

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za infuziju sadrži 3 mg gentamicina u obliku gentamicin sulfata.

1 bočica od 80 ml sadrži 240 mg gentamicina (u obliku sulfata).

1 bočica od 120 ml sadrži 360 mg gentamicina (u obliku sulfata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 283 mg (12 mmol) natrija (kao klorid) po bočici od 80 ml.

425 mg (18 mmol) natrija (kao klorid) po bočici od 120 ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Bistra bezbojna vodena otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Za liječenje teških infekcija izazvanih bakterijama na koje djeluje gentamicin kada manje toksični antibiotici nisu učinkoviti.

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml otopina za infuziju se za sve indikacije, s iznimkom kompliciranih infekcija urinarnog trakta, treba koristiti isključivo u kombinaciji s ostalim relevantnim antibioticima (pretežno zajedno s beta-laktamskim antibiotikom ili s antibiotikom s učinkovitim djelovanjem na anaerobne bakterije).

Pod tim se uvjetima Gentamicin B. Braun 3 mg/ml otopina za infuziju može koristiti u sljedećim slučajevima:

- Komplicirane i ponavljajuće infekcije urinarnog trakta
- Nosokomijalne infekcije donjeg respiratornog trakta uključujući tešku pneumoniju
- Intraabdominalne infekcije uključujući peritonitis
- Infekcije kože i mekog tkiva uključujući teške opekline
- Septikemija uključujući bakterijemiju
- Liječenje baterijskog endokarditisa
- Liječenje kirurških infekcija

Potrebno je pridržavati se službenih uputa o primjerenoj uporabi antibiotika.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje kod bolesnika s normalnom renalnom funkcijom

Odrasli i adolescenti

Liječenje bakterijskih infekcija

Za odrasle osobe i adolescente s normalnom renalnom funkcijom preporučena dnevna doza je 3 mg/kg

– 6 mg/kg tjelesne težine na dan, u obliku 1 (poželjnije) do 2 pojedinačne doze.

Maksimalna dnevna doza od 6 mg/kg može biti potrebna kod liječenja ozbiljnih infekcija, te ako je osjetljivost patogena relativno slaba.

Gentamicin ima dugotrajan post-antibiotski učinak (vidjeti dio 5.1.). Nedavna *in vitro* i *in vivo* istraživanja su pokazala da je unos aminoglikozida u renalni korteks ograničen te se stoga pri višim vršnim razinama gentamicina u serumu (nakon jednokratne dnevne doze) u bubrezima pohranjuju manje količine aminoglikozida nego kod doziranja više puta na dan. U slučaju kombiniranog liječenja (npr. s beta-laktamskim antibiotikom u normalnoj dozi) moguće je primijeniti ukupnu dnevnu dozu u obliku jednokratne doze jednom dnevno.

Zbog potrebe za prilagodbom doze, jednokratna dnevna doza gentamicina ne preporuča se za bolesnike s oslabljenim imunitetom (npr. neutropenija), teškim oštećenjem bubrega, ascitesom, bakterijskim endokarditisom, kod bolesnika s teškim opeklinama (više do 20% kože) i kod trudnica.

Trajanje liječenja trebalo bi biti ograničeno na 7 - 10 dana. Potreba za duljim trajanjem liječenja može se javiti kod teških i kompliciranih infekcija.

Pedijatrijska populacija

Dnevna doza za novorođenčad iznosi 4 mg/kg – 7 mg/kg tjelesne težine na dan. Zbog duljeg poluvijeka, novorođenčadi se daje potrebna dnevna doza u 1 pojedinačnoj dozi.

Dnevna doza za dojenčad nakon prvog mjeseca života je 4,5 mg/kg – 7,5 mg/kg tjelesne težine na dan kao 1 (poželjnije) do 2 pojedinačne doze.

Preporučena dnevna doza za stariju djecu s normalnom funkcijom bubrega je 3 mg/kg – 6 mg/kg tjelesne težine na dan kao 1 (poželjnije) do 2 pojedinačne doze.

