

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Gentamicin Lek 10 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje
Gentamicin Lek 20 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje
Gentamicin Lek 40 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje
Gentamicin Lek 60 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Gentamicin Lek 10 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje:

En ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 10 mg gentamicina v obliki 16,66 mg gentamicinijevega sulfata.

Ena ampula (2 ml) raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 20 mg gentamicina v obliki 33,33 mg gentamicinijevega sulfata.

Gentamicin Lek 20 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje:

En ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 20 mg gentamicina v obliki 33,33 mg gentamicinijevega sulfata.

Ena ampula (2 ml) raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 40 mg gentamicina v obliki 66,66 mg gentamicinijevega sulfata.

Gentamicin Lek 40 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje:

En ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 40 mg gentamicina v obliki 66,66 mg gentamicinijevega sulfata.

Ena ampula (2 ml) raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 80 mg gentamicina v obliki 133,33 mg gentamicinijevega sulfata.

Gentamicin Lek 60 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje:

En ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 60 mg gentamicina v obliki 99,99 mg gentamicinijevega sulfata.

Ena ampula (2 ml) raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 120 mg gentamicina v obliki 199,99 mg gentamicinijevega sulfata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Metilparahidroksibenzoat (E218)

Gentamicin Lek 10 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje: 1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 0,8 mg metilparahidroksibenzoata

Gentamicin Lek 20 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje: 1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 0,8 mg metilparahidroksibenzoata

Gentamicin Lek 40 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje: 1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 0,8 mg metilparahidroksibenzoata

Gentamicin Lek 60 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje: 1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 0,8 mg metilparahidroksibenzoata

Propilparahidroksibenzoat (E216)

Gentamicin Lek 10 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje: 1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 0,1 mg propilparahidroksibenzoata

Gentamicin Lek 20 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje: 1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 0,1 mg propilparahidroksibenzoata

Gentamicin Lek 40 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje: 1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 0,1 mg propilparahidroksibenzoata

Gentamicin Lek 60 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje: 1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 0,1 mg propilparahidroksibenzoata

Natrijev metabisulfit (E223)

Gentamicin Lek 10 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje: 1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 0,8 mg natrijevega metabisulfita

Gentamicin Lek 20 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje: 1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 0,8 mg natrijevega metabisulfita

Gentamicin Lek 40 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje: 1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 0,8 mg natrijevega metabisulfita

Gentamicin Lek 60 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje: 1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 0,8 mg natrijevega metabisulfita

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje ali infundiranje

Raztopina je brezbarvna do skoraj brezbarvna, bistra, praktično brez vidnih delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Gentamicin je indiciran za zdravljenje hudih sistemskih okužb, ki so jih povzročile aerobne, po Gramu negativne bakterije, ki so občutljive zanj. Take okužbe so:

- sepsa (tudi neonatalna sepsa),
- hude, ponavljajoče se okužbe sečil,
- okužbe spodnjih dihalnih poti,
- okužbe osrednjega živčevja (tudi meningitis), dajanje sistemsko in lokalno,
- okužbe kosti in sklepov,
- endokarditis (običajno v kombinaciji z betalaktamskimi antibiotiki),
- okužbe kože in mehkih tkiv,
- okužbe opeklin, travmatskih in kirurških ran,
- okužbe v trebuhu in preprečevanje le-teh, zlasti po operativnih posegih na sečilih in črevesju (običajno v kombinaciji z metronidazolom ali klindamicinom).

Gentamicin je zdravilo izbire tudi pri hudih bakterijskih okužbah, katerih povzročitelj še ni ugotovljen, in okužbah pri bolnikih, pri katerih je zelo zmanjšana telesna

odpornost (levkemija, sladkorna bolezen, zdravljenje s kortikosteroidi). V tem primeru običajno kombiniramo gentamicin z betalaktamskimi antibiotiki.

Gentamicin je posebej učinkovit pri okužbah povzročenih s po Gramu negativnimi mikroorganizmi in stafilokoki. Učinkovit je tudi pri hudih neonatalnih infekcijah.

