

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml raztopina za infundiranje

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 mg/ml raztopina za infundiranje:

1 ml raztopine za infundiranje vsebuje gentamicinijev sulfat, ki ustreza 1 mg gentamicina.

1 platenka po 80 ml vsebuje 80 mg gentamicina.

Pomožne snovi z znanim učinkom: 283 mg (12 mmol) natrija (v obliki klorida) na 80 ml platenko.

3 mg/ml raztopina za infundiranje:

En ml raztopine za infundiranje vsebuje gentamicinijev sulfat, ki ustreza 3 mg gentamicina.

1 platenka po 80 ml vsebuje 240 mg gentamicina.

1 platenka po 120 ml vsebuje 360 mg gentamicina.

Pomožne snovi z znanim učinkom: 283 mg (12 mmol) natrija (v obliki klorida) na 80 ml platenko.

425 mg (18 mmol) natrija (v obliki klorida) na 120 ml platenko.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

bistra, brezbarvna vodna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za zdravljenje hudih okužb z bakterijami, ki so občutljive za gentamicin, kadar manj toksične protimikrobne učinkovine niso učinkovite.

Zdravili Gentamicin B. Braun 1 mg/ml raztopina za infundiranje in Gentamicin B. Braun 3 mg/ml raztopina za infundiranje se lahko za vse okužbe, razen zapletenih okužb sečil, uporabljata le v kombinaciji z drugimi ustreznimi antibiotiki (pretežno skupaj z beta-laktamskimi antibiotiki ali z antibiotiki, učinkovitimi proti anaerobnim bakterijam).

Pod temi pogoji se zdravili Gentamicin B. Braun 1 mg/ml raztopina za infundiranje in Gentamicin B. Braun 3 mg/ml raztopina za infundiranje lahko uporabljata za:

- zapletene in ponavljajoče se okužbe sečil
- bolnišnične okužbe spodnjih dihalnih poti, vključno s hudo pljučnico
- intraabdominalne okužbe, vključno s peritonitisom
- okužbe kože in mehkih tkiv, vključno s hudimi opeklinami
- septicemijo, vključno z bakteriemijo
- zdravljenje bakterijskega endokarditisa
- zdravljenje okužb po operacijah

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic

Odrasli in mladostniki

Zdravljenje bakterijskih okužb

Priporočeni dnevni odmerek za mladostnike in odrasle z normalnim delovanjem ledvic je 3–6 mg/kg telesne mase dnevno v enem (preferenčno) do dveh enkratnih odmerkih.

Največji dnevni odmerek 6 mg/kg je lahko potreben za zdravljenje hudih okužb in kadar je občutljivost patogena za zdravlilo razmeroma slaba.

Gentamicin ima dolgotrajen učinek po uporabi (glejte poglavje 5.1). V nedavnih *in vitro* in *in vivo* študijah so ugotovili, da je privzem aminoglikozidov v ledvični skorji omejen, tako da se pri višjih serumskih koncentracijah gentamicina (po enkratnem dnevnem odmerjanju) manj aminoglikozidov nalaga v ledvicah kot pri običajnem večkratnem dnevnem odmerjanju.

Pri kombiniranem zdravljenju (npr. skupaj z beta-laktamskimi antibiotiki z običajnim odmerjanjem) je prav tako možno celoten dnevni odmerek aplicirati enkrat na dan.

Zaradi zahtevane prilagoditve odmerka enkratno dnevno odmerjanje gentamicina ni priporočljivo za bolnike z oslABLjeno imunostjo (npr. nevtropenija), hudo ledvično odpovedjo, ascitesom, bakterijskim endokarditisom, za bolnike z obsežnimi opeklinami (več kot 20 % kože) in v nosečnosti.

Trajanje zdravljenja mora biti omejeno na 7–10 dni. Pri hudih in zapletenih okužbah bo morda potrebno daljše trajanje zdravljenja.

Pediatrični bolniki

Dnevni odmerek za novorojenčke je 4–7 mg/kg telesne mase dnevno. Zaradi podaljšanega razpolovnega časa dobijo novorojenčki predpisani dnevni odmerek v enem odmerku.

Dnevni odmerek za dojene otroke, stare več od enega meseca, je 4,5–7,5 mg/kg telesne mase dnevno v enem (preferenčno) do dveh posameznih odmerkih.

Priporočeni dnevni odmerek za starejše otroke z normalnim delovanjem ledvic je 3–6 mg/kg telesne mase dnevno v enem (preferenčno) do dveh posameznih odmerkih.

Ena 80 ml plastenka zdravila Gentamicin 1 mg/ml raztopina za infundiranje (Gentamicin 3 mg/ml raztopina za infundiranje) vsebuje 80 mg gentamicina (240 mg gentamicina). Da bi preprečili preveliko odmerjanje, zlasti pri otrocih, se zdravilo Gentamicin 1 mg/ml raztopina za infundiranje (Gentamicin 3 mg/ml raztopina za infundiranje) ne sme dajati otrokom, ki potrebujejo manj kot 80 mg gentamicina (240 mg gentamicina) na odmerek.