Jedna bočica od 80 ml otopine za infuziju Gentamicin B. Braun 3 mg/ml sadrži 240 mg gentamicina. Kako bi se izbjeglo predoziranje, posebice kod djece, otopina za infuziju Gentamicin B. Braun 3 mg/ml ne smije se primjenjivati u djece koja trebaju manje od 240 mg gentamicina po dozi.

Posebne populacije bolesnika

Doziranje kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije

Kod oštećene funkcije bubrega, preporučenu dnevnu dozu treba smanjiti i prilagoditi funkciji bubrega.

Potreban je nadzor bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije kako bi se prilagodila terapijska koncentracija u plazmi, i to smanjivanjem doze ili produživanjem intervala doziranja (vidjeti dio 4.4.).

Smanjivanje doze i produživanje intervala predstavljaju jednako primjerena rješenja. Ipak treba voditi računa o tome da su doze određene na način opisan dolje tek približne, te da jednake doze mogu rezultirati različitim koncentracijama u organizmima različitih bolesnika. Stoga je potrebno određivati serumske razine gentamicina u danog bolesnika tako da bi se doziranje potom moglo prilagoditi u skladu s tim.

1) Produživanje intervala doziranja uz normalnu dozu:

Obzirom da je klirens gentamicina izravno proporcionalan s klirensom kreatinina može se koristiti sljedeća približna jednadžba:

normalni interval doziranja × (normalni klirens kreatinina/klirens kreatinina kod bolesnika) =
posljedični interval doziranja.

Na temelju normalnog klirensa kreatinina od 100 ml/min i klirensa kreatinina od **30 ml/min** kod bolesnika, interval aplikacije s konstantnom dozom bi u ovom slučaju iznosio **26 sati** (8 x 100/30 [h]).

Normalna doza (80 mg) pri produljenom intervalu doziranja

Urea u krvi (mmol/l)	Klirens kreatinina (ml/min)	Doziranje i interval doziranja
< 6,7	≥ 72	80 mg* svakih 8 sati
6,7 – 16,7	30 – 72	80 mg* svakih 12 sati
16,7 – 33,3	12 – 30	80 mg* svaka 24 sata
≥ 33,3	6 – 12	80 mg* svakih 48 sati

*U slučaju da je težina bolesnika < 60 kg, dozu treba smanjiti na 60 mg.

2) Redukcija doze pri normalnom intervalu doziranja:

Nakon uobičajene inicijalne doze, normalna preporučena doza može se podijeliti s razinom kreatinina u serumu te uzeti kao gruba smjernica za određivanje reducirane doze koja se treba davati svakih 8 sati.

Stoga se 30 mg može davati svakih 8 sati bolesniku koji ima tjelesnu težinu od 60 kg s razinom kreatinina u serumu od 2.0 mg/100 ml nakon inicijalne doze od 60 mg (1 mg/kg; 60:2).

Nakon uobičajene inicijalne doze, kasnije doze koje se primjenjuju svakih 8 sati mogu se izračunati u skladu sa sljedećom formulom:

Normalna doza x klirens kreatinina kod bolesnika/normalni klirens kreatinina (100 ml/min) =
posljedična doza

Reducirana doza pri normalnom intervalu doziranja (svakih 8 sati)

kreatinin u serumu (mg/100 ml)	približni klirens kreatinina (ml/min)	postotak normalne doze
≤ 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

Kreatinin klirens bi se trebao preferirati kao parametar posebice kod starijih bolesnika i bolesnika s fluktuacijama koncentracije kreatinina u serumu, što je uočeno kod teških infekcija (npr. sepse). Potrebno je naglasiti da postoji mogućnost promjene renalne funkcije za vrijeme terapije gentamicinom.

Doziranje kod bolesnika koji se podvrgavaju hemodijalizi

Gentamicin se može ukloniti dijalizom. U slučaju hemodijalize koja traje 4-5 sati može se očekivati redukcija koncentracije od 50 - 60%, a u slučaju hemodijalize koja traje 8 -12 sati redukcija koncentracije iznosi 70 - 80%. Doza se mora individualno prilagoditi nakon svake dijalize na temelju koncentracije gentamicina u serumu u to vrijeme.

