

1.3.1	Gentamicin sulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

## 1. IME ZDRAVILA

Gentamicin Krka 40 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 40 mg gentamicina v obliki 66,65 mg gentamicinijevega sulfata. 2 ml raztopine za injiciranje/infundiranje (ena ampula) vsebuje 80 mg gentamicina v obliki 133,3 mg gentamicinijevega sulfata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

metilparahidroksi-benzoat (E218)	propilparahidroksi-benzoat (E216)	natrijev metabisulfit (E223)	natrij
3,6 mg/ampulo	0,4 mg/ampulo	6,4 mg/ampulo	1,575 mg/ampulo

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje (injekcija/infuzija)

Raztopina je brezbarvna do rahlo rumena bistra raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

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

- sepsa in druge hude sistemske okužbe,
- okužbe v trebuhu: peritonitis, abscesi, holangitis (običajno v kombinaciji z metronidazolom ali klindamicinom),
- hude neonatalne okužbe,
- okužbe sečil in dihal,
- sekundarne okužbe opeklin, travmatskih in kirurških ran,
- tularemija,
- endokarditis (običajno v kombinaciji z betalaktamskim antibiotikom).

Uporablja se tudi za preprečevanje okužb po operaciji v trebušni votlini, predvsem na sečilih in na črevesju. Pri operaciji na črevesju dajemo enkratni odmerek v kombinaciji z metronidazolom ali klindamicinom.

Upoštevati je treba uradne lokalne smernice o primerni uporabi protibakterijskih zdravil.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočen dnevni odmerek pri odraslih z normalnim ledvičnim delovanjem je 3 mg do 6 mg na kg

SmPCPIL162862_1	13.01.2021 – Updated: 13.01.2021	Page 1 of 10
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Gentamicin sulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

telesne mase na dan intramuskularno ali intravensko v 1 (priporočeno) do 2 odmerkih.

Kadar dajemo gentamicin v več odmerkih na dan, začnemo pri odraslih bolnikih ne glede na delovanje ledvic z odmerkom 1,5 mg do 2 mg na kg telesne mase, ki zagotavlja največjo ustrezno koncentracijo v serumu.

#### Pediatrična populacija

##### *Otroci in mladostniki*

Priporočen dnevni odmerek pri otrocih in mladostnikih z normalnim ledvičnim delovanjem je 3 mg do 6 mg na kg telesne mase na dan intramuskularno ali intravensko v 1 (priporočeno) do 2 odmerkih.

##### *Dojenčki (stari več kot 1 mesec)*

Dnevni odmerek je pri dojenčkih od prvega meseca starosti od 4,5 mg do 7,5 mg na kg telesne mase na dan intramuskularno ali intravensko v 1 (priporočeno) do 2 odmerkih.

##### *Novorojenčki*

Dnevni odmerek je pri novorojenčkih od 4 mg do 7 mg na kg na dan. Zaradi daljšega razpolovnega časa, dajemo novorojenčkom zahtevani dnevni odmerek v 1 enkratnem odmerku.

Pri novorojenčkih, dojenčkih in otrocih so pri enakih odmerkih, določenih glede na telesno maso, serumske koncentracije gentamicina manjše kot pri odraslih, zato so terapevtski odmerki nekoliko večji. Iz varnostnih razlogov priporočajo, da pri otrocih določimo koncentracijo gentamicina v serumu vsak dan. Eno uro po danem gentamicinu mora biti njegova koncentracija v serumu vsaj 4 µg/ml. Če dajemo dnevni odmerek gentamicina v več odmerkih, pred naslednjim odmerkom ne sme biti v serumu več kot 2 µg/ml gentamicina. Če ga damo naenkrat, pa ga ne sme biti več kot 1 µg/ml. Gentamicin za kratkotrajnejšo intravensko infuzijo raztopimo v 100 ml do 200 ml sterilne fiziološke raztopine ali sterilne 5-odstotne glukoze. Koncentracija gentamicina v raztopini naj ne bo večja kot 1 mg/ml.

#### Odmerjanje pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem

Pri bolnikih z ledvično okvaro je treba priporočeni dnevni odmerek zmanjšati oz. prilagoditi glede na ledvično delovanje.