Odmerjanje pri bolnikih z ledvično okvaro

Pri okvarjenemu delovanju ledvic je treba priporočeni dnevni odmerek zmanjšati in prilagoditi delovanju ledvic.

Da bi lahko prilagodili terapevtske plazemske koncentracije z zmanjšanjem odmerka ali s povečanjem odmernega intervala, je treba bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic spremljati (glejte poglavje 4.4).

Zmanjšanje odmerka in podaljšanje odmernega intervala sta enako ustrezni rešitvi. Vendar pa je treba vedeti, da so odmerki, ki jih določimo na spodaj opisan način, le približni in da lahko enak odmerek

povzroči različne koncentracije v organizmih različnih bolnikov. Zato je treba pri teh bolnikih določiti serumske koncentracije gentamicina, da se lahko odmerjanje ustrezno prilagodi.

1) Podaljšanje odmernega intervala pri normalnem odmerku:

Ker je očistek gentamicina neposredno sorazmeren z očistkom kreatinina, lahko uporabimo naslednjo približno enačbo:

Normalni odmerni interval $\times$ normalni očistek kreatinina/bolnikov očistek kreatinina = naslednji odmerni interval.

Na osnovi normalnega očistka kreatinina 100 ml/min in očistka kreatinina **30 ml/min** pri bolniku bi bil odmerni interval pri konstantnem odmerku v tem primeru **26 ur** ($8 \times 100/30$ [h]).

Normalni odmerek (80 mg) pri podaljšanem odmernem intervalu:

<u>Sečnina v</u> <u>krvi</u> <u>(mmol/l)</u>	<u>Očistek</u> <u>kreatinina</u> <u>(ml/min)</u>	<u>Odmerek in odmerni</u> <u>interval</u>
<u>$\leq 6,7$</u>	<u>≥ 72</u>	<u>80 mg* vsakih 8 ur</u>
<u>6,7-16,7</u>	<u>30 – 72</u>	<u>80 mg* vsakih 12 ur</u>
<u>16,7-33,3</u>	<u>12 – 30</u>	<u>80 mg* vsakih 24 ur</u>
<u>$> 33,3$</u>	<u>6 – 12</u>	<u>80 mg* vsakih 48 ur</u>

*Pri bolniku s telesno maso < 60 kg je treba odmerek zmanjšati na 60 mg.

2) Zmanjšanje odmerka pri normalnem odmernem intervalu:

Po običajnem začetnem odmerku lahko delitev normalnega priporočenega odmerka s serumsko koncentracijo kreatinina vzamemo kot grobo vodilo za zmanjšanje odmerka, ki ga bomo bolniku dali vsakih 8 ur.

Tako lahko bolniku s telesno maso 60 kg po začetnem odmerku 60 mg in serumsko koncentracijo kreatinina 2,0 mg/100 ml apliciramo odmerek 30 mg vsakih 8 ur (1 mg/kg; 60:2).

Poleg tega lahko po običajnem začetnem odmerku nadaljnje odmerke, uporabljene vsakih 8 ur, izračunamo po enačbi:

Normalen odmerek $\times$ bolnikov očistek kreatinina/normalen očistek kreatinina (100 ml/min) = naslednji odmerek.

Zmanjšan odmerek pri normalnem odmernem intervalu (vsakih 8 ur)

<u>Serumska</u> <u>koncentracija</u> <u>kreatinina</u> <u>(mg/100 ml)</u>	<u>Približna hitrost</u> <u>očistka</u> <u>kreatinina</u>	<u>Odstotek</u> <u>normalnega</u> <u>odmerka</u>
$\leq 1,0$	> 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

Očistku kreatinina kot parametru je treba dati prednost predvsem pri starejših bolnikih in pri bolnikih z nihanji serumske koncentracije kreatinina, kar opazimo pri hudih okužbah (npr. sepsi). Poudariti je treba, da se lahko delovanje ledvic v času zdravljenja z gentamicinom spremeni.

Odmerjanje pri bolnikih na dializi

Gentamicin z dializo odstranimo. Pri 4-5-urni dializi lahko pričakujemo 50- do 60-odstotno zmanjšanje koncentracije, pri 8-12-urni dializi pa 70- do 80-odstotno zmanjšanje koncentracije. Po vsaki dializi je treba na osnovi trenutne serumske koncentracije gentamicina odmerjanje individualno prilagoditi. Normalen priporočeni odmerek po dializi je 1-1,7 mg/kg telesne mase.

Pri starejših bolnikih so lahko zaradi okvarjenega delovanja ledvic potrebni manjši vzdrževalni odmerki kot pri mlajših odraslih.

