

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gentamicina Braun 3 mg/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene gentamicina (como sulfato) equivalente a 3 mg de gentamicina.

Cada frasco de 80 ml contiene 240 mg de gentamicina

Cada frasco de 100 ml contiene 300 mg de gentamicina

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada ml de solución contiene 3,54 mg de sodio

Cada frasco de 80 ml de solución contiene 283,47 mg de sodio

Cada frasco de 100 ml de solución contiene 354,33 mg de sodio

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución transparente de incolora a amarillo claro, libre de partículas extrañas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Gentamicina está indicada en el tratamiento, a corto plazo, de las infecciones graves producidas por bacterias sensibles a gentamicina cuando otros antimicrobianos menos tóxicos no son eficaces.

Gentamicina, para todas las indicaciones excepto las infecciones complicadas del tracto urinario, solo debe emplearse en combinación con otros antibióticos relevantes (predominantemente junto con un antibiótico betalactámico o con un antibiótico eficaz contra bacterias anaeróbicas).

En estas condiciones, Gentamicina Braun puede utilizarse en:

- septicemia (incluyendo bacteriemia y sepsis neonatal).
- infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo quemaduras).
- infecciones nosocomiales de las vías respiratorias bajas, incluyendo neumonía grave
- infecciones complicadas y recurrentes de las vías urinarias.
- infecciones intraabdominales, incluyendo peritonitis.
- endocarditis bacteriana

- tratamiento de infecciones quirúrgicas

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de los agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Posología en pacientes con función renal normal

Adultos y adolescentes

La dosis diaria recomendada en adolescentes y adultos con una función renal normal, es de 3-6 mg/kg de peso corporal al día como dosis única (preferente) o hasta 2 dosis únicas.

Una dosis diaria máxima de 6 mg/kg puede ser necesaria para el tratamiento de infecciones graves y cuando la sensibilidad del patógeno es relativamente baja.

Gentamicina tiene un efecto postantibiótico de larga duración (ver sección 5.1). Estudios recientes *in vitro* e *in vivo* demuestran que la captación de aminoglucósidos en la corteza renal es limitada y, por tanto, con niveles séricos máximos de gentamicina (tras una dosis diaria única) se almacena menos aminoglucósido en los riñones que con las dosis múltiples convencionales.

En el caso del tratamiento combinado (por ejemplo, con un antibiótico betalactámico en la dosis normal) es también posible administrar la dosis diaria total como una dosis única una vez al día.

Debido a la necesidad de ajustar la dosis, no se recomienda la administración de una dosis diaria de gentamicina para pacientes con inmunidad comprometida (por ejemplo, neutropenia), insuficiencia renal grave, ascitis, endocarditis bacteriana, pacientes con quemaduras extensas (más del 20 % de la piel) y en el embarazo.

La duración del tratamiento debe limitarse a 7 - 10 días. Puede ser necesaria una mayor duración del tratamiento en infecciones difíciles y complicadas.

Posología en pacientes con insuficiencia renal

En caso de deterioro de la función renal, la dosis diaria recomendada debe disminuirse y ajustarse a la función renal.

Deben ser monitorizados para adecuar las concentraciones plasmáticas terapéuticas, bien disminuyendo la dosis o incrementando el intervalo de dosificación (ver sección 4.4).

Aunque la dosificación en este tipo de pacientes dependerá de la gravedad de la infección, de la sensibilidad del microorganismo y del estado general del paciente, como orientación se puede adecuar la dosis en insuficiencia renal teniendo en cuenta los valores de creatinina sérica y aclaramiento de la creatinina endógena y aclaramiento plasmático después de una dosis de carga inicial normal.

El aclaramiento de creatinina debe controlarse a intervalos regulares de tiempo con el fin de detectar nefrotoxicidad inicial y/o ajustar el régimen posológico de gentamicina. Esto tiene particular importancia en pacientes con insuficiencia renal grave.

Ajuste de la posología en función de los valores de la creatinina sérica

1.- Aumento del intervalo de dosificación, a la dosis normal:

Dado que el aclaramiento de gentamicina es directamente proporcional al aclaramiento de creatinina, se puede utilizar la siguiente ecuación aproximada:

Intervalo de dosis normal × (aclaramiento de creatinina normal/aclaramiento de creatinina del paciente) = intervalo de dosis posterior.

Partiendo de un aclaramiento de creatinina normal de 100 ml/min y de un aclaramiento de creatinina de 30 ml/min en el paciente, el intervalo de aplicación con una dosis constante sería en este caso de 26 horas (8 x 100/30 [h]).

