factores de riesgo

Los riesgos de toxicidad renal y auditiva aumentan con tratamientos que duran un tiempo de más de 5 a 7 días, incluso en individuos sanos. Se incrementan en la insuficiencia renal. Sin embargo, una toxicidad precoz puede aparecer desde la primera dosis.

La toxicidad renal es independiente de la concentración plasmática máxima (C_{máx}).

En relación a toxicidades auditivas y vestibulares, no hay evidencia de correlación con el nivel de concentración plasmática máxima, incluso si el tratamiento se administra en una dosis única diaria.

Los principales factores de riesgo de nefrototoxicidad (y ototoxicidad en algunos casos) son:

- Situaciones clínicas más comunes que favorecen la hipoperfusión renal y se acompañan de un menor aclaramiento de aminoglucósidos.
 - Edad > 75 años (alteración fisiológica de la función renal a partir de los 60 años),
 - deshidratación, a menudo relacionada con la edad,
 - asociación con ciertos medicamentos, especialmente diuréticos de asa *ver sección 4.5,*
 - insuficiencia ventricular izquierda, hipovolemia, shock,
 - hipoalbuminemia,
 - cirrosis de grados B y C de acuerdo con la clasificación de Child-Pugh *ver sección 4.3,*

- Situaciones clínicas que aumentan el riesgo de daño renal.
 - nefropatía preexistente o concomitante,
 - asociación con ciertos medicamentos *ver sección 4.5.*

Existe un mayor riesgo de ototoxicidad en pacientes con mutaciones del ADN mitocondrial (particularmente la sustitución A por G del nucleótido 1555 en el gen 12S ARNr), incluso si los niveles séricos de aminoglucósidos permanecen dentro del rango recomendado durante el tratamiento. Se deben considerar otros enfoques terapéuticos en estos pacientes.

En pacientes con antecedentes maternos de mutaciones relevantes o sordera inducida por aminoglucósidos, se deben considerar otros tratamientos o pruebas genéticas antes de la administración.

Trastornos neuromusculares

Dado que la gentamicina tiene propiedades de bloqueo neuromuscular, se debe prestar especial atención a los pacientes con enfermedades neuromusculares preexistentes (por ejemplo, la enfermedad de Parkinson). Es imperativo un seguimiento estrecho de estos pacientes *ver sección 4.8.*

Se han reportado bloqueos neuromusculares y parálisis respiratoria tras la administración de aminoglucósidos en pacientes que recibieron bloqueadores musculares durante la anestesia. Estos pacientes también deben ser monitorizados muy de cerca *ver sección 4.8.*

Diarrea asociada a antibióticos y colitis pseudomembranosa

Se han observado diarrea y colitis pseudomembranosa relacionadas con antibióticos durante el uso concomitante de gentamicina con otros antibióticos. Estos diagnósticos deben considerarse en cualquier paciente que desarrolle diarrea durante o después del tratamiento. Se debe suspender la gentamicina si se produce diarrea severa y/o con sangre durante el tratamiento y se debe iniciar una terapia adecuada. No deben administrarse medicamentos que inhiban la peristalsis *ver sección 4.8.*

Asociaciones medicamentosas

Se debe evitar administrar este medicamento en caso de tratamiento con polimixina B o toxina botulínica *ver sección 4.5.*

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por mililitro, es decir, esencialmente "exento de sodio".

Este medicamento contiene sulfito, puede causar reacciones de hipersensibilidad especialmente en asmáticos.

4.5. Interacción con otros Medicamentos y otras Formas de Interacción

Medicamentos nefrotóxicos

El uso combinado de medicamentos con toxicidad renal específica aumenta el riesgo de nefrotoxicidad. Si tal asociación es necesaria, debe fortalecerse el monitoreo biológico renal. Los medicamentos en cuestión están representados, en particular, por los agentes de contraste yodados, los aminoglucósidos, los organoplatinios, el metotrexato en dosis elevadas, determinados antivirales (como los "ciclovirus", el foscarnet), la pentamidina, la ciclosporina o el tacrolimus.

Medicamentos ototóxicos

El uso combinado de medicamentos con ototoxicidad específica aumenta el riesgo de daño cocleovestibular. Si tal asociación es necesaria, debe fortalecerse el monitoreo de la función auditiva. Los medicamentos en cuestión están representados en particular por antibióticos de la familia de los glicopéptidos, como vancomicina y teicoplanina, aminoglucósidos, citotóxicos como organoplatinios y diuréticos de asa.