Odmerki gentamicina pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo:

Sečnina		Kreatininski očistek		Serumski kreatinin		Odmerki in presledek med odmerki
mg/100 ml	mmol/l	ml/min	ml/s	mg/100 ml	µmol/l	
< 40	< 6,8	> 70	> 1,16	< 1,4	< 124	80 mg* vsakih 8 ur
40–100	6,8–17	30–70	0,5–1,16	1,4–1,9	124–168	80 mg* vsakih 12 ur
				1,9–2,8	168–248	80 mg* vsakih 18 ur
100–200	17–34	10–30	0,16–0,5	2,8–3,7	248–327	80 mg* vsakih 24 ur
				3,7–5,3	327–469	80 mg* vsakih 36 ur
> 200	> 34	5–10	0,08–0,16	5,3–7,2	469–636	80 mg* vsakih 48 ur

\* Bolnikom, ki tehtajo manj kot 60 kg, damo 60 mg gentamicina

Tako zmanjšanje odmerka kot podaljšan presledek med dvema odmerkoma sta enako primerna, vedeti pa moramo, da so tako določeni odmerki le približni in da enaki odmerki lahko povzročajo različne koncentracije pri različnih bolnikih. Zato moramo pri bolnikih z zapleteno klinično sliko določiti koncentracijo gentamicina v serumu in odmerke primerno prilagoditi. Serumska koncentracija gentamicina naj bo 30 do 60 minut po končanem intravenskem ali intramuskularnem dajanju vsaj 5 µg/ml.

1.3.1	Gentamicin sulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Po končani hemodializi damo 1 mg do 1,5 mg gentamicina na kg telesne mase.  
Pri peritonealni dializi damo 1 mg gentamicina na kg telesne mase v 2 l dializne tekočine.  
Trajanje zdravljenja: 7 do 10 dni, pri zelo hudih in zapletenih okužbah pa tudi dlje.

Priporočeno spremljanje:

Priporočljivo je spremljanje serumske koncentracije gentamicina, zlasti pri starejših, novorojenčkih, bolnikih z ledvično okvaro. Vzorec vzamemo ob koncu intervala odmerjanja (najnižja koncentracija). Pri odmerjanju dvakrat na dan najnižja koncentracija ne sme biti večja kot 2 µg/ml, pri odmerjanju enkrat na dan pa ne več kot 1 µg/ml.

Način uporabe

Gentamicin dajemo intramuskularno, lahko pa tudi intravensko. Odmerek je v obeh primerih enak. Dajemo ga neposredno intravensko ali pa v kateter, ki je vstavljen v veno. Čas dajanja je 2 do 3 minute. Kadar damo celodnevni odmerek gentamicina naenkrat, ga dajemo 30 do 60 minut v kratkotrajni infuziji.

Zaradi dolgega postantibiotskega delovanja gentamicina je učinek vsakega nadaljnega odmerka, danega v času postantibiotskega delovanja, slabši, ker so bakterije v tem obdobju za delovanje gentamicina manj občutljive. Zato ima enkratni dnevni odmerek, glede na protibakterijsko delovanje, dvojno prednost:

- močnejši baktericidni učinek zaradi velike začetne koncentracije gentamicina v serumu,
- boljši protibakterijski učinek naslednjega odmerka zaradi daljšega časovnega presledka med dvema odmerkoma.

Enkratnega dnevnega odmerjanja gentamicina ne priporočamo bolnikom z oslabiljeno imunostjo (nevtropenijo), hudo ledvično okvaro, cistično fibrozo, ascitesom, infekcijskim endokarditisom, bolnikom z obsežnimi opeklinami (več kot 20 % površine kože) in nosečnicam.

**4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na gentamicin, katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali druge aminoglikozide ter miastenija gravis.

**4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Bolnike, zdravljene z gentamicinom, moramo klinično skrbno opazovati, ker – tako kot drugi aminoglikozidi – deluje nefrotoksično, okvarja ravnotežni in slušni organ ter zavira živčnomišični prenos. Pozorni moramo biti na poslabšanje sluha, vrtoglavico in zvonjenje v ušesih.

Da se izognemo neželenim učinkom, je priporočljivo stalno spremljanje (pred zdravljenjem, med njim in po njem) ledvičnega delovanja (serumskega kreatinina, kreatininskega očistka), delovanja ravnotežnega in slušnega organa ter jetrnih in laboratorijskih parametrov.

Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih s hipokalcemijo.

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro in pri starejših bolnikih (nad 65 let) moramo odmerjanje prilagoditi delovanju ledvic. Bolniki morajo biti dobro hidrirani.