Dosis normal (80 mg), con aumento del intervalo de dosificación:

<u>Urea en sangre (mmol/l)</u>	<u>Aclaramiento de creatinina (ml/min)</u>	<u>Dosis e intervalo de dosis</u>
<u>< 6.7</u>	<u>> 72</u>	<u>80 mg* cada 8 horas</u>
<u>6.7 – 16.7</u>	<u>30 – 72</u>	<u>80 mg* cada 12 horas</u>
<u>16.7 – 33.3</u>	<u>12 – 30</u>	<u>80 mg* cada 24 horas</u>
<u>> 33.3</u>	<u>6 – 12</u>	<u>80 mg* cada 48 horas</u>

* en caso de que el paciente tenga un peso corporal < 60 Kg la dosis debe disminuirse a 60 mg

2.- Modificación de la dosis, manteniendo periodicidad entre administraciones.

Después de una dosis inicial normal, la dosis a administrar al cabo de ocho horas, se obtiene al dividir la dosis de carga por la décima parte del valor de la creatinina sérica.

Ajuste de la posología en función del aclaramiento de la creatinina endógena.

Tras una dosis de carga inicial de 1 mg/kg, las siguientes dosis a administrar, cada 8 horas se calculan según:

$$1 \text{ mg/kg} \times \frac{\text{valor del aclaramiento de la creatinina del paciente}}{\text{valor nominal del aclaramiento de la creatinina (100)}}$$

los valores de los aclaramientos vienen expresados en ml/min.

Dosis reducida con un intervalo de dosis normal (8 horas)

Creatinina sérica (mg/100 ml)	Índice aproximado de aclaramiento de creatinina (ml/min)	Porcentaje de la dosis normal
≤ 1.0	> 100	100
1.1 – 1.3	70 – 100	80
1.4 – 1.6	55 – 70	65
1.7 – 1.9	45 – 55	55
2.0 – 2.2	40 – 45	50
2.3 – 2.5	35 – 40	40
2.6 – 3.0	30 – 35	35
3.1 – 3.5	25 – 30	30
3.6 – 4.0	20 – 25	25
4.1 – 5.1	15 – 20	20
5.2 – 6.6	10 – 15	15
6.7 – 8.0	< 10	10

Debe preferirse el aclaramiento de creatinina como parámetro, especialmente en los ancianos y en los pacientes con concentraciones fluctuantes de creatinina sérica, como se observa en las infecciones graves (por ejemplo, la sepsis).

Cabe destacar que existe una considerable variabilidad interindividual y que la función renal puede cambiar durante el tratamiento con gentamicina. Por lo tanto, es esencial la monitorización de aclaramiento de creatinina y de las concentraciones plasmáticas de gentamicina para obtener una terapia óptima.

Gentamicina es fácilmente eliminada de circulación sistémica por hemodiálisis y en cierta medida por diálisis peritoneal en pacientes con fallo renal grave. Por lo tanto, es necesario una dosis complementaria de 1-1,7 mg/kg, tras cada sesión con el fin de restablecer los niveles plasmáticos terapéuticos (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Adolescentes (de > 12 a 17 años): se deben seguir las recomendaciones posológicas de los adultos.

Niños (de 2 a 12 años): la dosis es de 6 a 7,5 mg/kg/día (2-2,5 mg/kg administrados cada 8 horas)

Lactantes (de 28 días a 23 meses) y recién nacidos de más de una semana: la dosis es de 7,5 mg/kg/día (2,5 mg/kg administrados cada 8 horas)

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

Otras poblaciones de riesgo:

Pacientes de edad avanzada: pueden necesitar dosis de mantenimiento menores que en los adultos más jóvenes, debido a la alteración de la función renal.

Pacientes con obesidad: la dosis debe ajustarse al peso corporal y a la función renal. En pacientes obesos la dosis inicial debe calcularse en el peso ideal más un 40% de exceso de peso.

Pacientes con quemaduras y pacientes con infecciones graves pueden necesitar una administración mayor o intervalos de cuatro a seis horas debido a que en estos casos la vida media del fármaco es menor.

Pacientes con insuficiencia hepática: no se requiere ajuste de dosis.

Recomendaciones de monitorización:

Se recomienda la monitorización de la concentración sérica de gentamicina, especialmente en ancianos, en recién nacidos, pacientes obesos, en pacientes con lesión medular, en pacientes con deterioro de la función renal y pacientes en estado crítico, debido al mayor riesgo de sobredosificación o infradosificación. Se recomienda determinar las concentraciones plasmáticas de gentamicina al inicio del tratamiento, normalmente tras la tercera dosis y, a continuación, a intervalos de 3-4 días. Las concentraciones pico obtenidas 30 minutos después de finalizar la infusión no deben ser superiores a 10-12 mg/l. Las muestras de sangre deben ser tomadas antes del inicio del siguiente intervalo de dosificación (nivel valle). Los niveles valle no deben exceder de 2 µg/ml cuando se administre gentamicina dos veces al día y 1 µg/ml para una dosis diaria. Con las pautas posológicas en forma de dosis única diaria, siempre se obtienen niveles pico superiores por lo que únicamente es necesario monitorizar los niveles valle.