Pri debelih bolnikih naj začetni odmerek temelji na idealni telesni masi, povečani za 40 % presežka telesne mase.

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter prilagoditev odmerka ni potrebna.

Nasvet o spremljanju

Priporoča se spremljanje koncentracije gentamicina v serumu, zlasti pri starejših, novorojenčkih in bolnikih z okvaro ledvic. Vzorci krvi se vzamejo pred začetkom naslednjega odmernega intervala (ko je koncentracija zdravila v telesu najnižja). Najnižje koncentracije ne smejo preseči 2 µg/ml, če bolnik dobiva gentamicin dvakrat dnevno, in 1 µg/ml pri odmerjanju enkrat dnevno. Glejte poglavje 4.4.

Način uporabe

Zdravili Gentamicin B. Braun 1 mg/ml raztopina za infundiranje in Gentamicin B. Braun 3 mg/ml raztopina za infundiranje se dajeta z intravensko infuzijo 30 do 60 minut.

Zdravili Gentamicin B. Braun 1 mg/ml raztopina za infundiranje in Gentamicin B. Braun 3 mg/ml raztopina za infundiranje nista primerni za intramuskularno ali počasno intravensko injiciranje.

Samo za intravensko uporabo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, druge aminoglikozide ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Miastenija gravis.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih z napredovalo ledvično okvaro ali obstoječo gluhostjo zaradi okvare notranjega ušesa se lahko gentamicin uporablja samo, če zdravnik meni, da je njegova uporaba nujna. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je treba zmanjšati pogostnost odmerjanja ali velikost odmerka (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Pri približno 10 % bolnikov zdravljenih z gentamicinom, so opazili okvaro ledvic, na primer omejitve glomerulne filtracije, ki je ponavadi reverzibilna. Najpomembnejši dejavniki tveganja so velik celokupni odmerek, dolgotrajno zdravljenje in povišana koncentracija zdravila v serumu (visoka najnižja koncentracija); drugi dodatni potencialni dejavniki tveganja so še starost, hipovolemija in šok. Klinični znaki okvare ledvic so proteinurija, cilindrija, hematurija, oligurija ter povišane koncentracije kreatinina in sečnine v serumu. V posameznih primerih je možna akutna odpoved ledvic (glejte tudi poglavje 4.8).

Živčnomišične bolezni

Ker deluje gentamicin kot zaviralec živčnomišičnega prenosa, je potrebna posebna previdnost pri bolnikih z že obstoječimi živčnomišičnimi boleznimi (npr. Parkinsonova bolezen). Takšne bolnike je obvezno skrbno spremljati (glejte tudi poglavje 4.8.).

Ob dajanju aminoglikozidov bolnikom, ki so med anestezijo dobili mišične relaksante kurarinskega tipa, so poročali o živčnomišični blokadi in respiratorni paralizi. Tudi te bolnike je treba zelo skrbno spremljati (glejte tudi poglavje 4.8.).

Učinek na vestibulokohlearni živec

Možna je poškodba vestibulokohlearnega živca (osmega lobanjskega živca), ki prizadene ravnotežje in sluh. Poškodba vestibularnega živca je najpogostejša ototoksična reakcija. Poškodba sluha se najprej pokaže kot zmanjšanje ostrine sluha za visoke tone in je običajno ireverzibilna. Pomembna dejavnika tveganja sta že prej obstoječa okvara ledvic ali poškodba osmega lobanjskega živca v anamnezi; poleg tega se tveganje povečuje sorazmerno z velikostjo celokupnega in dnevnega odmerka ali v povezavi s potencialno ototoksičnimi snovmi. Simptomi ototoksičnih učinkov so omotica, zvonjenje/bobnenje v ušesih (tinitus), vrtoglavica in redkeje poslabšanje sluha.

Gentamicin lahko vpliva na vestibularni mehanizem, če so najnižje koncentracije zdravila višje od 2 µg/ml. To je ponavadi reverzibilno, če se učinek kmalu opazi in odmerek ustrezno prilagodi (glejte tudi poglavje 4.8.).

Ototoksičnost

Pri bolnikih z mutacijami v mitohondrijski DNK (zlasti z nadomestitvijo nukleotida 1555 A z G v genu za rRNK 12S) obstaja povečano tveganje za ototoksičnost, tudi če so serumske ravni aminoglikozidov med zdravljenjem v priporočenem območju. Pri takih bolnikih je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja.

Pri bolnikih, katerih mati ima pomembne mutacije ali z aminoglikozidom povzročeno gluhost v anamnezi, je treba pred uporabo zdravila razmisliti o drugih oblikah zdravljenja ali genetskem testiranju.