Asociaciones contraindicadas

- **Otros aminoglucósidos en administración simultánea**
Mayor riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad.

Asociaciones no recomendadas

- **Polimixina B**

Adición de efectos nefrotóxicos. Si no se puede evitar la asociación, se debe realizar un monitoreo estricto con justificación bacteriológica indiscutible.

- **Toxina botulínica**

Riesgo de aumento de los efectos de la toxina botulínica con aminoglucósidos (por extrapolación de los efectos observados durante el botulismo). Use otro antibiótico.

Asociaciones sujetas a precauciones de uso

• **Cefalotina**

Se discute el aumento de la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos por la cefalotina.
Monitoreo de la función renal.

• **Curare**

Potenciación del curare cuando el antibiótico se administra por vía parenteral y/o peritoneal antes, durante o después del agente curarizante.
Monitorear el grado de curarización al final de la anestesia.

• **Diuréticos de asa**

Aumento de los riesgos nefrotóxicos y ototóxicos del aminoglucósido (insuficiencia renal funcional relacionada con la deshidratación causada por los diuréticos).
Posible asociación bajo el control del estado de hidratación, funciones renales y cocleovestibulares, concentraciones plasmáticas de aminoglucósidos.

Asociaciones a tener en cuenta

• **Otros aminoglucósidos en administraciones sucesivas**

Tener en cuenta el riesgo de ototoxicidad acumulativa.

• **Anfotericina B administrada por vía intravenosa**

Mayor riesgo de nefrotoxicidad.

• **Ciclosporina**

Mayor aumento de la creatinina sérica que con la ciclosporina sola, con aumento del riesgo nefrotóxico.

• **Organoplatinos**

Adición de efectos nefrotóxicos y/u ototóxicos, especialmente en casos de insuficiencia renal previa.

• **Tacrolimus**

Mayor aumento de la creatinina sérica que con tacrolimus solo (sinergia de los efectos nefrotóxicos de las dos sustancias).

Problemas particulares del desequilibrio del INR

Se han reportado muchos casos de aumento de la actividad de los antagonistas de la vitamina K en pacientes que reciben antibióticos. El contexto infeccioso o inflamatorio marcado, la edad y el estado general del paciente parecen ser factores de riesgo. En estas circunstancias, parece difícil distinguir entre la patología infecciosa y su tratamiento en caso de desequilibrio del índice normalizado internacional (INR). Sin embargo, algunas clases de antibióticos están más involucradas: incluyen fluoroquinolonas, macrólidos, ciclinas, cotrimoxazol y ciertas cefalosporinas.

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo

Las indicaciones deben limitarse a los cuadros clínicos graves en ausencia de alternativas. En caso de exposición durante el embarazo, es deseable evaluar la función auditiva del recién nacido (otoemisiones).

Lactancia

La lactancia materna es posible en caso de tratamiento con gentamicina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. Debido a que es probable que este tratamiento cause problemas de equilibrio, se debe advertir a los conductores de vehículos y los usuarios de maquinaria sobre este riesgo potencial.

4.8. Reacciones Adversas

Las reacciones adversas más probables relacionadas con el tratamiento se enumeran a continuación por órgano y frecuencia. Pueden aparecer con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$);

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$);

Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $<1/100$);

Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $<1/1\ 000$);

Muy raras ($<1/10\ 000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase de sistema de órgano	Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Muy raras ($< 1/10\ 000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse en base a los datos disponibles)
Inyecciones e infestaciones					Superinfección (con gérmenes resistentes a la gentamicina), colitis pseudomembranosa <i>ver sección 4.4</i> ¹
Trastornos hematológicos y del sistema linfático		Discrasia		Trombocitopenia, reticulocitopenia, leucopenia, eosinofilia, granulocitopenia, anemia	
Trastornos del sistema inmunológico					Reacciones de hipersensibilidad de diversos grados de gravedad que van desde erupción cutánea y prurito, fiebre inducida por medicamentos hasta reacciones de hipersensibilidad aguda grave (anafilaxia), hasta shock anafiláctico.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hipopotasemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, síndrome similar a Bartter en pacientes tratados con dosis altas durante un período prolongado (más de 4 semanas), pérdida de apetito, pérdida de peso.	Hipofosfatemia	
Trastornos psiquiátricos				Confusión, alucinaciones, depresión	
Trastornos del sistema nervioso			Polineuropatías, parestesias periféricas.	Encefalopatía, convulsiones, bloqueo neuromuscular, mareos, vértigo, trastornos del equilibrio, dolor de cabeza <i>ver sección 4.4</i>	
Trastornos oculares				trastornos visuales	
Trastornos del oído y del laberinto				Daño vestibular, pérdida auditiva, enfermedad de	Pérdida auditiva irreversible, sordera.