Ver sección 4.4.

Forma de administración

Gentamicina Braun se administra por perfusión intravenosa durante un periodo de 30-60 minutos.

Gentamicina Braun no es adecuado para la inyección intramuscular o intravenosa lenta.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, otros aminoglucósidos, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- No debe administrarse simultáneamente con productos neuro o nefrotóxicos ni con diuréticos potentes.
- *Myastenia gravis*.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En pacientes con insuficiencia renal avanzada o con sordera preexistente del oído interno, la gentamicina debe utilizarse sólo si su uso es considerado esencial por el médico. La frecuencia o la dosis de administración deben reducirse en pacientes con deterioro de la función renal (ver sección 4.2).

Deterioro renal

El deterioro renal, como la restricción de la filtración glomerular, se observa en aproximadamente el 10% de los pacientes tratados con gentamicina y suele ser reversible. Los factores de riesgo más importantes son la dosis total elevada, la duración prolongada del tratamiento y la elevación del nivel sérico (nivel valle alto); además, otros factores de riesgo potenciales son la edad, la hipovolemia y el shock. Los signos clínicos de daño renal son: proteinuria, cilindruria, hematuria, oliguria, elevación de las concentraciones de creatinina y urea en suero. En casos aislados, puede producirse una insuficiencia renal aguda. (Véase también la sección 4.8)

Trastornos neuromusculares

Dado que la gentamicina tiene propiedades de bloqueo neuromuscular, debe tenerse especial precaución en pacientes con enfermedades neuromusculares preexistentes (por ejemplo, enfermedad de Parkinson). Es obligatorio realizar un seguimiento especialmente cuidadoso. (Véase también la sección 4.8.)

Se han notificado casos de bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria por la administración de aminoglucósidos a pacientes que han recibido relajantes musculares tipo *curare* durante la anestesia. Estos pacientes también deben ser vigilados con mucho cuidado. (Véase también la sección 4.5 y 4.8.)

Efecto sobre el nervio vestibulococlear

Es posible que se produzcan daños en el nervio vestibulococlear (octavo par craneal), por lo que tanto el equilibrio como la audición pueden verse afectados. El daño vestibular es la reacción ototóxica más común. La pérdida de audición se manifiesta inicialmente por una disminución de la agudeza de los tonos altos y suele ser irreversible. Los factores de riesgo más importantes son la insuficiencia renal preexistente o los antecedentes de daños en el octavo par craneal; además, el riesgo aumenta en proporción al nivel de la dosis total y diaria o por la asociación con sustancias potencialmente ototóxicas. Los síntomas de los efectos ototóxicos son: mareos, zumbidos/ zumbido en los oídos (*tinnitus*), vértigo y, con menor frecuencia, pérdida de audición.

Con la gentamicina, el mecanismo vestibular puede verse afectado si se superan niveles valle de 2 µg/ml. Esto suele ser reversible si se observa con prontitud y se ajusta la dosis (véase también la sección 4.8).

Se han observado casos de un mayor riesgo de ototoxicidad con aminoglucósidos administrados a pacientes con mutaciones mitocondriales, particularmente la mutación m.1555A>G, incluyendo casos en los que los niveles séricos de aminoglucósidos del paciente estaban dentro del rango recomendado.

Algunos casos estaban asociados a una historia materna de sordera y/o mutación mitocondrial.

Las mutaciones mitocondriales son raras, y se desconoce la penetración de este efecto observado.

Nefrotoxicidad y ototoxicidad

Para reducir el riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad, debe tenerse en cuenta lo siguiente:

- La evaluación periódica de la función auditiva, vestibular y renal es especialmente necesaria en pacientes con factores de riesgo adicionales. El deterioro de la función hepática o de la función auditiva, la bacteriemia y la fiebre aumentan el riesgo de ototoxicidad. La depleción de volumen o hipotensión y la enfermedad hepática se han señalado como factores de riesgo adicionales de nefrotoxicidad.
- Control de la función renal antes, durante y después del tratamiento.
- Dosificación estrictamente en función del aclaramiento de creatinina (o de la concentración de creatinina sérica). En pacientes con la función renal alterada, la dosis debe ajustarse de acuerdo con la función renal (ver sección 4.2).