Driska povezana z antibiotiki, psevdomembranski kolitis

Pri kombinaciji gentamicina z drugimi antibiotiki so opazili drisko in psevdomembranski kolitis. Te diagnoze je treba upoštevati pri vsakem bolniku, pri katerem se med zdravljenjem ali takoj po njem pojavi driska. Če se pri bolniku med zdravljenjem pojavi huda driska in/ali krvava driska, je treba zdravljenje z gentamicinom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Zdravil, ki zavirajo peristaltiko, se ne sme dajati (glejte poglavje 4.8.).

Nosečnost in dojenje

Gentamicin se lahko uporablja v obdobju nosečnosti in dojenja samo po natančni oceni razmerja med koristjo in tveganjem (glejte poglavje 4.6.).

Enkratno dnevno odmerjanje pri starejših bolnikih:

Izkušnje z enkratnim dnevnim odmerjanjem pri starejših bolnikih so omejene. Tako odmerjanje gentamicina morda ni primerno, zato je treba te bolnike pri tem natančno spremljati.

Spremljanje

Da bi preprečili neželene učinke, se priporoča stalno spremljanje (pred, med in po zdravljenju) delovanja ledvic (raven kreatinina v serumu, očistek kreatinina) ter nadzor delovanja vestibularnega mehanizma in kohlee ter jetrnih in laboratorijskih parametrov.

Superinfekcije

Zdravljenje z gentamicinom lahko povzroči prekomerno rast mikroorganizmov, ki so odporni na zdravilo. Če se to zgodi, je treba uvesti ustrezno zdravljenje.

Navzkrižna preobčutljivost/odpornost

Pojavita se lahko navzkrižna odpornost in preobčutljivost za aminoglikozide.

Nefrotoksičnost in ototoksičnost

Za zmanjšanje tveganja nefrotoksičnosti in ototoksičnosti je treba upoštevati naslednja navodila:

- Redno ocenjevanje slušne, vestibularne in ledvične funkcije je še posebej pomembno pri bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja. Poročali so, da okvarjeno delovanje jeter ali sluha, bakteriemija in zvišana telesna temperatura povečajo tveganje za ototoksičnost. Poročali so tudi, da so zmanjšanje volumna krvi ali hipotenzija ter jetrne bolezni dodatni dejavniki tveganja za nefrotoksičnost.
- Spremljanje delovanja ledvic pred zdravljenjem, med njim in po njem.
- Odmerjanje izključno na osnovi očistka kreatinina (ali serumske koncentracije kreatinina). Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je treba odmerjanje prilagoditi glede na delovanje ledvic (glejte poglavje 4.2).
- Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, ki hkrati prejemajo gentamicin v lokalni obliki (inhalacija, intratrahealna uporaba, instilacija), je treba za prilagoditev odmerka pri sistemskem zdravljenju upoštevati tudi količino gentamicina, ki se absorbira po lokalni uporabi.
- Da bi se izognili temu, da bi pri standardnem večkrat dnevnem odmerjanju največje koncentracije zdravila presegle 10 - 12 µg/ml (prag toksičnosti za kohlearno-vestibularni sistem) ali da bi najmanjše koncentracije presegle 2 µg/ml, je treba med zdravljenjem spremljati serumske koncentracije gentamicina (glejte poglavje 4.2).
- Pri bolnikih z že obstoječo poškodbo notranjega ušesa (okvara sluha ali ravnotežja), ali kadar je zdravljenje dolgotrajno, je potrebno dodatno spremljanje ravnotežja in sluha.
- Dolgotrajnemu zdravljenju se moramo izogibati. Če je mogoče, mora biti trajanje zdravljenja omejeno na 7-10 dni (glejte poglavje 4.2).
- Takoj po zdravljenju z aminoglikozidi se je treba izogibati nadaljnjemu zdravljenju z aminoglikozidi; če je mogoče, naj bo med obema zdravljenjema 7-14 dni.
- Če je mogoče, se je treba izogibati sočasnemu zdravljenju z drugimi potencialno ototoksičnimi ali nefrotoksičnimi učinkovinami. Če je to neizogibno, je treba še posebej skrbno spremljanje delovanja ledvic (glejte poglavje 4.5).
- Zagotoviti je treba zadostno hidracijo in nastajanje seča.

Pomožne snovi

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml raztopina za infundiranje:

To zdravilo vsebuje 283 mg natrija na plastenko raztopine za infundiranje, kar je enako 14,2 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml raztopina za infundiranje:

To zdravilo vsebuje 283 mg/425 mg natrija na 80 ml/120 ml plastenko raztopine za infundiranje, kar je enako 14,2 %/21,3 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Mišični relaksanti in eter

Eter in mišični relaksanti povečajo učinke aminoglikozidov na živčnomišično blokado.

Če gentamicin uporabimo med operacijo ali takoj po njej, je lahko pri uporabi nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov živčnomišična blokada povečana in podaljšana. Te interakcije lahko povzročijo živčnomišično blokado in paralizo dihalnih mišic. Zaradi povečanega tveganja je treba te bolnike spremljati še posebej pozorno.