Normalna preporučena doza nakon dijalize iznosi 1 mg/kg – 1,7 mg/kg tjelesne težine.

Starije osobe

Kod starijih bolesnika će zbog oštećenja bubrežne funkcije možda trebati niža doza za održavanje, nego kod mlađih odraslih osoba.

Pretili bolesnici

Kod pretilih bolesnika početna doza treba se temeljiti na idealnoj tjelesnoj težini plus 40% suviše

težine.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre
Nije potrebna prilagodba doze.

Savjet za praćenje bolesnika:

Preporučuje se praćenje serumskih koncentracija gentamicina, posebice kod starijih osoba, novorođenčadi te bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Uzorci krvi uzimaju se prije početka sljedećeg intervala doziranja (najniža razina). Najniže razine ne smiju prekoračiti 2 µg/ml prilikom primjene gentamicina dva puta na dan i 1 µg/ml prilikom doziranja jednom na dan. Proučite dio 4.4.

Način primjene

Samo za primjenu u venu.

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml otopina za infuziju daje se intravenskom infuzijom u trajanju od 30 - 60 minuta. Gentamicin B. Braun 3 mg/ml otopina za infuziju nije primjerena za intramuskularne ili spore intravenske injekcije.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge aminoglikozide ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Mijastenija gravis

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kod bolesnika s napredovalim oštećenjem bubrežne funkcije ili s već postojećim oštećenjem sluha (unutarnje uho), gentamicin se smije koristiti isključivo ako ga liječnik smatra neophodnim. Kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije dozu je potrebno smanjiti ili interval doziranja produžiti (vidjeti dio 4.2.).

Nefrotoksičnost i ototoksičnost

U svrhu redukcije rizika od nefrotoksičnosti i ototoksičnosti pridržavajte se sljedećeg:

- Redovita provjera auditorne, vestibularne i renalne funkcije posebice je od važnosti kod bolesnika s dodatnim faktorima rizika. Poznati su slučajevi povećanog rizika od ototoksičnosti kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili slušnom funkcijom, bakterijemijom i povišenom temperaturom. Prijavljeni su slučajevi povećanog rizika od nefrotoksičnosti kod gubitka volumena ili hipotenzije i bolesti jetre.
- Neophodan je nadzor renalne funkcije prije, za vrijeme i nakon terapije.
- Doziranje strogo sukladno klirensu kreatinina (ili koncentraciji seruma kreatinina). Kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega doziranje je potrebno prilagoditi sukladno renalnoj funkciji (vidjeti dio 4.2.).
- Kod bolesnika s oštećenom renalnom funkcijom, koji dodatno primaju gentamicin lokalno (inhalacija, intratrahealno, ukapavanjem), količina gentamicina koja se apsorbira nakon lokalne primjene također se mora uzeti u obzir kod prilagodbe doziranja radi sistemskog liječenja.
- Nadzor koncentracija seruma gentamicina za vrijeme terapije u svrhu izbjegavanja vršnih razina većih od 10 µg/ml -12 µg/ml (prag toksičnosti za sustav pužnice i vestibuluma) primjenjivanjem konvencionalnog doziranja više puta dnevno ili izbjegavanja najnižih razina koje prelaze 2 µg/ml (vidjeti dio 4.2.).
- Kod bolesnika s već postojećim oštećenjem unutarnjeg uha (oštećenje sluha ili oštećenje ravnoteže) ili kod dugotrajne terapije potrebno je dodatno praćenje funkcije ravnoteže i sluha.
- Potrebno je izbjegavati produženu terapiju. Ako je moguće terapija bi trebala trajati najviše 7-10 dana (vidjeti dio 4.2.).
- Terapija aminoglikozidima trebala bi se izbjegavati ako joj neposredno prethodi ranija terapija aminoglikozidima; ako je moguće između terapija trebao bi biti razmak od 7 - 14 dana.
- Ako je moguće izbjegavati istovremenu terapiju s drugim potencijalno ototoksičnim i

nefrotoksičnim tvarima. Ako to nije moguće, indicirano je posebice pomno praćenje renalne funkcije (vidjeti dio 4.5.).