Zdravljenje z gentamicinom lahko povzroči prekomerno rast mikroorganizmov, odpornih na zdravila. Če se to zgodi, je treba začeti z ustreznim zdravljenjem.

Pri kombiniranju gentamicina z drugimi antibiotiki so opazili drisko in psevdomembranski kolitis. Te diagnoze je treba upoštevati pri vsakem bolniku, ki med ali takoj po zdravljenju razvije drisko. Če bolnik med zdravljenjem dobi hudo in / ali krvavo drisko, je treba zdravljenje z gentamicinom ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Zdravil, ki zavirajo peristaltiko, se ne sme dajati (glejte poglavje 4.8).

1.3.1	Gentamicin sulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pri bolnikih z miasteničnim sindromom in Parkinsonovo boleznijo moramo biti posebej previdni, ker se lahko pojavi blokada živčnomišičnega prenosa. S počasnejšim intravenskim dajanjem lahko blokado preprečimo.

*Propilparahidroksibenzoat (E216) in metilparahidroksibenzoat (E218)*

To zdravilo vsebuje metilparahidroksibenzoat in propilparahidroksibenzoat, ki lahko povzročita preobčutljivostne reakcije (lahko zapoznele) in izjemoma bronhospazem.

*Natrijev metabisulfit (E223)*

Natrijev metabisulfit redko lahko povzroči resne preobčutljivostne reakcije in bronhospazem.

*Natrij*

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

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Nekateri močni diuretiki povečajo škodljive stranske učinke gentamicina (etakrinska kislina in furosemid), ker se ob sočasni uporabi poveča koncentracija antibiotika v serumu in tkivih. Z intravenskim dajanjem diuretikov se povečuje nevarnost okvare ledvic ter ravnotežnega in slušnega organa.

Če dajemo gentamicin sočasno z živčnomišičnimi blokatorji (sukcinilholinom ali tubokurarinom), se okrepi blokada živčnomišičnega prenosa in lahko nastopi paraliza dihanja. Antidota sta kalcij in neostigmin.

Gentamicina ne smemo dajati skupaj z drugimi nevrotoksičnimi in nefrotoksičnimi zdravili, zlasti ne z amikacinom, tobramicinom, vankomicinom, cefaloridinom, viomicinom, polimiksinom B, netromicinom, neomicinom in streptomycinom.

Pri sočasnem dajanju gentamicina z amfotericinom B, ciklosporinom, cisplatinom, klindamicinom, piperacilinom, metoksifluranom, foskarnetom ali intravenskimi rentgenskimi kontrastnimi sredstvi se poveča nevarnost okvare ledvic ter slušnega in ravnotežnega organa.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Gentamicin prehaja skozi posteljico in lahko povzroči poškodbe ravnotežnega in slušnega organa na plodu. Zdravila Gentamicin Krka nosečnice ne smejo prejemati, razen če je nujno potrebno, to je le takrat, kadar je njihovo življenje ogroženo in ni na voljo drugega primerne antibiotika.

Dojenje

Gentamicin se izloča z mlekom, zato materam svetujemo, naj ne dojijo.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Gentamicin Krka nima vpliva na psihofizične sposobnosti.

V posameznih primerih lahko povzroča prehodno motnje ravnotežja. Stanje se tudi po prekinitvi zdravljenja lahko še poslabša, zato je na to treba opozoriti bolnika.

#### 4.8 Neželeni učinki

Gentamicin deluje toksično na ravnotežni in slušni organ ter na ledvice in zavira živčnomišični prenos. Drugi stranski učinki, ki se še lahko pojavijo, so: preobčutljivostne reakcije, povišana telesna temperatura, proteinurija, glavobol, utrujenost, parestizije, motnje vida, palpitacije, povečane vrednosti sečnine, kreatinina, bilirubina in povečana aktivnost transaminaz. Navajajo tudi možnost

1.3.1	Gentamicin sulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

trdovratnih drisk zaradi superinfekcije z odpornimi bakterijami (pseudomembranski kolitis).

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z gentamicinom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- 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 ( $< 1/10.000$ ),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostost neželenih učinkov na posamezne organske sisteme:

*Kri in limfni sistem:*

- zelo redki: eozinofilija, nevtropenija, trombocitopenija, anemija, zmanjšane vrednosti hemoglobina.

*Infekcijske in parazitske bolezni*

- neznana pogostnost: superokužbe (povzročajo jo na gentamicin odporne bakterije), pseudomembranski kolitis.