Upoštevati je treba tudi uradne smernice o ustrezni uporabi protimikrobnih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Gentamicin dajemo intramuskularno, lahko pa tudi intravensko. Odmerek, način uporabe in presledek med dvema aplikacijama so odvisni od vrste in resnosti okužbe, občutljivosti mikroorganizma in bolnikovega stanja (starost, ledvična funkcija).

Dnevni odmerek, dan naenkrat, ima močnejši baktericidni učinek zaradi visoke koncentracije gentamicina, pa tudi protibakterijski učinek naslednjega odmerka je boljši zaradi daljšega intervala.

Natančni odmerek izračunamo na osnovi bolnikove telesne mase. Celotnega dnevnega odmerka ne dajemo naenkrat bolnikom z oslABLJENO imunostjo, s hudo ledvično okvaro, infekcijskim endokarditisom in nosečnicam.

Odrasli, mladostniki (12-18 let) in otroci (2-11 let)

Priporočen dnevni odmerek za otroke, mladostnike in odrasle z normalno ledvično funkcijo je 3-6 mg/kg telesne mase na dan, razdeljen v 1 (priporočljivo) ali 2 dnevna odmerka.

Dojenčki (28 dni do 23 mesecev)

Dnevni odmerek pri dojenčkih po prvem mesecu življenja je 4,5-7,5 mg/kg telesne mase na dan, razdeljen v 1 (priporočljivo) ali 2 dnevna odmerka.

Novorojenčki (0-27 dni)

Dnevni odmerek pri novorojenčkih je 4-7 mg/kg telesne mase na dan. Glede na daljšo razpolovno dobo je priporočljivo novorojenčkom dajati dnevni odmerek 1-krat na dan.

Odmerjanje pri okvari ledvične funkcije

Pri okvari ledvične funkcije moramo zmanjšati priporočen dnevni odmerek in ga prilagoditi ledvični funkciji.

Začetni odmerek je enak kot pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo, v nadaljevanju zdravljenja pa podaljšamo presledek med posameznimi odmerki. Očistek aminoglikozidov je praktično enak očistku kreatinina, zato lahko izračunamo potrebni odmerek gentamicina na podlagi vrednosti očistka kreatinina.

Tabela prikazuje priporočene odmerke pri okvarjeni ledvični funkciji:

sečnina mg/100 ml	očistek kreatinina (ml/s)	odmerki in čas med odmerki
< 40	> 1,2	80* mg vsakih 8 ur
40 – 100	0,5 - 1,2	80* mg vsakih 12 ur
100 – 200	0,2 - 0,5	80* mg vsakih 24 ur

> 200	0,1 – 0,2	80* mg vsakih 48 ur
hemodializa dvakrat tedensko	< od 0,1	80 mg po dializi

*pri bolnikih, lažjih od 60 kg, damo 60 mg gentamicina.

Zavedati se moramo, da so določeni dnevni odmerki gentamicina le približni in da lahko enaki odmerki dosežejo različno koncentracijo gentamicina v krvi pri različnih bolnikih. Iz tega sledi, da bi bilo potrebno določiti serumske koncentracije gentamicina in temu primerno prilagoditi odmerke.

Serumski nivo gentamicina naj bo 30 do 60 minut po končani intravenski ali intramuskularni aplikaciji 5 -10 mikrogramov/ml.

Po končani hemodializi damo 1-1,5 mg/kg gentamicina.

Pri peritonealni dializi damo 1 mg gentamicina na 2 litra dializne tekočine.

Odmerjanje pri starejših osebah

Pri starejših osebah je razpolovni čas gentamicina daljši zaradi zmanjšane glomerularne filtracije. Zmanjšana glomerularna filtracija se pa pri starejših osebah ne izrazi vedno v višjem nivoju serumskega kreatinina, zato je pri starejših potrebno določiti očistek kreatinina, da lahko izračunamo odmerek gentamicina.