- Osigurati adekvatnu hidraciju i proizvodnju urina.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod približno 10% bolesnika liječenih gentamicinom primijećeno je oštećenje funkcije bubrega poput smanjenja glomerularne filtracije koje je obično reverzibilno. Najvažniji čimbenici rizika su visoka ukupna doza, dugotrajna terapija, povišene razine u serumu (visoka najniža razina); osim ovih, drugi mogući čimbenici rizika su dob, hipovolemija i šok. Klinički znakovi oštećenja bubrega su: proteinurija, cilindurija, hematurija, oligurija, povišena koncentracija kreatinina i ureje u serumu. U izoliranim slučajevima moguće je akutno zatajivanje bubrega (vidjeti također dio 4.8.).

Neuromuskularni poremećaji

Budući da gentamicin može izazvati neuromuskularnu blokadu, poseban oprez potreban je kod liječenja bolesnika s već postojećim neuromuskularnim oboljenjima (npr. Parkinsonova bolest). Obavezno je izrazito pažljivo praćenje. (Vidjeti također dio 4.8.).

Neuromuskularna blokada i respiratorna paraliza poznate su kod primjene aminoglikozida u bolesnika koji su za vrijeme anestezije primili mišićne relaksanse tipa kurare. I ove je bolesnike potrebno vrlo pažljivo pratiti. (Vidjeti također dio 4.8.).

Učinak na vestibulokohlearni živac

Moguće je oštećenje vestibulokohlearnog živca (osmog kranijalnog živca), pri čemu mogu biti zahvaćeni ravnoteža i sluh. Vestibularno oštećenje najčešća je ototoksična reakcija. Gubitak sluha u početku se očituje oslabljenim sluhom kod visokih frekvencija te je obično nepovratan. Važni su čimbenici rizika već postojeće oštećenje funkcije bubrega ili ranije oštećenje osmog kranijalnog živca; rizik dodatno raste proporcionalno razini ukupne i dnevne doze ili pri kombinaciji s potencijalno ototoksičnim tvarima. Simptomi ototoksičnih učinaka su: nesvjestica, zvonjava/zujanje u ušima (tinitus), vrtoglavica i rjeđe gubitak sluha.

Kod primjene gentamicina može biti zahvaćen vestibularni aparat ako se prekorače najniže razine od 2 µg/ml. Posljedice je obično moguće ukloniti ako se brzo primijete i doza prilagodi (vidjeti također dio 4.8.).

Ototoksičnost

Postoji povećani rizik od ototoksičnosti u bolesnika s mutacijama mitohondrijske DNA (osobito u slučaju supstitucije nukleotida 1555 A u G u genu za 12S rRNA), čak i ako su razine aminoglikozida u serumu unutar preporučenog raspona tijekom liječenja. U takvih bolesnika potrebno je razmotriti druge mogućnosti liječenja.

U bolesnika koji u obiteljskoj anamnezi s majčine strane imaju relevantne mutacije ili gubitak sluha izazvan aminoglikozidom, potrebno je razmotriti druge mogućnosti liječenja ili genetsko testiranje prije primjene.

Superinfekcije

Liječenje gentamicinom može uzrokovati pojačan rast mikroorganizama rezistentnih na lijekove. Ako do toga dođe, potrebno je započeti odgovarajuće liječenje.

Proljev povezan s antibioticima, pseudomembranozni kolitis

Kod primjene gentamicina zajedno s drugim antibioticima opaženi su slučajevi dijareje i pseudomembranoznog kolitisa. Spomenute dijagnoze potrebno je uzeti u obzir u svakog bolesnika kod kojeg se javi dijareja za vrijeme ili odmah nakon liječenja. Liječenje gentamicinom je potrebno prekinuti ako se javi teška i/ili krvava dijareja za vrijeme liječenja te je potrebno primijeniti odgovarajuće liječenje. Ne smiju se davati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku (vidjeti dio 4.8.).