- En pacientes con la función renal alterada que reciben adicionalmente gentamicina de forma local (por inhalación, intratraqueal, por instilación), la cantidad de gentamicina absorbida tras la administración local también debe tenerse en cuenta para el ajuste de la dosis del tratamiento sistémico.
- Control de las concentraciones séricas de gentamicina durante el tratamiento para evitar que los niveles máximos (pico) superen los 10 - 12 µg/ml (umbral tóxico para el sistema cócleo-vestibular) con la dosificación convencional dosificación diaria múltiple o que los niveles mínimos (valle) superen los 2 µg/ml (ver sección 4.2).
- En pacientes con daños preexistentes en el oído interno (deterioro de la audición o de la función del equilibrio), o cuando el tratamiento es a largo plazo, se requiere un control adicional de la función del equilibrio y de la audición.
- Debe evitarse el tratamiento prolongado. Si es posible, la duración del tratamiento debe limitarse a 7 - 10 días (ver sección 4.2).
- Evitar la terapia con aminoglucósidos inmediatamente después de un tratamiento previo con aminoglucósidos tratamiento previo con aminoglucósidos; si es posible, debe haber un intervalo de 7 a 14 días entre los tratamientos.
- Si es posible, evitar la administración simultánea de otras sustancias potencialmente ototóxicas y nefrotóxicas nefrotóxicos. Si esto es inevitable, está indicado un control especialmente cuidadoso de la función renal (ver sección 4.5).
- Asegurar una adecuada hidratación y producción de orina.

Diarrea asociada a los antibióticos, colitis pseudomembranosa: Se han notificado casos de diarrea asociada a los antibióticos y colitis pseudomembranosa con el uso de gentamicina. Estos diagnósticos deben considerarse en cualquier paciente que desarrolle diarrea durante o poco después del tratamiento. La gentamicina debe interrumpirse si se produce una diarrea grave y/o sanguinolenta durante el tratamiento y se debe instituir una terapia adecuada. No deben administrarse medicamentos que inhiban el peristaltismo (ver sección 4.8).

Embarazo y lactancia

Gentamicina debe utilizarse en el embarazo y durante la lactancia sólo después de una cuidadosa evaluación del riesgo y el beneficio (ver sección 4.6).

Dosificación de gentamicina una vez al día en pacientes de edad avanzada:

Existe una experiencia limitada con la dosificación de gentamicina una vez al día en pacientes de edad avanzada. La dosis de gentamicina una vez al día puede no ser adecuada y, por lo tanto, se justifica una estrecha vigilancia en estos pacientes.

Monitorización

Para evitar acontecimientos adversos, se recomienda la monitorización continua (antes, durante y después del tratamiento) de la función renal (creatinina sérica, aclaramiento de creatinina), el control de la función del vestíbulo y la cóclea, así como los parámetros hepáticos y de laboratorio.

Alergenicidad/resistencia cruzada

Puede producirse resistencia cruzada e hipersensibilidad a los aminoglucósidos.

Advertencia sobre excipientes:

Frascos de 80 ml:

Este medicamento contiene 283,47 mg de sodio por cada frasco de 80 ml equivalente al 14,17 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Frascos de 100 ml:

Este medicamento contiene 354,33 mg de sodio por cada frasco de 100 ml equivalente al 17,72 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Son posibles las siguientes interacciones medicamentosas:

- Relajantes musculares y éter: La actividad de bloqueo neuromuscular de los aminoglucósidos se ve potenciada por el éter y los relajantes musculares.
Si la gentamicina se administra durante o inmediatamente después de una intervención quirúrgica, el bloqueo neuromuscular puede potenciarse y prolongarse si se utilizan relajantes musculares no despolarizantes. Estas interacciones pueden causar bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria. Debido al aumento del riesgo, estos pacientes deben ser vigilados con especial cuidado.
La inyección con cloruro de calcio puede revertir el bloqueo neuromuscular debido a los aminoglucósidos.
- Anestesia con metoxiflurano: Los aminoglucósidos pueden aumentar el efecto perjudicial para el riñón del metoxiflurano. Cuando se utilizan simultáneamente, es posible que se produzcan nefropatías muy graves. El anestesista debe conocer el uso de aminoglucósidos antes de una intervención quirúrgica.
- Fármacos potencialmente nefrotóxicos u ototóxicos: Debido al mayor riesgo de efectos no deseados, se requiere una cuidadosa supervisión de los pacientes que reciben tratamiento simultáneo o secuencial con fármacos potencialmente nefrotóxicos u ototóxicos como, por ejemplo, anfotericina B, colistina, ciclosporina, cisplatino, vancomicina, estreptomina, viomicina, otros aminoglucósidos, algunas cefalosporinas y diuréticos del asa como el ácido etacrínico y la furosemida.
En el caso de los fármacos que contienen cisplatino, hay que tener en cuenta que la nefrotoxicidad de la gentamicina puede aumentar incluso 3 o 4 semanas después de la administración de estas sustancias.
- Otros antibióticos: Se ha notificado una reducción de la vida media sérica de la gentamicina en pacientes con insuficiencia renal grave que reciben carbenicilina concomitantemente con gentamicina.

Interacciones con pruebas de laboratorio:

Este fármaco puede producir incrementos en los siguientes valores fisiológicos analíticos, debido a su toxicidad intrínseca: nitrógeno ureico, transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, creatinina y lactato deshidrogenasa.