Spremljanje zdravljenja:

Priporočljivo je spremljanje serumske koncentracije gentamicina, še posebno pri starejših, novorojenčkih in bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo. Vzorce se odvzame po končanem infundiranju (minimalna plazemska koncentracija). Minimalna plazemska koncentracija ne sme preseči 2 mikrograma/ml, če dajemo gentamicin dvakrat dnevno, in 1 mikrogram/ml, če ga dajemo enkrat dnevno.

Način intravenske uporabe:

Odmerki so enaki kot pri intramuskularni uporabi. Gentamicin dajemo direktno intravensko počasi (3 - 5 minut, vendar ne več kot 15 minut) ali pa v počasni infuziji (30 – 60 minut). Direktno intravensko se lahko daje pri odraslih največ 80 mg gentamicina, če je odmerek večji, pa je potrebna kratkotrajna infuzija

Če dajemo gentamicin v kratkotrajni infuziji, je običajna količina topila (natrijev klorid **9 mg/ml (0,9 %)** raztopina za injiciranje ali glukoza **50 mg/ml (5 %)** raztopina za infundiranje) za odrasle 100 ml, za otroke pa sorazmerno manjša, glede na odmerek. Koncentracija gentamicina v raztopini ne sme biti večja od 1 mg/ml (0,1 %). Čas dajanja pri infuziji je 20 - 30 minut, kadar zdravilo dajemo večkrat na dan. Kadar dnevni odmerek dajemo naenkrat, je čas dajanja infuzije 30 – 60 minut.

Največji dnevni odmerek gentamicina je 7,5 mg/kg.

Za navodila za pripravo zdravila glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na gentamicin ali katerokoli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.
- znana preobčutljivost na aminoglikozide.
- miastenija gravis.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Da bi se izognili neželenim učinkom je potrebno redno spremljanje (pred, med in po) ledvične funkcije (koncentracija kreatinina v serumu, očistek kreatinina), kontrola funkcije zunanjega in notranjega ušesa, prav tako je priporočljivo spremljanje jetrnih in laboratorijskih parametrov.

Bolniki z ledvično okvaro, okvaro sluha, vrtoglavico ali šumenjem v ušesih so še posebej občutljivi za gentamicin. Ob znakih nefrotoksičnosti ali ototoksičnosti moramo zdravljenje prekiniti. Le izjemoma zadošča zmanjšanje odmerka.

Do teh komplikacij pride redkeje pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo in ob dobri hidraciji bolnika.

Pri bolnikih z ledvično okvaro ter bolnikih, starejših od 65 let, je potrebno prilagoditi odmerke stopnji okvare, spremljati delovanje ledvic ter nadzirati vestibularno in slušno funkcijo. Redno je treba kontrolirati koncentracijo gentamicina v serumu.

Previdnost je potrebna pri dehidriranih bolnikih, parkinsonizmu in hipokalciemiji.

Nedonošenčki, novorojenčki in starejši ljudje so bolj dovzetni za toksične učinke gentamicina.

Trajanje zdravljenja dlje od 10 dni lahko poveča toksičnost gentamicina.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Gentamicin Lek

Zdravilo vsebuje konzervansa metilparahidroksibenzoat (E218) in propilparahidroksibenzoat (E216). Povzročita lahko alergijske reakcije (lahko zapoznele) in izjemoma bronhospazem.

Zdravilo vsebuje natrijev metabisulfit (E223). Redko lahko povzroči resne preobčutljivostne reakcije in brohospazem.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni, da je »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

- Gentamicina ne smemo dajati sočasno z *močnimi diuretiki* kot sta etakrinska kislina ali furosemid, ker ti lahko zvečajo ototoksičnost aminoglikozidov.
- Sočasno z gentamicinom ali takoj po njegovi uporabi ne smemo dajati *drugih nevrotoksičnih ali nefrotoksičnih antibiotikov*, zlasti pa ne streptomcina, neomicina, kanamicina, tobramicina, cefaloridina, paromomicina, viomicina, polimiksina B, kolistina, amikacina in vankomicina.
- Pri sočasnem dajanju gentamicina z *amfotericinom B, ciklosporinom, klindamicinom, piperacilinom, metoksifluranom, foskarnetom, intravenskimi radiofarmaki in cisplatinom*, se poveča nevarnost okvare ledvic, slušnega in ravnotežnega organa.