*Motnje elektrolitov:*

- redki: hipokalcemija, hipokalemija, hipomagnezemija.

*Imunski sistem:*

- neznana pogostnost: anafilaktična reakcija (vključno z anafilaktičnim šokom) in preobčutljivostne reakcije (izpuščaji);

*Živčevje in čutila:*

- občasni: okvara sluha in ravnotežja\*, občutek pritiska v ušesih, nistagmus, vrtoglavica;
- redki: blokada živčnomašičnega prenosa\*\*;
- zelo redki: glavobol, utrujenost, parestezije, motnje vida;
- neznana pogostnost: ireverzibilna izguba sluha, gluhost\*.

*Prebavila, jetra, žolčnik in žolčevodi:*

- občasni: slabost, bruhanje, driska;
- zelo redki: povečane vrednosti bilirubina in povečana aktivnost transaminaz; ta dva neželena učinka kažeta na okvaro jeter.

*Bolezni kože in podkožja:*

- neznana pogostnost: Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza.

*Sečila:*

- občasni: povečane vrednosti sečnine in kreatinina\*\*\*, proteinurija;
- zelo redki: akutna odpoved ledvic, Fanconijevemu podoben sindrom pri bolnikih, dolgotrajno zdravljenih z visokim odmerkom.

*Splošne težave:*

- zelo redki: povišana telesna temperatura, palpitacije.

\*Možnost okvare sluha je večja, če je koncentracija gentamicina v serumu stalno nad 2 µg/ml.

Občasne večje koncentracije za nastanek okvar niso pomembne, če ne presežejo 10 µg/ml.

Okvari sluha in ravnotežja nista pogosti, sta pa pomembni, ker sta običajno nepovratni. Poslabšata se lahko še po prenehanju zdravljenja z gentamicinom. Najprej je prizadet sluh za visoke frekvence. Z avdiometrijo ugotovimo okvaro, še preden se pojavijo klinični znaki. Prva znaka sta šumenje in občutek pritiska v ušesih. Okvara vestibularnega organa se klinično kaže s slabostjo, bruhanjem, vrtoglavico ali nistagmusom. Z avdiometrijo so ugotovili okvaro sluha pri 22 % bolnikov.

Večja možnost okvare slušnega in ravnotežnega organa obstaja pri bolnikih, ki so imeli te organe že okvarjene, ki imajo okvarjeno ledvično funkcijo, ki so bili zdravljeni z drugimi ototoksičnimi zdravili, ki niso primerno hidrirani ali pri tistih, ki so bili dalj časa zdravljeni z večjimi odmerki gentamicina.

1.3.1	Gentamicin sulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

\*\*Pojavi se predvsem pri hitrem intravenskem dajanju ali kadar damo v pleuralni ali peritonealni prostor velike odmerke gentamicina.

\*\*\* Nefrotoksično delovanje gentamicina je pogostejše, če je koncentracija gentamicina v serumu stalno nad 2 µg/ml, pri starejših bolnikih, ženskah, bolnikih z ledvično okvaro, pri slabo hidriranih, pri bolnikih z nefrotičnim sindromom, z diabetično nefropatijo in pri tistih, ki se zdravijo z drugimi nefrotoksičnimi zdravili. Okvara je povratna. Kaže se s povečano koncentracijo kreatinina v serumu. Izognemo se ji s primerno hidracijo. Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

#### 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:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje lahko povzroči nepovratno okvaro sluha in ravnotežja, prehodno poslabšanje ledvične funkcije in živčnomišične 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. Živčnomišično blokado lahko zmanjšamo z injiciranjem kalcija in neostigmina. Izločanje gentamicina iz telesa lahko, zlasti pri sočasno zmanjšanem ledvičnem delovanju, pospešimo s hemodializo.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, drugi aminoglikozidni antibiotiki, oznaka ATC: J01GB03.

#### Mehanizem delovanja

Gentamicin deluje baktericidno. Zavira sintezo beljakovin v bakterijski celici, tako da se veže na večje in manjše podenote ribosomov. Vendar ta vezava še ne razloži baktericidnega delovanja gentamicina. Najpomembnejše je verjetno aktivno prehajanje gentamicina skozi celično steno v notranjost bakterije. To omogoča zelo velike koncentracije gentamicina v bakterijski celici, ki so bistveno večje kot v okolici bakterije. Pri anaerobnem dogajanju, zvečani osmolarnosti in nizkem pH je gradient manjši, prehod je oviran, nastane relativna odpornost bakterije na gentamicin. Tudi velike koncentracije kalcija in magnezija zavirajo prehod gentamicina v bakterijo.