Este fármaco puede producir descensos en los siguientes valores fisiológicos analíticos, debido a su toxicidad intrínseca: sodio, potasio, magnesio y calcio

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Los aminoglucósidos pueden producir daño fetal cuando se administran a mujeres embarazadas. Atraviesan la barrera placentaria y se tienen datos de sordera congénita bilateral irreversible, en niños cuyas madres han sido 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 teratogénico, pudiendo estar justificado su uso en tales casos, siempre bajo un riguroso control clínico.

Si el medicamento se utiliza durante el embarazo o la paciente queda embarazada durante el tratamiento, debe informársele de los posibles riesgos.

En caso de exposición a gentamicina durante el embarazo, se recomienda la supervisión de la función renal y auditiva del recién nacido.

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 suspenderse 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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria. Sin embargo, dicha capacidad puede verse alterada si aparecen reacciones adversas como mareo, vértigo y letargia.

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.

4.8 Reacciones adversas

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 ($\geq 1/100$ 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)>

Sistema de órganos afectado	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos renales y urinarios:	muy frecuentes: raras:	nefrotoxicidad: elevaciones de la creatinina sérica, albuminuria, presencia en la orina de cilindros, leucocitos o eritrocitos, azotemia y oliguria. aumento del nitrógeno ureico en sangre (reversible)

	muy raras:	lesión renal aguda, hiperfosfaturia, aminoaciduria. Síndrome de Fanconi en pacientes tratados con dosis altas en un ciclo prolongado.
Trastornos del oído y del laberinto:	muy raras: frecuencia no conocida	daño vestibular, pérdida de audición, enfermedad de Menière, acúfenos, vértigo (ver también sección 4.4) pérdida auditiva irreversible, sordera
Trastornos del sistema nervioso:	raras: muy raras:	Polineuropatías, parestesias periféricas Encefalopatía, convulsiones, bloqueo neuromuscular, vértigo, dolor de cabeza, trastorno del equilibrio (ver también sección 4.4)
Trastornos oculares	muy raras:	Trastornos visuales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	poco frecuentes: raras: muy raras:	exantema cutáneo enrojecimiento de la piel necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, alopecia
Trastornos gastrointestinales:	raras:	náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea asociada al antibiótico
Trastornos hepatobiliares	raras:	aumento de la aspartato aminotransferasa (AST), aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), aumento de la fosfatasa alcalina (ALP), aumento de la bilirrubina sérica (todo ello reversible)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	raras: muy raras:	mialgia (dolor muscular) amiostasia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:	raras:	incremento de la temperatura corporal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	poco frecuentes: muy raras:	discrasia trombocitopenia, reticulocitopenia, leucopenia, , granulocitopenia, eosinofilia, anemia
Trastornos del sistema inmunológico	muy raras:	reacciones de hipersensibilidad de gravedad variable, que van desde la erupción y el picor fiebre medicamentosa a reacciones de hipersensibilidad aguda grave (anafilaxia), hasta el shock
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	raras: muy raras:	hipopotasemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, síndrome de pseudo-Bartter en pacientes tratados con dosis elevadas durante un periodo prolongado (más de 4 semanas), pérdida de apetito, pérdida de peso hipofosfatemia
Trastornos psiquiátricos	muy raras:	confusión, alucinaciones, depresión
Trastornos vasculares	muy raras:	hipotensión , hipertensión
Infecciones e	muy raras:	superinfección (con microorganismos resistentes a

infestaciones		la gentamicina), colitis pseudomembranosa, véase también la sección 4.4.
---------------	--	--

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano.
www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

La gentamicina tiene una ventana terapéutica estrecha. En caso de acumulación (p. ej. como resultado de insuficiencia renal), pueden producirse daños renales y daños en el nervio vestibulococlear.

Síntomas

Los síntomas más característicos de la sobredosis de aminoglucósidos son la aparición de sordera y/o alteraciones del equilibrio, insuficiencia renal y parálisis respiratoria.

Tratamiento de emergencia y antídotos

En caso de presentarse una reacción tóxica por hiperdosificación o acumulación, a tener en cuenta especialmente en pacientes con insuficiencia renal grave, la diálisis peritoneal o hemodiálisis pueden favorecer la eliminación del antibiótico. No se recomienda el empleo de diuréticos, especialmente del tipo de la furosemida, ya que podría agravar el proceso de insuficiencia renal.

Si se produjese una reacción de hipersensibilidad se suspenderá su administración, aplicándose al paciente el tratamiento específico adecuado a la naturaleza e intensidad de la misma (antihistamínicos, corticosteroides, adrenalina...).