- Pri sočasni uporabi gentamicina z *nevromuskularnimi blokatorji* se pojača in/ali podaljša nevromuskularna blokada, ki lahko povzroči nastop paralize dihanja; antidot za gentamicin in sukcinilholin je kalcij, za tubokurarin pa neostigmin.
- Metoksifluranska anestezija: aminoglikozidi lahko povečajo nefrotoksični učinek metoksiflurana. Ob sočasni uporabi je možen pojav najtežjih oblik nefropatije.
- Kombinirano zdravljenje s *primernimi antibiotiki* (npr. z betalaktami) lahko povzroči sinergistične učinke.
- Kombinacija gentamicina z vankomicinom lahko povzroči nefrotoksičnost.
- Sočasno dajanje takrolimusa in gentamicina lahko povzroči aditivno ali sinergistično poslabšanje delovanja ledvic.
- Sočasno dajanje *cidofovirja* lahko povzroči nefrotoksičnost (dajanje gentamicina je potrebno prekiniti 7 dni pred začetkom zdravljenja s cidofovirjem).

Vpliv na vrednosti laboratorijskih testov

Ni podatkov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Nosečnicam dajemo gentamicin le v primeru neposredne življenjske nevarnosti, kadar ni na voljo drugega primerne antibiotika. Aminoglikozidi prehajajo skozi placento in lahko povzročijo okvaro sluha in ravnotežja pri plodu. Gentamicina nosečnice ne smejo prejemati, razen v posameznih nujnih primerih, kadar pričakovana korist za mater opravičuje tveganje za otroka.

Dojenje

Študije pri doječih materah so pokazale, da se gentamicin v majhnih količinah izloča v materino mleko. Zaradi možnosti neželenih učinkov pri dojenčku materam odsvetujemo dojenje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Gentamicin Lek nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Veliki odmerki lahko pri posameznikih povzročijo motnje ravnotežnega organa z navzeo in vrtoglavico. Stanje se lahko še poslabša po prekinitvi zdravljenja, zato je na to potrebno opozoriti bolnika.

4.8 Neželeni učinki

Gentamicin lahko tako kot drugi aminoglikozidi deluje toksično na ravnotežni in slušni organ (nevrotoksičnost) in na ledvice (nefrotoksičnost) ter zavira nevromuskularni prenos. Možnost okvare sluha in ledvic je večja, če je koncentracija gentamicina v serumu stalno nad 2 mikrograma/ml. Občasne velike koncentracije za okvaro niso pomembne.

Okvari sluha in ravnotežja nista pogosti, sta pa običajno ireverzibilni. Poslabšata se lahko še po prekinitvi zdravljenja. Prva znaka sta šumenje in občutek pritiska v ušesih, pri okvari ravnotežnega organa pa navzea, bruhanje, vrtoglavica ali nistagmus. Dovzetnost za okvare slušnega in ravnotežnega organa je večja pri bolnikih, ki so imeli te organe že okvarjene, imajo okvarjeno ledvično funkcijo, niso primerno hidrirani, so bili zdravljeni z drugimi ototoksičnimi zdravili ali pri tistih, ki so bili dlje časa zdravljeni z večjimi odmerki gentamicina.

Nefrotoksično delovanje gentamicina je reverzibilno in ga s primerno hidracijo zmanjšamo, kaže pa se s povečano koncentracijo kreatinina v serumu. Pogostejše je pri starejših, ženskah, dehidriranih bolnikih, bolnikih z ledvično okvaro, nefrotičnim sindromom ali diabetično nefropatijo in pri tistih, ki se zdravijo z drugimi nefrotoksičnimi zdravili ter bolnikih, ki dobivajo visoke odmerke zdravila.