				Ménière, tinnitus <i>ver sección 4.4</i>	
Trastornos vasculares				Hipotensión, hipertensión.	
Trastornos gastrointestinales			Vómitos, náuseas, aumento de salivación, estomatitis.		
Trastornos hepatobiliares			Aumento de aspartato aminotransferasa (AST), aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aumento de fosfatasa alcalina (FA) (todos son reversibles).		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema cutáneo alérgico	Coloración roja de la piel	Eritema multiforme, alopecia	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica ²
Trastornos musculoesqueléticos y sistémicos			Dolor muscular (mialgia)	Amiostasis	
Trastornos renales y del tracto urinario	Función renal deteriorada		Aumento de azotemia (reversible)	Insuficiencia renal aguda, hiperfosfaturia, aminoaciduria, síndrome de Fanconi en pacientes que reciben tratamiento prolongado con dosis altas <i>ver sección 4.4</i>	
Trastornos generales y anomalías en el sitio de administración			Aumento de temperatura corporal	Dolor en el sitio de inyección	

¹ Generalmente, en estos casos, otros antibióticos también están involucrados.

² Puede ocurrir como reacciones de hipersensibilidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a los siguientes canales: ftvigilancia@labot.com.pe, Teléfono 00 - (51) 626 8600 Anexos: 6120, 6122, 6128, 6130 o al Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia mediante el link: <https://vigiflow-eforms.who-umc.org/pe/sra>

4.9. Sobredosis

La gentamicina tiene un margen terapéutico estrecho. En caso de acumulación, puede producirse daño renal y daño a los nervios vestibulococleares.

Tratamiento en caso de sobredosis

Suspender el tratamiento. No hay antídoto específico. La gentamicina se puede eliminar de la sangre mediante diálisis.

Tratamiento de bloqueos neuromusculares

En casos de bloqueo neuromuscular, se recomienda la administración de cloruro de calcio, así como el uso de ventilación artificial si fuera necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros aminoglucósidos, código ATC: J01GB03

Mecanismo de acción

La gentamicina es un antibiótico de la familia de los aminoglucósidos.

La gentamicina tiene un efecto bactericida tanto sobre la proliferación como sobre la latencia de las bacterias. Forma un enlace con las subunidades 30S de los ribosomas bacterianos, lo que resulta en una "lectura falsa" del ARNm.

Efectos farmacodinámicos

La actividad bactericida de los aminoglucósidos "depende de la concentración" *in vitro*. Esta actividad bactericida está acompañada por un efecto post-antibiótico prolongado (EPA) y de resistencia adaptativa a la primera dosis [disminución de la tasa bactericida, aumento de la CMI (Concentración Mínima Inhibitoria) y disminución de duración de EPA].

En términos de farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD), la eficacia está vinculada a la relación que existe entre la concentración máxima obtenida después de una inyección (C_{máx}) y la CMI para el germen involucrado.

El efecto terapéutico es máximo si la relación C_{máx}/CMI es ≥ 8 a 10; la dosis utilizada debe permitir obtener concentraciones plasmáticas máximas de un valor al menos igual a 8-10 veces la CMI del germen implicado. La gentamicina se prescribe con mayor frecuencia de forma probabilística (germen y/o sensibilidad desconocidos), para lograr los objetivos de PK/PD, teniendo en cuenta las concentraciones críticas de gentamicina (concentración crítica superior a 4 mg/L), el pico plasmático máximo objetivo es 30 a 40 mg/L. Los objetivos de PK/PD permanecen iguales independientemente de la situación (insuficiencia renal, ancianos >75 años, obesidad, mujeres embarazadas y en lactancia).

La eficacia de los aminoglucósidos no se ve influenciada por la densidad bacteriana (ausencia del efecto inóculo).