Gentamicin lahko, v koncentracijah, ki jih doseže v ledvični skorji in perilimfni tekočini notranjega ušesa, zmanjša sintezo mikrosomalnih proteinov. S tem si razlagamo toksičnost pri človeku.

#### Protibakterijska učinkovitost

Gentamicin deluje na aerobne po Gramu negativne bakterije, na stafilokoke in *Listerio*

1.3.1	Gentamicin sulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

*monocytogenes*.

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

- skoraj na vse enterobakterije: *E. 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*.

Gentamicin deluje tudi na nekatere po Gramu pozitivne bakterije:

- *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* spp. (tudi sevi, ki so odporni na penicilin in metilicilin);
- *Listeria monocytogenes*.

V tabeli so prikazane MIK za nekatere bakterije.

Bakterija	MIK µg/ml
<i>E. coli</i>	1,0–4,0
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1,0–2,0
<i>Klebsiella</i> (druge spp.)	0,06–1,0
<i>Proteus mirabilis</i>	2,0–8,0
<i>Proteus vulgaris</i>	1,0–4,0
<i>Morganella morganii</i>	1,0–4,0
<i>Providencia rettgeri</i>	0,5–4,0
<i>Salmonella</i> spp.	0,25–1,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,0–8,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,12–1,0
<i>Listeria monocytogenes</i>	1,0–8,0

### Odpornost

Odpornost bakterij proti gentamicinu temelji na najmanj treh mehanizmih: spremembi ribosomov, neučinkovitem prehodu gentamicina v celico in razgradnji gentamicina z različnimi encimi.

Ob uvedbi gentamicina v zdravljenje je bilo le malo enterobakterij odpornih proti njemu. S pogosto uporabo, predvsem v intenzivnih enotah in na opeklinskih oddelkih, pa je njihovo število naraslo.

Značilno je, da se odpornost hitro zmanjša, če določena bolnišnična enota ali bolnišnica omeji uporabo gentamicina.

Odpornost proti gentamicinu se zelo redko razvije med zdravljenjem.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Intramuskularno dani gentamicin se hitro in popolnoma absorbira in doseže po 30 do 90 minutah največjo koncentracijo v serumu. Slaba prekrvitev mišice absorpcijo zmanjša.

Po infuziji, ki traja 20 do 30 minut, je koncentracija v serumu enaka kot po intramuskularnem dajanju enakega odmerka.

Gentamicin se hitro absorbira, kadar ga damo intraperitonealno ali intraplevralno. Če pa ga damo intratekalno ali intraventrikularno, se skoraj ne absorbira.

Povprečna največja koncentracija v serumu po odmerku 80 mg, danem intramuskularno, je 7 µg/ml po 0,5 do 2 urah. Če odmerek podvojimo, se tudi največja koncentracija podvoji. Optimalna največja koncentracija je 7 do 10 µg/ml.

Pri novorojenčku, starem do 7 dni, dobimo največjo serumsko koncentracijo 4 µg/ml po odmerku 2,5 mg/kg telesne mase po 30 do 60 minutah.

1.3.1	Gentamicin sulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pri odmerjanju enkrat na dan so največje koncentracije večje od tistih pri odmerjanju trikrat na dan. Po poročilih je toksičnost najmanjša pri koncentracijah med 10 in 15 µg/ml. Koncentracija pred naslednjim odmerkom ne sme biti nikoli večja od 2µg/ml.

#### Porazdelitev

Vezava gentamicina na beljakovine je majhna (25-odstotna), le pri majhnih koncentracijah kalcija in magnezija v serumu se ga lahko veže do 70 %.

Volumen porazdelitve gentamicina je približno enak volumnu zunajcelične vode. Pri novorojenčkih voda predstavlja 70 do 75 % telesne mase, pri odraslih pa 50 do 55 %. Delež zunajcelične vode je večji (40 % telesne mase v primerjavi s 25 % telesne mase pri odraslih). Volumen porazdelitve gentamicina na kg telesne mase se torej zmanjšuje s starostjo, in sicer z 0,5 do 0,7 l/kg pri nedonošenčkih na 0,25 l/kg pri mladostnikih. Večji volumen porazdelitve na kg telesne mase pomeni, da je za doseganje ustrezne najvišje koncentracije v krvi potreben večji odmerek na kg telesne mase.