Trudnoća i dojenje

Gentamicin se u trudnoći i za vrijeme dojenja smije primjenjivati tek nakon detaljne procjene

prednosti i rizika (vidjeti dio 4.6.).

Jednokratna dnevna doza kod starijih bolesnika

Iskustva s jednokratnim dnevnim dozama kod starijih bolesnika su ograničena. Jednokratna dnevna doza gentamicina možda nije primjerena te iz tog razloga treba pomno pratiti tu skupinu bolesnika.

Praćenje

Kako bi se izbjegle nuspojave, preporučuje se neprekidno praćenje (prije, tijekom i nakon liječenja) funkcije bubrega (serumski kreatinin, klirens kreatinina), kontrola funkcije vestibuluma i pužnice, kao i jetrenih i laboratorijskih parametara.

Križna alergenost/rezistencija

Postoji mogućnost nastanka križne rezistencije i preosjetljivosti na aminoglikozide.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 283 mg/425 mg natrija po boci otopine za infuziju od 80 ml/120 ml, što odgovara 14,2%/21,3% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Mišićni relaksansi i eter

Neuromuskularne blokade uzrokovane aminoglikozidima pojačane su pod utjecajem etera i mišićnih relaksansa.

Ako se gentamicin primjenjuje za vrijeme ili neposredno nakon operacije neuromuskularna blokada može biti pojačana i produžena ako se koriste nedepolarizirajući mišićni relaksansi. Navedene interakcije mogu uzrokovati neuromuskularnu blokadu i respiratornu paralizu. Zbog povećanog rizika takvi bolesnici trebaju biti pod pojačanim nadzorom.

Injekcije kalcij klorida mogu poništiti neuromuskularnu blokadu izazvanu aminoglikozidima.

Anestezija metoksifluranom

Aminoglikozidi mogu povećati oštećenja bubrega uzrokovana metoksifluranom. Kod istovremenog korištenja postoji mogućnost izrazito teške nefropatije. Prije kirurškog zahvata anesteziolog treba biti obaviješten o terapiji aminoglikozidima.

Potencijalno nefrotoksični ili ototoksični lijekovi

Zbog povećanog rizika od neželjenih učinaka potreban je strogi nadzor bolesnika koji istovremeno ili u nastavku primaju terapiju potencijalno nefrotoksičnim ili ototoksičnim lijekovima kao što su npr. amfotericin B, kolistin, ciklosporin, cisplatin, vancomicin, streptomycin, viomicin, drugi aminoglikozidi, neki cefalosporini, diuretici Henleove petlje poput etakrinske kiseline i furosemida. U slučaju da lijekovi sadrže cisplatin, treba voditi računa o tome da nefrotoksičnost gentamicina može biti povećana čak 3 do 4 tjedna nakon primjene tih lijekova.

Ostali antibiotici

Redukcija poluvijeka gentamicina u serumu zabilježena je kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije koji su istovremeno primali terapiju karbencilina i gentamicina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni gentamicina u trudnica.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Gentamicin prolazi kroz placentu. Zbog potencijalnog rizika od oštećenja unutarnjeg uha i oštećenja bubrega kod fetusa, gentamicin se ne bi smio koristiti u trudnoći osim u slučaju indikacija koje ugrožavaju život, te ako ne postoji ni jedna druga mogućnost liječenja.

U slučaju izloženosti gentamicinu za vrijeme trudnoće preporuča se pregled slušne i bubrežne funkcije kod novorođenčadi.

Dojenje

Gentamicin se izlučuje u majčino mlijeko te je otkrivena njegova niska koncentracija u serumu dojene djece. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje gentamicinom. Dijareja i gljivične infekcije membrana sluznice mogu se javiti kod dojene djece, stoga će možda biti potrebo prekinuti dojenje. Potrebno je voditi računa o mogućnosti senzibilizacije.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena nikakva istraživanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U slučaju ambulantne terapije, preporuča se oprez kod vožnje i rada sa strojevima obzirom na mogućnost nuspojava poput omamljenosti i vrtoglavice.