Vpliv gentamicina na nevromuskularni prenos je redek (nevromuskularna paraliza). Pojavi se predvsem pri hitrem intravenskem dajanju ali kadar damo v pleuralni ali peritonealni prostor velike odmerke gentamicina.

Neželeni učinki, ki se še lahko pojavijo so: preobčutljivostne reakcije (srbenje, izpuščaji, urtikarija, zelo redko anafilaktična reakcija), trombocitopenija, nevtropenija, anemija, eozinofilija, znižana raven kalcija, kalija in magnezija v serumu, povišana telesna temperatura, glavobol, bruhanje, bolečine v mišicah, parestezije, utrujenost, motnje vida in palpitacije.

Pojavijo se lahko tudi povečane vrednosti sečnine, kreatinina, bilirubina in povečane aktivnosti transaminaz.

Lahko se pojavi tudi bolečina na mestu aplikacije.

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti takole:

- zelo pogosti: $\geq 1/10$
- pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$,
- občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$,
- redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$,
- zelo redki: $< 1/10.000$,
- neznan: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

V razvrstitvi pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti, skladno z MedDRA terminologijo.

Pogostost neželenih učinkov glede na posamezne organske sisteme:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

zelo redki: trombocitopenija, nevtropenija, anemija, eozinofilija.

Bolezni imunskega sistema

zelo redki: anafilaktična reakcija

Presnovne in prehranske motnje

redki: hipokaliemija, hipokalcemija, hipomagnezija.

Bolezni živčevja:

občasni: okvara sluha (izguba sluha) in ravnotežja;

redki: blokada živčno-mišičnega prenosa;
zelo redki: glavobol, utrujenost, parestezije.

Očesne bolezni:

zelo redki: motnje vida.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

občasni: občutek pritiska v ušesih, vrtoglavica, nistagmus.

Srčne bolezni:

zelo redki: palpitacije.

Bolezni prebavil:

občasni: slabost, bruhanje.

Bolezni kože in podkožja:

Redki: kožni izpuščaji, srbenje (pruritus).

Bolezni mišično-skeletnega in vezivnega tkiva

redki: bolečine v mišicah.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

zelo redki: povišana telesna temperatura.

Preiskave:

občasni: povečane vrednosti serumske sečnine in kreatinina

zelo redki: povečana aktivnost transaminaz, povečane vrednosti bilirubina v krvi.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje: Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri prevelikem odmerjanju lahko pride do ireverzibilne okvare sluha in ravnotežja, prehodnega poslabšanja ledvične funkcije in živčno-mišične blokade. Skrbno moramo spremljati predvsem dihanje, avdiogram in vestibulogram, diurezo ter serumske koncentracije gentamicina, sečnine, kreatinina, kalcija, magnezija in kalija. Bolnik mora biti dobro hidriran. Živčno-mišično blokado zmanjšamo z injiciranjem kalcija. Izločanje gentamicina iz telesa, zlasti pri zmanjšanem ledvičnem delovanju, pospešimo s hemodializo. Pri novorojenčkih se lahko uporabi zamenjalna transfuzija. Ototoksičnost je povezana s koncentracijo gentamicina in sicer se pojavi pri koncentraciji večji od 12 do 15 mikrogramov/ml, medtem ko nefrotoksičnost ni neposredno povezana z maksimalno koncentracijo v serumu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: aminoglikozidni antibiotiki, drugi aminoglikozidni antibiotiki, gentamicin

ATC oznaka: J01GB03

Delovanje

Gentamicin je baktericidni antibiotik, ki zavira rast bakterij z inhibicijo sinteze beljakovin z ireverzibilno vezavo na 30 S podenoto ribosoma.

Odpornost

Odpornost bakterij proti gentamicinu temelji na spremembi ribosomov, neučinkovitem prehodu gentamicina v celico in razgradnji gentamicina z različnimi encimi. Zadnji mehanizem je najbolj pomembna razlaga za pojav odpornosti v klinični praksi.

Odpornost proti gentamicinu se zelo redko razvije med zdravljenjem.