Injiciranje kalcijevega klorida lahko deluje reverzibilno na živčnomišično blokado, povzročeno z aminoglikozidi.

Anestezija z metoksifluranom

Aminoglikozidi lahko povečajo učinek metoksiflurana na poškodbo ledvic. Pri sočasni uporabi so možne izjemno hude nefropatije. Anestezist mora biti seznanjen z uporabo aminoglikozidov pred kirurškim posegom.

Potencialno nefrotoksična ali ototoksična zdravila

Zaradi povečanega tveganja za pojav neželenih učinkov je treba skrbno spremljati bolnike, ki se sočasno ali zaporedno zdravijo s potencialno nefrotoksičnimi ali ototoksičnimi zdravili npr. amfotericin B, kolistin, ciklosporin, cisplatin, vankomicin, streptomycin, viomicin, aminoglikozidi, nekateri cefalosporini in diuretiki Henlejeve zanke, kot sta etakrinska kislina in furosemid.

Če zdravilo vsebuje cisplatin, moramo vedeti, da je nefrotoksičnost gentamicina lahko povečana še 3 do 4 tedne po uporabi učinkovin.

Drugi antibiotiki

Pri bolnikih, ki so sočasno z gentamicinom prejemali karbenicilin in ki imajo hudo ledvično okvaro, so poročali o skrajšani serumski biološki razpolovni dobi gentamicina.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi gentamicina pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte 5.3). Gentamicin prehaja placento. Zaradi možnih tveganj za poškodbo notranjega ušesa in ledvic pri plodu gentamicina v času nosečnosti ne smemo uporabljati, razen v primerih življenje ogrožajočih stanj in kadar ni na voljo nobene druge možnosti zdravljenja. V primeru izpostavljenosti gentamicinu med nosečnostjo je priporočljivo spremljanje slušne in ledvične funkcije novorojenca.

Dojenje

Gentamicin se izloča v materino mleko in so ga v majhnih koncentracijah zaznali v serumu otrok, ki jih matere dojijo. Odločiti se je treba, ali prekiniti z dojenjem ali prekiniti/odstopiti od zdravljenja z gentamicinom. Pri otrocih, ki se dojijo, se lahko pojavijo driska in glivične okužbe sluzničnih membran, zato bo morda potrebna prekinitve dojenja. Upoštevati je treba tudi možnost senzibilizacije.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Pri dajanju zdravila ambulantnim bolnikom svetujemo previdnost pri vožnji in upravljanju s stroji, saj so možni neželeni učinki, kot sta omotica in vrtoglavica.

4.8 Neželeni učinki

Pod določenimi pogoji ima gentamicin ototoksične in/ali nefrotoksične učinke. Pri bolnikih, ki se zdravijo z gentamicinom, pogosto opazimo ledvično okvaro, ki je običajno reverzibilna po prenehanju uporabe zdravila. V večini primerov je nefrotoksičnost povezana z izredno velikimi odmerki ali dolgotrajnim zdravljenjem, že obstoječimi nenormalnostmi ledvic ali z drugimi zdravili, ki so nefrotoksična.

Neželeni učinki, ki so vsaj verjetno povezani z zdravljenjem, so navedeni spodaj glede na organski sistem in absolutno pogostnost. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot:

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 (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
-----------------	---------	---------	-------	------------	---------

Infekcijske in parazitske bolezni					superinfekcija (povzročajo jo bakterije, odporne na gentamicin), psevdomembranski kolitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		diskrazija		trombocitopenija, retikulocitopenija, levkopenija, eozinofilija, granulocitopenija, anemija	
Bolezni imunskega sistema					anafilaktična reakcija (vključno z anafilaktičnim šokom) in preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje			hipokaliemija, hipokalcemija, hipomagneziemija, psevdo-Bartterjev sindrom pri bolnikih, ki se dolgo časa zdravijo z velikimi odmerki (dalj kot 4 tedne), izguba apetita, hujšanje	hipofosfatemija	
Psihiatrične motnje				zmedenost, halucinacije, depresija	
Bolezni živčevja			polinevropatije, periferne parestezije	encefalopatija, konvulzije, živčnomišična blokada, omotica, motnja ravnotežja, glavobol (glejte tudi poglavje 4.4)	
Očesne bolezni				motnje vida	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta				vestibularna poškodba, izguba sluha, Menièrova bolezen, tinitus, vrtoglavica (glejte tudi poglavje 4.4)	ireverzibilna izguba sluha, gluhost
Žilne bolezni				hipotenzija, hipertenzija	
Bolezni prebavil			bruhanje, navzea, povečano slinjenje, stomatitis		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			povišane vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST), povišane vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT), povišane vrednosti alkalne fosfataze (ALP), reverzibilno zvišanje bilirubina v serumu (vse reverzibilno)		
Bolezni kože in podkožja		alergijske kožne reakcije	rdečina na koži	multiformni eritem ¹ , alopecija	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna

					nekroliza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			bolečine v mišicah (mialgija)	amiostazija	
Bolezni sečil	okvara delovanja ledvic		zvišanje ravni sečninskega dušika v krvi (reverzibilno)	akutna odpoved ledvic, hiperfosfaturija, aminoacidurija, Fanconijevemu podoben sindrom pri bolnikih, dolgotrajno zdravljenih z visokim odmerkom, glejte tudi poglavje 4.4	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			povišana telesna temperatura	bolečina na mestu injiciranja	

¹Lahko se pojavijo kot preobčutljivostne reakcije.