Mecanismos de resistencia

Los mecanismos de resistencia adquirida a los aminoglucósidos son muy variados. Los más comunes son de origen plasmídico, a través de genes que codifican enzimas que modifican, de manera variable, los diferentes aminoglucósidos.

Otros mecanismos de resistencia adquirida son el eflujo, la impermeabilidad o mutación de proteínas ribosómicas. También afectan de manera variable a los diferentes aminoglucósidos. La enzima AAC (6')-Ib-cr es la primera capaz de inactivar tanto los aminoglucósidos como las quinolonas mediante acetilación.

La frecuencia de resistencias en la flora intestinal durante los tratamientos sistémicos es insignificante, porque estas moléculas no son eliminadas por el tracto digestivo.

Concentraciones críticas

Las concentraciones críticas separan las cepas sensibles de las cepas de sensibilidad intermedia, y estas últimas, de las resistentes:

Recomendaciones EUCAST (versión 2.0, 01-01-2012)

Microorganismos	Sensibles	Resistentes
<i>Enterobacteriaceae</i>	S \leq 2 mg/L	R > 4 mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp.	S \leq 4 mg/L	R > 4 mg/L
<i>Acinetobacter</i> spp.	S \leq 4 mg/L	R > 4 mg/L
<i>Staphylococcus</i> (<i>S. aureus</i> , estafilococos coagulasa negativo)	S \leq 1 mg/L	R > 1 mg/L
Concentraciones críticas no relacionadas con especies	S \leq 2 mg/L	R > 4 mg/L

Espectro de actividad antibacteriana

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar de acuerdo a la geografía y el tiempo para algunas especies. Por tanto, es útil disponer de información sobre la prevalencia de la resistencia local, particularmente cuando se tratan infecciones graves. Si es necesario, es conveniente obtener opinión de un especialista, donde los intereses del medicamento en algunas infecciones pueden ser cuestionadas por el nivel de prevalencia de la resistencia local.

ESPECIES FRECUENTEMENTE SENSIBLES
Aerobios grampositivos
<i>Listeria monocytogenes</i>

<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a la meticilina
Aerobios gramnegativos
<i>Campylobacter coli</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>
ESPECIES INCONSTANTEMENTE SENSIBLES RESISTENCIA ADQUIRIDA \geq 10%
Aerobios grampositivos
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Aerobios gramnegativos
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
ESPECIES HABITUALMENTE RESISTENTES
Aerobios grampositivos
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Streptococcus</i> spp.
Aerobios gramnegativos
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobios
Otros
Patógenos atípicos
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydomphila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

Asociaciones con otros antibióticos

La asociación de aminoglucósidos con antibióticos betalactámicos es sinérgica *in vitro* y muestra un interés por los modelos animales en términos de eficacia y limitación de la aparición de resistencias.

Los aminoglucósidos se utilizan en asociación con el objetivo de buscar sinergia bactericida (esencialmente demostrada *in vitro*), evitando la aparición de resistencias y ampliando el espectro de la actividad del tratamiento.

5.2. Propiedades Farmacocinéticas

Distribución

• **Concentraciones séricas**

- En paciente con función renal normal.

Después de la administración por vía intramuscular a una dosis unitaria de 1 mg/kg, el pico sérico máximo alcanzado de 30 a 60 minutos es de alrededor de 4 μ g/mL. Las concentraciones plasmáticas activas persisten durante aproximadamente 6 horas.

Después de una administración intravenosa mediante perfusión durante 30 min a 4 mg/kg de peso corporal por día, divididos en 3 dosis, las concentraciones máximas y mínimas de gentamicina medidas en adultos

fueron de 4.7 µg/mL y 1.0 µg/mL, respectivamente. Con la misma dosis diaria administrada una sola vez, se midieron concentraciones máximas y mínimas de 9.5 µg/mL y 0.4 µg/mL.

- En pacientes con insuficiencia renal

El pico sérico es ligeramente más alto y las concentraciones plasmáticas son más prolongadas.

- **Vida media**

La vida media de la gentamicina es de poco más de 2 horas en el adulto con función renal normal.

Es de 3 horas a 3 horas con 30 minutos en lactantes y de 5 horas con 25 minutos a 5 horas con 50 minutos, en el recién nacido.