4.8. Nuspojave

U određenim okolnostima gentamicin pokazuje ototoksične i nefrotoksične učinke. Oštećenje bubrežnih funkcija često se javlja kod bolesnika koji primaju terapiju gentamicina. Stanje je obično reverzibilno nakon prestanka uzimanja lijeka. U većini slučajeva nefrotoksičnost je povezana sa suviše visokom dozom ili produženom terapijom, već postojećim bubrežnim abnormalnostima ili s lijekovima za koje je dokazano da su nefrotoksični.

U nastavku su navedene sve moguće nuspojave koje bi mogle biti vezane uz liječenje, i to prema utjecaju na organe tjelesnog sustava i apsolutnoj učestalosti.

Klasifikacija organskih sustava	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)	Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije					superinfekcija (uzrokovana bakterijama rezistentnima na gentamicin), pseudomembranozni kolitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava		diskrazija		trombocitopenija, retikulocitopenija, leukopenija, eozinofilija, granulocitopenija, anemija	
Poremećaji imunološkog sustava					anafilaktička reakcija (uključujući anafilaktički šok) i preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane			hipokalijemija, hipokalcijemija, hipomagnezijemija, pseudo-Barterov sindrom u bolesnika liječenih	hipofosfatemija	

			visokim dozama tijekom dugog razdoblja (više od 4 tjedna), gubitak apetita		
Psijhijatrijski poremećaji				zbunjenost, halucinacije, mentalna depresija	
Poremećaji živčanog sustava			polineuropatije, periferne parestezije	encefalopatija, konvulzije, neuromuskularna blokada, nesvjestica, poremećaj ravnoteže, glavobolja (vidjeti također dio 4.4)	
Poremećaji oka				poremećaji vida	
Poremećaji uha i labirinta				vestibularno oštećenje, gubitak sluha, Ménièreova bolest, tinitus, vrtoglavica (vidjeti također dio 4.4)	Nepovratni gubitak sluha, gluhoća
Krvožilni poremećaji				hipotenzija, hipertenzija	
Poremećaji probavnog sustava			povraćanje, mučnina, pojačana salivacija, stomatitis		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		alergijski kožni ekcemi	crvenilo kože	Erythema multiforme ¹ , alopecija	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			bol u mišićima (mialgija)	amiostazija	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	oštećenje funkcije bubrega (vidjeti također dio 4.4)			akutno zatajenje bubrega, hiperfosfaturija, aminoacidurija, sindrom nalik Fanconijevu sindromu u bolesnika koji su dugotrajno liječeni visokim dozama lijeka (vidjeti također dio 4.4)	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			povišena tjelesna temperatura	bol na mjestu injekcije	
Pretrage			povišena aspartat aminotransferaza (AST), povišena alanin		

			aminotransferaza (ALT), povišena alkalna fosfataza (ALP), povećana ureja u krvi (sve reverzibilno), gubitak tjelesne težine		
--	--	--	---	--	--

¹Mogu se javiti kao reakcije preosjetljivosti.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Gentamicin ima usku terapijsku širinu. U slučaju akumulacije (npr. kao posljedica oštećene bubrežne funkcije) moguća su bubrežna oštećenja i oštećenja vestibularnog i kohlearnog živca.

Liječenje u slučaju predoziranja

Prekinuti terapiju. Ne postoji specifičan protulijek. Gentamicin se može ukloniti iz krvi putem hemodijalize (eliminacija je sporija i više diskontinuirana kod peritonealne dijalize).

Liječenje neuromuskularne blokade

U slučaju neuromuskularne blokade (obično uzrokovana interakcijom, vidjeti dio 4.5.) preporuča se primjena kalcijevog klorida te umjetnog disanja prema potrebi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, ostali aminoglikozidi, ATK oznaka: J01GB03

Gentamicin je aminoglikozidni antibiotik dobiven iz *Micromonospora purpurea*. Predstavlja mješavinu strukturno vrlo sličnih homologa gentamicina C1, C1a i C2. Gentamicin homolog C2 se klasificira kao komponenta s najvišom toksičnosti. Antibakterijska aktivnost gentamicin sulfata se određuje i na temelju jedinica i na temelju mase (težine). Vrijede sljedeći omjeri:

1 mg je ekvivalentan 628 I.J. ili 1 I.J. je ekvivalentna 0.00159 mg gentamicin sulfata.