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

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Gentamicin ima ozko terapevtsko okno. Če se zdravilo akumulira (npr. kot posledica okvarjenega delovanja ledvic), se lahko pojavijo poškodbe ledvic in poškodbe vestibulokohlearnega živca.

Zdravljenje pri prevelikem odmerjanju

Prekinite zdravljenje. Specifični antidot ni na voljo. Gentamicin lahko odstranimo iz krvi z dializo (eliminacija je pri peritonealni dializi počasnejša in ne poteka nepretrgano).

Zdravljenje živčnomišične blokade

Pri živčnomišični blokadi (običajno je posledica interakcij, glejte poglavje 4.5) svetujemo uporabo kalcijevega klorida in umetno dihanje, če je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi aminoglikozidni antibiotiki, oznaka ATC: J01GB03

Gentamicin je aminoglikozidni antibiotik, ekstrahiran iz *Micromonospora purpurea*. Je zmes strukturno zelo sorodnih homologov gentamicina C1, C1a in C2. Homolog gentamicina C2 je

opredeljen kot snov z največjo toksičnostjo. Protibakterijska aktivnost gentamicinijevega sulfata je določena na osnovi mednarodnih enot in mase (teže). Velja naslednje razmerje: 1 mg ustreza 628 i.e ali 1 i.e. ustreza 0,00159 mg gentamicinijevega sulfata.

Kot mednarodni standard za substanco določa svetovna zdravstvena organizacija specifično aktivnost 614 i.e.mg gentamicinijevega sulfata.

Mehanizem delovanja

Gentamicin ima baktericidni učinek v fazi proliferacije in mirovanja bakterij. Tvori vez z beljakovinami 30S podenote bakterijskih ribosomov, kar povzroča "napačno branje" mRNK.

Odnos med farmakokinetiko in farmakodinamiko

Pri aminoglikozidih je protibakterijski učinek odvisen od koncentracije.

V večini *in vitro* in *in vivo* eksperimentalnih modelov okužbe kažejo gentamicin in drugi aminoglikozidi nedvomen postantibiotični učinek. Pri uporabi dovolj velikih odmerkov so ta zdravila zato učinkovita pri okužbah z mnogimi občutljivimi mikroorganizmi, tudi če so plazemske in tkivne koncentracije manjše od najmanjše inhibitorne koncentracije v delu odmernega intervala. Postantibiotični učinek dovoljuje podaljšanje odmernega intervala, ne da bi ob tem izgubili učinkovitost proti večini po Gramu negativnih bacilov.

Mehanizem odpornosti

Odpornost je lahko posledica nesposobnosti prehajanja, nizke afinitete za bakterijski ribosom ali inaktivacije gentamicina z mikrobnimi encimi. Pojav odpornosti med zdravljenjem je neobičajen.

Mejne vrednosti

Po EUCAST veljajo za gentamicin naslednje mejne vrednosti:

Povzročitelj	Občutljiv	Rezistenten
Enterobacteriaceae	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
Pseudomonas spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Acinetobacter spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Staphylococcus spp.	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Z vrsto nepovezane mejne vrednosti*	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

Prevalenca pridobljene odpornosti se za določene vrste lahko spreminja geografsko in s časom, zato so še posebej pri zdravljenju hudih okužb zaželeno lokalne informacije o odpornosti. Po potrebi je treba poiskati nasvet strokovnjaka, če je lokalna prevalenca odpornosti taka, da je koristnost zdravlja vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva. V teh okoliščinah je še posebej treba pridobiti vzorce za identifikacijo povzročajočega mikroorganizma in izmeriti njegovo občutljivost za gentamicin.