En caso de bloqueo neuromuscular (generalmente causado por interacciones, ver sección 4.5), se recomienda la administración de cloruro de calcio y respiración artificial, si resulta necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Aminoglucósidos antibacterianos: otros aminoglucósidos
Código ATC: J01GB03

Gentamicina es un antibiótico del grupo de los aminoglucósidos que es activo in vivo e in vitro frente a gran variedad de bacilos aeróbicos gramnegativos así como frente algunos cocobacilos gramnegativos y cocos grampositivos. Ejerce un efecto bactericida sobre *Enterobacterales*, pero muestra actividad bacteriostática frente a muchos microorganismos.

Se aplican las siguientes relaciones:

1 mg equivale a 628 U.I. o 1 U.I. equivale a 0,00159 mg de sulfato de gentamicina.

Para su sustancia estándar internacional, la OMS especifica una actividad específica de 614 U.I./mg de sulfato de gentamicina.

Modo Mecanismo de acción:

La gentamicina tiene eficacia bactericida tanto en la proliferación como en el estado de reposo de las bacterias. Forma una unión con las proteínas de las subunidades 30S de los ribosomas bacterianos, lo que provoca una "mala lectura" del ARNm.

Relación PK/PD

Los aminoglucósidos muestran un efecto antibacteriano dependiente de la concentración. La gentamicina y otros aminoglucósidos muestran un claro efecto postantibiótico *in vitro* e *in vivo* en la mayoría de los modelos experimentales de infección. Por lo tanto, siempre que se administren dosis suficientemente altas, estos fármacos son eficaces contra las infecciones por muchos microorganismos sensibles, incluso si la concentración en el plasma y los tejidos permanece por debajo de la CIM durante parte del intervalo de dosificación. El efecto post-antibiótico permite prolongar el intervalo de dosificación sin perder la eficacia contra la mayoría de los bacilos gramnegativos.

Mecanismo de resistencia

La resistencia puede deberse a un fallo de permeabilidad, a una baja afinidad por el ribosoma bacteriano o a la inactivación de la gentamicina por las enzimas microbianas. La aparición de resistencia durante la terapia es infrecuente.

Puntos de corte

Según EUCAST 12.0 (2022), los puntos de corte clínicos para la gentamicina son los siguientes:

Patógeno	Sensible	Resistente
<i>Enterobacterales</i> (infecciones sistémicas) ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Enterobacterales</i> (infecciones con foco en el tracto urinario)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i> ¹	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Puntos de corte no relacionados con la especie*</i> .	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l

¹ En infecciones sistémicas, los aminoglucósidos deben emplearse en combinación con otro tratamiento activo (antimicrobiano, quirúrgico u otro).

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas, y es conveniente disponer de información local sobre la resistencia, en particular cuando se tratan infecciones graves. En caso necesario, debe buscarse el asesoramiento de expertos cuando la prevalencia local de la resistencia sea tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable. Especialmente en tales circunstancias, deben obtenerse muestras para identificar el microorganismo causante y medir su sensibilidad a la gentamicina.

Especies comúnmente sensibles (según EUCAST)
Microorganismos aerobios grampositivos
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)
Microorganismos 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 para las que la resistencia adquirida puede ser un problema
Microorganismos aerobios grampositivos
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
Microorganismos aerobios gramnegativos
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Organismos intrínsecamente resistentes
Microorganismos aerobios grampositivos
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Streptococcus</i> spp.
Microorganismos aerobios gramnegativos
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Microorganismos anaeróbicos
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Clostridioides difficile</i>
Otros
Patógenos atípicos
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

Abreviaturas:

MSSA = *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina,

MRSA = *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

Infecciones causadas por estreptococos o enterococos:

Los aminoglucósidos son compañeros adecuados de combinación de otros antibióticos contra los cocos grampositivos. Para algunas indicaciones (septicemia, endocarditis), se han descrito efectos sinérgicos con los betalactámicos. Esta sinergia se suprime cuando los estreptococos o enterococos presentan un alto nivel de resistencia adquirida a la gentamicina.

Se han descrito efectos sinérgicos con las acilaminopenicilinas (por ejemplo, piperacilina) en *Pseudomonas aeruginosa* y con las cefalosporinas en *Klebsiella pneumoniae*.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Aminoglucósidos antibacterianos: otros aminoglucósidos

Código ATC: J01GB03

Gentamicina es un antibiótico del grupo de los aminoglucósidos que es activo *in vivo* e *in vitro* frente a gran variedad de bacilos aeróbicos gramnegativos así como frente algunos cocobacilos gramnegativos y cocos grampositivos. Ejerce un efecto bactericida sobre *Enterobacterales*, pero muestra actividad bacteriostática frente a muchos microorganismos.

Se aplican las siguientes relaciones:

1 mg equivale a 628 U.I. o 1 U.I. equivale a 0,00159 mg de sulfato de gentamicina.

Para su sustancia estándar internacional, la OMS especifica una actividad específica de 614 U.I./mg de sulfato de gentamicina.