Svjetska zdravstvena organizacija navodi specifičnu aktivnost od 614 I.J./mg gentamicin sulfata kao internacionalni standard tvari.

Mehanizam djelovanja

Gentamicin je baktericidno učinkovit kako u proliferaciji, tako i u fazi mirovanja bakterija. Stvara vezu s proteinima 30S podjedinica bakterijskih ribosoma, koji uzrokuje "pogrešno očitavanje" mRNK.

PK/PD veza

Aminoglikozidi pokazuju antibakterijski učinak ovisno o koncentraciji.

Gentamicin i drugi aminoglikozidi pokazuju jasan post-antibiotski učinak *in vitro* i *in vivo* kod većine eksperimentalnih modela infekcije. Pod uvjetom da je primijenjena dovoljno visoka doza za liječenje su

učinkoviti u suzbijanju infekcija uzrokovanih mnogim osjetljivim mikroorganizmima, čak i ako je koncentracija u plazmi i tkivima ispod MIC u jednom periodu intervala doziranja. Post-antibiotski učinak dozvoljava da se interval doziranja produži bez gubitka učinkovitosti za većinu gram - negativnih bacila.

Mehanizam rezistentnosti

Rezistentnost može biti posljedica izostanka permeacije, niske sklonosti bakterijskih ribosoma ili neaktivacije gentamicina od strane mikrobskih enzima. Nastanak rezistentnosti za vrijeme terapije je neuobičajen.

Prijelomne točke

Prema EUCAST-u za gentamicine vrijede sljedeće granične vrijednosti:

Patogen	Osjetljiv	Rezistentan
Enterobacteriaceae	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Granične vrijednosti koje nisu povezane s vrstom	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

Prevladavanje stečene rezistentnosti može varirati ovisno o geografskom položaju te s vremenom i za odabranu vrstu. Lokalne informacije o rezistentnosti su poželjne, pogotovo kod liječenja teških infekcija. Prema potrebi zatražiti savjet stručnjaka kada je lokalno prevladavanje rezistentnosti takvo da je korisnost agensa kod barem nekih tipova infekcija upitna. Posebice u takvim uvjetima potrebno je skupiti uzorke kako bi se identificirali uzročni mikroorganizmi i izmjerila njihova osjetljivost na gentamicin.

Uobičajene osjetljive vrste (prema EUCAST-u)
Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)
Aerobni gram-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 subsp. enterica</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>

Vrste za koje stečena rezistencija može predstavljati problem
Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Staphylococcus aureus (MRSA)</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
Aerobni gram-negativni mikroorganizmi
<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Inherentno rezistentni organizmi
Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
Aerobni gram-negativni mikroorganizmi
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Clostridium difficile</i>
Ostali
Atipični patogeni
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

Skraćenice:

MSSA = Meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus*,

MRSA = Meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*

Infekcije uzrokovane streptokokima ili enterokokima:

Aminoglikozidi su primjereni kombinacijski partneri za druge antibiotike u liječenju gram-pozitivnih koka. Kod nekih indikacija (septikemija, endokarditis) opisani su sinergijski učinci s beta-laktamima. Sinergija se ukida kada streptokoki ili enterokoki pokazuju visoku razinu stečene rezistentnosti na gentamicin.

Ostale napomene:

Sinergijski učinci opisani su kod primjene acilamino penicilina (npr. piperacilin) na *Pseudomonas aeruginosa* i kod primjene cefalosporina na *Klebsiella pneumoniae*.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Poput svih aminoglikozidnih antibiotika, gentamicin se gotovo ne apsorbira putem zdrave intestinalne

sluznice nakon oralne primjene. Stoga je terapijska aplikacija parenteralna.