Običajno občutljive vrste (po EUCAST)
Aerobni po Gramu pozitivni mikroorganizmi
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)
Aerobni po Gramu negativni mikroorganizmi
<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>

Vrste, pri katerih bi lahko bila problem pridobljena odpornost
Aerobni po Gramu pozitivni mikroorganizmi
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
Aerobni po Gramu negativni mikroorganizmi
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Naravno odporni organizmi
Aerobni po Gramu pozitivni mikroorganizmi
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Streptococcus</i> spp.
Aerobni po Gramu negativni mikroorganizmi
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Clostridium difficile</i>
Drugi
Atipični patogeni
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

Okrajšave:

MSSA = na meticilin občutljivi *Staphylococcus aureus*,

MRSA = proti meticilinu rezistentni *Staphylococcus aureus*

Vnetja, ki jih povzročajo streptokoki ali enterokoki:

Aminoglikozidi so primerni za kombinacijo z drugimi antibiotiki proti po Gramu pozitivnim kokom. Pri nekaterih indikacijah (septikemija, endokarditis) so bili opisani sinergistični učinki z beta-laktami. Ta sinergija se prekine, ko streptokoki in enterokoki dosežejo visoko stopnjo odpornosti proti gentamicinu.

Druge opombe:

Sinergistični učinki so bili opisani z acilaminopenicilini (npr. piperacilin) pri *Pseudomonas aeruginosa* in s cefalosporini pri *Klebsiella pneumoniae*.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Kot vsi aminoglikozidni antibiotiki se tudi gentamicin po peroralni uporabi slabo absorbira skozi zdravo intestinalno sluznico. Terapevtska uporaba je zato parenteralna.

Če celokupni dnevni odmerek damo v obliki enkratne dnevne infuzije, dosežemo višje največje in nižje najmanjše koncentracije. Če so gentamicin dali v obliki kratke, 30-minutne intravenske infuzije v odmerku 4 mg/kg telesne mase na dan v treh ločenih odmerkih, sta bili pri odraslih bolnikih izmerjeni največja in najmanjša koncentracija 4,7 µg/ml oziroma 1,0 µg/ml. Če je bil enak dnevni odmerek apliciran enkrat na dan, sta bili izmerjeni največja in najmanjša koncentracija 9,5 µg/ml oziroma 0,4 µg/ml.

Terapevtske serumske koncentracije so v splošnem med 2 in 8 µg/ml. Terapevtske največje serumske koncentracije so pri večkratnem dnevnem odmerjanju v območju 5-10 µg/ml, pri enkratnem dnevnem odmerjanju pa 20-30 µg/ml. Če zdravilo apliciramo po običajnem postopku v več odmerkih na dan, največje serumske koncentracije ne smejo biti večje od 10 do 12 µg/ml, pred naslednjim uporabljenim odmerkom pa morajo biti manjše od 2 µg/ml.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve gentamicina je približno ekvivalenten volumnu zunajcelične vode. Pri novorojenčku predstavlja voda 70–75 % telesne mase v primerjavi s 50–55 % pri odraslih. Večji je tudi delež zunajcelične vode (40 % telesne mase v primerjavi s 25 % telesne mase pri odraslih). To vpliva na volumen porazdelitve gentamicina na kg telesne mase, ki se s starostjo zmanjša od 0,5–0,7 L/kg pri nedonošenčkih do 0,25 L/kg pri mladostnikih. Večji volumen porazdelitve na kg telesne mase pomeni, da je za ustrezno najvišjo koncentracijo zdravila v krvi potreben večji odmerek na kg telesne mase.

Pri volumnu porazdelitve gentamicina 0,25 l/kg je ta v grobem enak volumnu zunajcelične vode. Pri novorojenčkih je volumen porazdelitve 60 % telesne mase in se zmanjšuje z rastočo starostjo.

Pri porazdelitvi gentamicina v posamezne organe pride do različnih tkivnih koncentracij; največje koncentracije so v ledvičnem tkivu. Manjše koncentracije najdemo v jetrih in mehurju, pljučih in vranici.

Gentamicin prehaja placento, zato so lahko koncentracije pri plodu 30 % materinih plazemskih koncentracij. Gentamicin se v majhnih količinah izloča v materino mleko (1/3 materine plazemske koncentracije najdemo v mleku).

Pri ponavljajočih se injekcijah gentamicina so v sinovijski, pleuralni, perikardialni in peritonealni tekočini izmerili približno 50 % koncentracij, doseženih v plazmi. Penetracija gentamicina v cerebrospinalno tekočino je pri nevnetih možganskih ovojnicah majhna. Pri vnetih možganskih ovojnicah dosežejo koncentracije do 30 % koncentracij, izmerjenih v plazmi.

Vezava na plazemske beljakovine: manj kot 10 %.

Biotransformacija

Gentamicin se v organizmu ne presnavlja, ampak se izloči v nespremenjeni, mikrobiološko aktivni obliki.

Izločanje

Gentamicin se izloča nespremenjen v mikrobiološko aktivni obliki predvsem s sečem z glomerulno filtracijo. Prevladujoča biološka razpolovna doba izločanja pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je okoli 2-3 ure.

Starejši bolniki izločajo gentamicin počasneje kot mlajši odrasli.

Otroci imajo v primerjavi z odraslimi bolniki krajšo biološko razpolovno dobo in večjo hitrost očistka.