Gentamicin prehaja v intersticij skoraj vseh organov. Dobro prehaja v eritrocite, nevtrofilce, predvsem pa v celice ledvic proksimalnih tubulov, kjer presega serumske koncentracije.

Razpolovna doba je pri zdravih mladih osebah 1,5 do 5,5 ure, pri večjih otrocih 1 uro, pri novorojenčkih pa 2,3 do 3,3 ure.

V bronhialnem izločku je le 25 % serumske koncentracije gentamicina.

Pri odraslih zasledimo zelo majhne koncentracije v likvorju. Nekoliko večje so pri vnetih meningah in pri novorojenčkih.

V roženico in očesno vodko prehaja dobro, slabo pa v steklovino.

V sinovialni tekočini ga je 25 do 50 % serumske koncentracije.

V prostati in slini ga je zelo malo. V žolču ga je od 25 % do 88 % serumske koncentracije.

Izredno velike koncentracije so v urinu (25- do 100-krat večje kot v serumu). Gentamicin prehaja v srčno mišico, jetra, mišice in ledvica, kjer se nakopiči 40 % celotnega antibiotika v telesu.

Do 40 % serumske koncentracije gamicina pri materi zasledimo v plodovem serumu. Zelo malo se ga izloča z materinim mlekom.

#### Biotransformacija in izločanje

Gentamicin se v organizmu ne presnavlja, ampak se izloča nespremenjen v mikrobiološko aktivni obliki predvsem preko ledvic. Pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem je razpolovna doba izločanja približno 2 do 3 ure. Pri novorojenčkih je zaradi nerazvitega ledvičnega delovanja hitrost izločanja manjša. Pri novorojenčkih je povprečna razpolovna doba izločanja pri gestacijski starosti 26 do 34 tednov približno 8 ur, pri gestacijski starosti 35 do 37 tednov pa približno 6,7 ure. Skladno s tem se očistek poveča z 0,05 l/h pri gestacijski starosti 27 tednov na 0.2 l/h pri gestacijski starosti 40 tednov.

Gentamicin ostaja v tkivih še dolgo po končanem zdravljenju.

Okvarjeno ledvično delovanje zavira izločanje. Hemodializa zmanjša koncentracijo gentamicina v serumu za približno polovico. Tudi s peritonealno dializo se odstranjuje iz telesa.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Poskusi akutne toksičnosti so pokazale majhno toksičnost gentamicina pri miših, podganah, kuncih, morskih prašičkih in opicah: vrednosti LD<sub>50</sub> po intravenskem dajanju so bile med 20 mg/kg telesne mase in 180 mg/kg telesne mase ter po intramuskularnem dajanju med 430 mg/kg telesne mase in 780 mg/kg telesne mase. Po večkratnem dajanju (do 50 dni) gentamicina podganam, kuncem, psom, morskim prašičkom in opicam v odmerkih do 200 mg/kg telesne mase na dan so ugotovili, da se toksični učinki pojavljajo predvsem na ledvicah in ušesih. Domnevajo, da se toksični učinki pojavljajo zaradi kopičenja gentamicina. Po večkratnem parenteralnem 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.



1.3.1	Gentamicin sulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Gentamicin nima mutagenega in kancerogenega učinka.

Predklinične učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno preseгла največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

metilparahidroksibenzoat (E218)  
 propilparahidroksibenzoat (E216)  
 dinatrijev edetat  
 natrijev metabisulfit (E223)  
 voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Betalaktamski antibiotiki *in vitro* lahko inaktivirajo gentamicin, zato jih ne mešamo skupaj v steklenici za intravensko dajanje. Prav tako gentamicina ne mešamo z eritromicinom, heparinom in natrijevim hidrogenkarbonatom.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s 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 (prozorno hidrolitsko steklo, Ph. Eur. tip I): 10 ampul po 2 ml raztopine za injiciranje/infundiranje, v škatli.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

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

Gentamicin za kratkotrajnejšo intravensko infuzijo raztopimo v 100 do 200 ml sterilne fiziološke raztopine ali sterilne 5-odstotne glukoze. Koncentracija gentamicina v raztopini ne sme biti večja od 1 mg/ml.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

## 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

1.3.1	Gentamicin sulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

H/93/00692/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 7. 5. 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 2. 4. 2009

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

19. 02. 2021