Mejne točke

EUCAST klinične MIK mejne točke za gentamicin (2008-06-19):

Patogen	Občutljiv	Odporen
Enterobacteriaceae	≤ 2 mg/L	> 4 mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp. ¹	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Acinetobacter</i> spp. ¹		
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/L	> 1 mg/L
Mejne točke, ki niso odvisne od seva ²	≤ 2 mg/L	> 4 mg/L
<i>H.influenzae</i> <i>M.catarrhalis</i> ²	ND	ND

¹ Mejna točka S/I je povečana z 2 na 4 mg/L, da bi se izognili divjemu tipu distribucije MIK. Zato ne obstaja vmesna kategorija za seva *Pseudomonas* in *Acinetobacter*.

² Mejne točke, ki niso odvisne od seva, so bile določene predvsem na podlagi farmakokinetičnih/farmakodinamičnih podatkov in niso odvisne od MIK distribucije posameznih sevov. Uporabljajo se le pri sevih, ki niso navedeni v tabeli.

ND: Ni zadostnih dokazov, da je obravnavani sev primerna tarča za zdravljenje z zdravilom.

Antibakterijski spekter

Prevalenca odpornosti za izbrani sev se lahko spreminja geografsko in časovno; podatki o odpornosti so dobrodošli, predvsem pri zdravljenju težkih okužb. Potrebno je poiskati strokovno pomoč, če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je koristnost agensa vprašljiva, vsaj pri nekaterih tipih okužb.

Gentamicin deluje na nekatere po Gramu pozitivne (*Staphylococcus* spp.) in na številne po Gramu negativne mikroorganizme:

Po Gramu negativne bakterije, na katere deluje gentamicin, so:

- skoraj na vse enterobakterije: *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella*, *Proteus* (indol pozitivni, indol negativni), *Salmonella*, *Shigella*, *Providencia*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Hafnia*, *Edwardsiella in Arizona* spp.,
- *Pseudomonas aeruginosa*,
- *Brucella*, *Moraxella*, *Pasteurella multocida*, *Francisella tularensis*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Aeromonas* spp.,
- *Campylobacter pylori*, *C. jejuni*.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po intramuskularni aplikaciji 80 mg odmerka so dosežene povprečne maksimalne koncentracije od 4 do 12 mikrogramov/ml in to 0,5 do 2 uri po aplikaciji. Podobne koncentracije dobimo po i.v. infuziji.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je približno enak volumnu ekstracelularne tekočine. Pri novorojenčkih predstavlja tekočina 70 do 75 % telesne mase, v primerjavi z odraslimi kjer predstavlja 50 do 55 %. Predel z ekstracelularno tekočino je večji (40 % telesne mase, v primerjavi z odraslimi kjer je 25 % telesne mase). Volumen porazdelitve gentamicina na kg telesne mase se glede na starost spremeni, in sicer pri nedonošenčkih se poveča iz 0,5 na 0,7 l/kg ter pri mladostnikih zmanjša iz 0,5 na 0,25 l/kg. Za večjo koncentracijo v krvi je pri večjem volumnu porazdelitve na kg telesne mase potrebno vzeti večji odmerek na kg telesne mase.

Gentamicin se veže na proteine plazme 10 do 30 %. Gentamicin slabo prehaja hematoencefalno bariero in ne dosega višjih koncentracij v likvorju tudi, če so možganske opne vnete.

Gentamicin prehaja skozi placento in v fetalnem krvnem obtoku dosega okrog 40 % koncentracije dosežene pri materi.

Biotransformacija

Gentamicin se v telesu ne presnovi.

Izločanje

Gentamicin se izloča v aktivni (nespremenjeni) obliki v glavnem preko ledvic. Pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo je razpolovni čas izločanja gentamicina 2-3 ure. Pri novorojenčkih je izločanje krajše, zaradi nerazvite ledvične funkcije.