Pri novorojenčkih, starih do 3 tedne, se zaradi nerazvitih ledvic serumska biološka razpolovna doba podaljša za okoli 1/3, izločanje pa se upočasni.

Pri novorojenčkih gestacijske starosti 26–34 tednov je razpolovna doba izločanja približno 8 ur v primerjavi s 6,7 ure pri novorojenčkih gestacijske starosti 35–37 tednov. Ustrezno se vrednosti očistka povečajo od približno 0,05 l/h pri novorojenčkih gestacijske starosti 27 tednov do 0,2 l/h pri novorojenčkih gestacijske starosti 40 tednov.

Akumulacija gentamicina poteka v tubularnih celicah ledvične skorje. Končna biološka razpolovna doba 100-150 ur je posledica sproščanja gentamicina iz tega globokega predelka.

Izločanje poteka neodvisno od odmerka. Več kot 90 % učinkovine se izloči skozi ledvice. Pri normalnem delovanju ledvic se le okoli 2 % uporabljenega odmerka ne izloči preko ledvic. Celokupni očistek je približno $0,73 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$.

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je biološka razpolovna doba izločanja podaljšana, odvisno od stopnje ledvične okvare. Vztrajanje pri standardnem programu zdravljenja povzroči akumulacijo zdravila.

Gentamicin lahko z dializo odstranimo.

Pri zunajtelesni hemodializi se, odvisno od trajanja dialize, iz seruma odstrani 50-80 % gentamicina. Mogoča je tudi peritonealna dializa; biološka razpolovna doba izločanja je med 12,5 in 28,5 ur, 25 % odmerka pa se odstrani v 48 do 72 urah (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kronična toksičnost

V študijah kronične toksičnosti (intramuskularna uporaba), izvedenih pri različnih živalskih vrstah, so pri velikih odmerkih opazili nefrotoksične in ototoksične učinke.

Mutageni in kancerogeni potencial

V *in vitro* in *in vivo* testih gentamicin ni imel mutagenega potenciala. Študije kancerogenega potenciala pri dolgotrajni uporabi gentamicina pri živalih niso bile izvedene.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Pri celotni skupini aminoglikozidnih antibiotikov je prisotno potencialno tveganje za poškodbe notranjega ušesa in ledvic pri plodu. Po dajanju gentamicina samicam so pri podganah in budrah ugotovili nenormalnosti ledvic pri zarodkih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml raztopina za infundiranje
natrijev klorid
voda za injekcije

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml raztopina za infundiranje
dinatrijev edetat
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili. Pod nobenim pogojem ne smemo aminoglikozidov mešati v raztopini za infundiranje z betalaktamskimi antibiotiki (npr. penicilini, cefalosporini), eritromicinom ali lipiphysanom (posebna emulzija olja v vodi za parenteralno prehrano), ker je možna fizikalno-kemijska inaktivacija. To velja tudi za kombinacijo gentamicina z diazepamom, furosemidom, flekainidijevim acetatom ali natrijevim heparinatom.

Skupaj z gentamicinom ne smete uporabljati naslednjih zdravilnih učinkovin ali raztopin za rekonstitucijo/redčenje:

Gentamicin je inkompatibilen z amfotericinom B, natrijevim cefalotinatom, natrijevim nitrofurantoinatom, natrijevim sulfadiazinatom in tetraciklini.

Dodatek gentamicina raztopinam, ki vsebujejo hidrogenkarbonat, lahko vodi do sproščanja ogljikovega dioksida.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprto
3 leta

Po prvem odprtju

Iz mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj.

Če zdravila, pripravljenega za uporabo, ne uporabimo takoj, sta čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika; zdravilo lahko shranjujemo največ 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz polietilena nizke gostote po 80 ml (1 mg/ml), 80 ml (3 mg/ml) in 120 ml (3 mg/ml)

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml:

10 x 80 ml
20 x 80 ml

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml:

10 x 80 ml
20 x 80 ml
10 x 120 ml
20 x 120 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Gentamicin B. Braun 1 mg/ml raztopina za infundiranje in Gentamicin B. Braun 3 mg/ml raztopina za infundiranje je oblika zdravila, pripravljena za uporabo in je pred uporabo ne redčimo. Raztopina mora biti uporabljena s sterilno opremo in uporabo aseptične tehnike. Opremo je treba sprati z raztopino, da preprečimo vstop zraka v sistem.

Samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno raztopino morate zavreči. Delno porabljenih vsebnikov ne priključite ponovno. Raztopino je treba pred uporabo vizualno pregledati za prisotnost delcev in spremembo barve. Raztopino lahko uporabite le, če je bistra in brez delcev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Nemčija

Poštni naslov:

B. Braun Melsungen AG
34209 Melsungen
Nemčija

Tel.: +49-5661-71-0

Faks: +49-5661-71-4567

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/09/00691/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 24.02.2009

Datum zadnjega podaljšanja : 13.06.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. 5. 2024