Modo Mecanismo de acción:

La gentamicina tiene eficacia bactericida tanto en la proliferación como en el estado de reposo de las bacterias. Forma una unión con las proteínas de las subunidades 30S de los ribosomas bacterianos, lo que provoca una "mala lectura" del ARNm.

Relación PK/PD

Los aminoglucósidos muestran un efecto antibacteriano dependiente de la concentración.

La gentamicina y otros aminoglucósidos muestran un claro efecto postantibiótico *in vitro* e *in vivo* en la mayoría de los modelos experimentales de infección. Por lo tanto, siempre que se administren dosis suficientemente altas, estos fármacos son eficaces contra las infecciones por muchos microorganismos sensibles, incluso si la concentración en el plasma y los tejidos permanece por debajo de la CIM durante parte del intervalo de dosificación. El efecto post-antibiótico permite prolongar el intervalo de dosificación sin perder la eficacia contra la mayoría de los bacilos gramnegativos.

Mecanismo de resistencia

La resistencia puede deberse a un fallo de permeabilidad, a una baja afinidad por el ribosoma bacteriano o a la inactivación de la gentamicina por las enzimas microbianas. La aparición de resistencia durante la terapia es infrecuente.

Puntos de corte

Según EUCAST 12.0 (2022), los puntos de corte clínicos para la gentamicina son los siguientes:

Patógeno	Sensible	Resistente
<i>Enterobacterales</i> (infecciones sistémicas) ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Enterobacterales</i> (infecciones con foco en el tracto urinario)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i> ¹	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Puntos de corte no relacionados con la especie</i> *.	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l

¹ En infecciones sistémicas, los aminoglucósidos deben emplearse en combinación con otro tratamiento activo (antimicrobiano, quirúrgico u otro).

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas, y es conveniente disponer de información local sobre la resistencia, en particular cuando se tratan infecciones graves. En caso necesario, debe buscarse el asesoramiento de expertos cuando la prevalencia local de la resistencia sea tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable. Especialmente en tales circunstancias, deben obtenerse muestras para identificar el microorganismo causante y medir su sensibilidad a la gentamicina.

Especies comúnmente sensibles (según EUCAST)
Microorganismos aerobios grampositivos
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)
Microorganismos 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 para las que la resistencia adquirida puede ser un problema
Microorganismos aerobios grampositivos
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
Microorganismos aerobios gramnegativos
<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Organismos intrínsecamente resistentes
Microorganismos aerobios grampositivos
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Streptococcus</i> spp.
Microorganismos aerobios gramnegativos
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Microorganismos anaeróbicos
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Clostridioides difficile</i>
Otros
Patógenos atípicos
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

Abreviaturas:

MSSA = *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina,

MRSA = *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

Infecciones causadas por estreptococos o enterococos:

Los aminoglucósidos son compañeros adecuados de combinación de otros antibióticos contra los cocos grampositivos. Para algunas indicaciones (septicemia, endocarditis), se han descrito efectos sinérgicos con los betalactámicos. Esta sinergia se suprime cuando los estreptococos o enterococos presentan un alto nivel de resistencia adquirida a la gentamicina.

Se han descrito efectos sinérgicos con las acilaminopenicilinas (por ejemplo, piperacilina) en *Pseudomonas aeruginosa* y con las cefalosporinas en *Klebsiella pneumoniae*.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Como todos los antibióticos aminoglucósidos, la gentamicina apenas es absorbida por la mucosa intestinal sana tras su administración oral. Dado que Gentamicina Braun solución para perfusión se administra por vía intravenosa, la biodisponibilidad de los productos es 100%.

Se encuentran niveles máximos más altos y niveles mínimos más bajos cuando la dosis diaria total se administra como una infusión diaria única. Cuando la gentamicina se administra por infusión corta intravenosa de 30 minutos a 4 mg/kg de peso corporal por día en tres dosis divididas, las concentraciones máximas y mínimas de gentamicina medidas en pacientes adultos fueron de 4,7 µg/ml y 1,0 µg/ml, respectivamente. Con la misma dosis diaria administrada una vez al día, se midieron concentraciones máximas y mínimas de 9,5 µg/ml y 0,4 µg/ml.

Las concentraciones séricas terapéuticas se sitúan generalmente entre 2 y 8 $\mu\text{g/ml}$. Las concentraciones séricas máximas terapéuticas se sitúan en el intervalo de 5 a 10 $\mu\text{g/ml}$ para las dosis diarias múltiples y de 20 a 30 $\mu\text{g/ml}$ para las dosis diarias. Las concentraciones séricas máximas de 10 - 12 $\mu\text{g/ml}$ no deben superarse cuando se administran de forma convencional, en varias dosis al día. Antes de administrar otra dosis, la concentración sérica cuando se administra convencionalmente, en varias dosis al día, debe haber descendido por debajo de 2 $\mu\text{g/ml}$.