Razpolovni čas izločanja pri novorojenčkih z gestacijsko starostjo med 26. in 34. tednom je približno 8 ur, pri novorojenčkih z gestacijsko starostjo med 35. in 37. tednom pa 6,7 ure. Pripadajoče vrednosti očistka se pri novorojenčkih z gestacijsko starostjo 27. tednov povečajo iz približno 0,05 l/h, na 0,2 l/h pri novorojenčkih z gestacijsko starostjo 40. tednov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Poskusi akutne toksičnosti so pokazali majhno toksičnost gentamicina pri miših, podganah, kuncih, morskih prašičkih in opicah: vrednosti LD₅₀ po intravenskem

dajanju so bile med 20 mg/kg in 180 mg/kg in po intramuskularnem dajanju med 430 mg/kg in 780 mg/kg. Po večkratnem dajanju (do 50 dni) podganam, kuncem, psom, morskim prašičkom v odmerkih do 200 mg/kg na dan so ugotovili, da se toksični učinki pojavljajo predvsem na ledvicah in ušesih. Po večkratnem dajanju injekcij se pojavljajo lokalni toksični učinki na mestu dajanja.

Gentamicin ne vpliva na plodnost in reproduktivne funkcije, ugotovljeno je bilo embriotoksično delovanje pri laboratorijskih živalih.

Gentamicin nima mutagenega in kancerogenega delovanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dinatrijev edetat (E223)

metilparahidroksibenzoat (E218)

natrijev metabisulfit (E223)

propilenglikol

propilparahidroksibenzoat (E216)

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

žveplova (VI) kislina (za uravnavanje pH)

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Betalaktamski antibiotiki *in vitro* lahko inaktivirajo gentamicin, zato jih ne mešamo skupaj v steklenici za intravensko dajanje.

Penicilina ne smemo mešati neposredno z gentamicinom zaradi fizikalne in kemične inkompatibilnosti.

Gentamicin lahko inaktivirajo nekateri betalaktamski antibiotiki *in vitro*, manj *in vivo*. Pomembna je ta reakcija predvsem, kadar uporabljamo karbenicilin in tikarcilin skupaj z gentamicinom. Reakcija nastopi predvsem *in vitro*, zato gentamicina in betalaktamskih antibiotikov ne mešamo skupaj v brizgi oz. v infuzijski steklenici.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen z tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ampula (brezbarvno cevno steklo, skupina hidrolitske odpornosti notranje površine stekla I. po PhEur); škatla z 10 ampulami po 2 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje (20 mg/2 ml)

Ampula (brezbarvno cevno steklo, skupina hidrolitske odpornosti notranje površine stekla I. po PhEur); škatla z 10 ampulami po 2 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje (40 mg/2 ml)

Ampula (brezbarvno cevno steklo, skupina hidrolitske odpornosti notranje površine stekla I. po PhEur); škatla z 10 ampulami po 2 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje (80 mg/2 ml)

Ampula (brezbarvno cevno steklo, skupina hidrolitske odpornosti notranje površine stekla I. po PhEur); škatla z 10 ampulami po 2 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje (120 mg/2 ml)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Raztopina je brezbarvna do skoraj brezbarvna, bistra, brez vidnih delcev. Raztopino za injiciranje/infundiranje je treba pred uporabo natančno pregledati, da bi ugotovili, če je raztopina bistra, ne vsebuje oborine in ni spremenila barve. Če je videz spremenjen, raztopine za injiciranje/infundiranje ne smemo uporabiti.

Gentamicin za krajšo intravensko infuzijo raztopimo v 100 ml natrijevega klorida **9** mg/ml (**0,9** %) raztopine za injiciranje ali glukoze **50** mg/ml (**5** %) raztopine za infundiranje. Koncentracija gentamicina v raztopini ne sme biti večja od 1 mg/ml.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gentamicin Lek 10 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje: 5363-I-116/10

Gentamicin Lek 20 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje: 5363-I-117/10

Gentamicin Lek 40 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje: 5363-I-118/10

Gentamicin Lek 60 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje: 5363-I-119/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

07. 05. 1993/ 13. 01. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. 09. 2013