En pacientes con insuficiencia renal, cuanto más larga sea la vida media mayor será el grado de insuficiencia.

- **Difusión tisular y humoral**

Después de la administración parenteral, la gentamicina se encuentra en la mayoría de los tejidos y fluidos corporales.

Los niveles terapéuticos están presentes en el suero.

Las concentraciones en el parénquima renal son mucho más altas que los niveles plasmáticos.

Se encuentran concentraciones del orden del 40% y más en secreciones bronquiales, hueso infectado, líquido y tejido sinovial, piel, pleura, pericardio, cavidad peritoneal y el líquido de ascítico.

La gentamicina no penetra la próstata.

Atraviesa la barrera fetoplacentaria.

Por otro lado, difícilmente atraviesa la barrera hematoencefálica.

El paso a la leche materna es insignificante.

La gentamicina se difunde a través de las membranas utilizadas en la hemodiálisis.

- **Unión a proteínas plasmáticas**

A niveles terapéuticos y en condiciones fisiológicas normales, la unión de la gentamicina a las proteínas plasmáticas es baja oscilando entre el 0 y el 3%.

Biotransformación

La gentamicina no sufre transformación metabólica.

Eliminación

La excreción del antibiótico es fundamentalmente renal por filtración glomerular en forma no metabolizada y, por lo tanto, activa. Hay una pequeña reabsorción tubular. En promedio, el 60% de la dosis inyectada se elimina por la orina durante las primeras 6 horas y el 85% después de 24 horas.

La eliminación urinaria disminuye paralelamente al grado de insuficiencia renal.

Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal no anúrica, las concentraciones urinarias obtenidas en muestras recolectadas de 12 a 24 horas después de la inyección (8 a 10 µg/mL) siguen siendo superiores a la CMI de gérmenes sensibles.

El aclaramiento renal de la gentamicina disminuye proporcionalmente a la insuficiencia renal, pero sin ningún cambio significativo de la relación aclaramiento renal/aclaramiento de creatinina, que se mantiene cerca del 60 al 70%.

Las concentraciones biliares son generalmente bajas, lo que refleja una débil excreción biliar.

5.3. Datos Preclínicos sobre Seguridad

Toxicidad crónica

En estudios de toxicidad crónica realizados en ratas y perros, se observaron efectos nefrotóxicos y ototóxicos.

Potencial genotóxico y carcinogénesis

El potencial mutagénico de la gentamicina no se ha estudiado según las exigencias reglamentarias.

No se requieren datos de carcinogenicidad debido a la corta duración del uso del medicamento.

Toxicidad reproductiva

Como se observa en la familia de los aminoglucósidos, existe un riesgo potencial de daño renal y auditivo (oído interno) para el feto con gentamicina.

Se han documentado anomalías renales en ratas y cobayas después de la administración de gentamicina a hembras.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de Excipientes

Sulfito de sodio
Bisulfito de sodio
Agua para inyección

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Tiempo de Vida Útil

03 años.

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

6.4. Precauciones Especiales de Conservación y Manipulación

Almacénese a temperatura no mayor de 30°C.

Una vez abierto el envase, el producto debe ser utilizado inmediatamente.

No utilizar el producto, si observa signos visibles de deterioro.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

6.5. Naturaleza y Contenido del Envase

Caja de cartón dúplex conteniendo 1, 2, 5, 10, 20, 25, 40, 50, 80, 90, 100, 120, 125, 130, 150, 200, 250, 300, 500 y 1000 ampollas de vidrio tipo I ámbar por 2mL.

6.6. Precauciones Especiales de Eliminación

El producto no utilizado y los materiales que hayan estado en contacto con él, deben ser llevados a un establecimiento de salud para la información respectiva sobre la eliminación adecuada acorde con el Plan de Manejo de Residuos de este.

7. FABRICANTE Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fabricado por: **CISEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. – CHINA.**
Para: Droguería **LABORATORIOS AMERICANOS S.A.**

DIRECCIÓN Y TELÉFONO DE LA EMPRESA PARA MAYOR INFORMACIÓN:

Calle Los Eucaliptos, Lote 1B-A, Z.I. A - Santa Genoveva. Lurín.
Lima – Perú.

Teléf.: 626-8600 Fax: 326-4793

<http://www.labot.com.pe>

8. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO DE LA FICHA TÉCNICA

Agosto, 2025