Distribución

El volumen de distribución de la gentamicina es aproximadamente equivalente al volumen del agua extracelular. En los neonatos, el agua representa entre el 70 y el 75 % del peso corporal, en comparación con el 50 y el 55 % en los adultos. El compartimento de agua extracelular es mayor (40 % del peso corporal frente al 25 % del peso corporal en los adultos). Por lo tanto, el volumen de distribución de la gentamicina por kg de peso corporal se ve afectado y disminuye a medida que avanza la edad, de 0,5 a 0,7 l/kg para un recién nacido prematuro a 0,25 l/kg para un adolescente. El mayor volumen de distribución por kg de peso corporal significa que para una adecuada para una concentración sanguínea máxima adecuada, es necesario administrar una dosis más alta por kg de peso corporal.

La distribución de la gentamicina en los distintos órganos da lugar a concentraciones tisulares variables; las mayores concentraciones aparecen en el tejido renal. Las concentraciones más pequeñas se encuentran en el hígado y la vesícula biliar, el pulmón y el bazo.

La gentamicina atraviesa la placenta; las concentraciones fetales pueden ser el 30% de las concentraciones plasmáticas maternas. La gentamicina se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna (aquí se encuentra 1/3 de la concentración, como en el caso del plasma materno).

Tras la inyección repetida de gentamicina, se mide aproximadamente el 50% de las concentraciones alcanzadas en el plasma en el líquido sinovial, pleural, pericárdico y peritoneal. La penetración de la gentamicina en el líquido cefalorraquídeo es escasa en las meninges no inflamadas. En las meninges inflamadas, las concentraciones alcanzan hasta el 30% de las concentraciones medidas en el plasma.

Fijación a las proteínas plasmáticas: menos del 10%.

Metabolismo

La gentamicina no se metaboliza en el organismo, sino que se excreta sin cambios en forma microbiológicamente activa.

Eliminación

La gentamicina se elimina sin cambios en su forma microbiológicamente activa principalmente en la orina por filtración glomerular. La semivida de eliminación dominante en pacientes con función renal normal es de unas 2 a 3 horas.

Los pacientes de edad avanzada eliminan la gentamicina más lentamente que los adultos jóvenes.

Los niños tienen una vida media más corta y tasas de eliminación más altas en comparación con los pacientes adultos.

En los neonatos de hasta tres semanas de edad, la semivida sérica se prolonga aproximadamente 1/3 y la tasa de eliminación se reduce debido a la inmadurez de la función renal. La vida media de eliminación es de aproximadamente 8 horas en neonatos con una edad gestacional de 26 a 34 semanas, en comparación con unas 6,7 horas en neonatos con una edad gestacional de 35 a 37 semanas. En consecuencia, los valores de aclaramiento aumentan desde aproximadamente 0,05 l/h en neonatos con una edad gestacional de 27 a 0,2 l/h en neonatos con una edad gestacional de 40 semanas.

Se produce una acumulación de gentamicina en las células tubulares de la corteza renal. La liberación de gentamicina desde este compartimento profundo da lugar a una semivida terminal de 100 a 150 horas.

La eliminación se produce independientemente de la dosis. Más del 90% de la sustancia se elimina por vía renal. Sólo alrededor del 2% de la dosis administrada se excreta por vía extrarrenal en función renal normal. El aclaramiento total es de aproximadamente $0,73 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$.

En pacientes con función renal alterada, la semivida de eliminación se prolonga dependiendo del grado de alteración renal. El cumplimiento del programa de tratamiento estándar da lugar a la acumulación del fármaco.

La gentamicina es dializable.

Durante la hemodiálisis extracorpórea, dependiendo de la duración de la misma, se elimina del suero entre el 50% y el 80% de la gentamicina. La diálisis peritoneal también es posible; en este caso, las semividas de eliminación se sitúan entre 12,5 y 28,5 horas y el 25% de la dosis se elimina en un plazo de 48 a 72 horas (véase la sección 4.2).

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio, edetato de disodio y agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Los aminoglucósidos deben ser administrados de forma separada, cualquiera que sea su vía de administración, no debiendo ser físicamente premezclados con otros fármacos.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Gentamicina Braun 3 mg/ml se presenta en envases de plástico de 100 ml conteniendo 80 y 100 ml

Gentamicina Braun se comercializa en cajas de 1 envase y 20 envases

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Gentamicina 3 mg/ml solución para perfusión es una formulación lista para usar y no debe diluirse antes de su administración.

Envases para un solo uso. Desechar cualquier contenido remanente no utilizado tras finalizar la perfusión.

Sólo debe usarse la solución si el cierre del envase no está dañado y la solución es clara.

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.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

-

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

B. Braun Medical, S.A.

Carretera de Terrassa, 121
08191 Rubí (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

63.854

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 03 de mayo de 2001
Revalidación de la autorización de comercialización: 3 de mayo de 2008.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2022