Više vršne razine i niže najniže razine javljaju se kada se ukupna dnevna doza daje putem jedne dnevne infuzije. Kada se gentamicin primjenjuje putem intravenske kratke infuzije u trajanju od 30 minuta u dozi od 4 mg/kg tjelesne težine na dan u tri odvojene doze, vršna koncentracija i najniža koncentracija gentamicina izmjerene kod odraslih bolesnika iznosile su 4.7 µg/ml, odnosno 1.0 µg/ml. Kod primjene jednake dnevne doze koja se primjenjuje jednom dnevno izmjerene su vršna koncentracija i najniža koncentracija od 9.5 µg/ml i 0.4 µg/ml.

Terapijske koncentracije u serumu načelno iznose između 2 µg/ml i 8 µg/ml. Terapijske vršne koncentracije u serumu iznose 5 µg/ml -10 µg/ml kod doziranja nekoliko puta na dan i 20 µg/ml -30 µg/ml kod jednokratne dnevne doze. Maksimalne koncentracije u serumu od 10 µg/ml -12 µg/ml ne bi se smjele prekoračiti ako se primjenjuju na konvencionalan način od nekoliko doza tokom dana. U slučaju primjene lijeka na konvencionalan način, u nekoliko doza na dan, koncentracija u serumu trebala bi pasti ispod 2 µg/ml prije primjene iduće doze.

Distribucija

Volumen distribucije gentamicina otprilike je jednak volumenu izvanstanične tekućine. Kod novorođenčadi volumen raspodjele čini 70-75% tjelesne težine u usporedbi s 50-55% u odraslih. Izvanstanični odjeljak vode kod novorođenčadi je također veći (40% tjelesne težine u usporedbi s 25% tjelesne težine u odraslih). Stoga to utječe na volumen distribucije gentamicina po kg tjelesne težine i on se smanjuje s porastom dobi od 0,5 do 0,7 l/kg za nedonošče do 0,25 l/kg za adolescenta. Veći volumen distribucije po kg tjelesne težine znači da je za odgovarajuću vršnu koncentraciju lijeka u krvi potrebna primjena više doze po kg tjelesne težine.

Distribucija gentamicina do pojedinačnih organa rezultira različitim koncentracijama u tkivu; čini se da su najviše koncentracije u bubrežnom tkivu. Manje koncentracije nalaze se u jetri i žučnoj vrećici, plućima i slezeni.

Gentamicin prolazi kroz placentu; koncentracije kod fetusa mogu iznositi 30% od koncentracije u plazmi majke. Gentamicin se u malim količinama izlučuje u mlijeko (ovdje pronalazimo 1/3 koncentracije koja se nalazi u plazmi majke).

Nakon nekoliko injekcija gentamicina približno 50% koncentracije postignute u plazmi može se izmjeriti u sinovijalnoj, pleuralnoj, perikardijalnoj i peritonealnoj tekućini. Penetracija gentamicina u cerebrospinalnu tekućinu slaba je kod moždane opne koja nije upaljena. Kod upaljene moždane opne koncentracije dosežu do 30% koncentracije izmjerene u plazmi.

Vežanje za proteine: manje od 10%.

Biotransformacija

Gentamicin se ne metabolizira u organizmu ali se izlučuje nepromijenjen u mikrobiološki aktivnom obliku.

Eliminacija

Gentamicin se izlučuje nepromijenjeno u mikrobiološki aktivnom obliku i to prvenstveno putem bubrega glomerularnom filtracijom. Dominantni poluvijek eliminacije kod bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom iznosi od 2 - 3 sata.

Eliminacija gentamicina sporija je u starijih nego u mlađih odraslih bolesnika.

U djece je poluvijek gentamicina kraći i stopa klirensa viša u usporedbi s odraslim bolesnicima.

Poluvijek u serumu novorođenčadi u dobi do 3 tjedna produljen je za otprilike 1/3, a brzina eliminacije smanjena zbog nezrele funkcije bubrega. Prosječni poluvijek eliminacije iznosi približno 8 sati u novorođenčadi gestacijske dobi od 26 do 34 tjedna u usporedbi s otprilike 6,7 sati u novorođenčadi

gestacijske dobi od 35 do 37 tjedana. Sukladno tome, vrijednosti klirensa povećavaju se od približno 0,05 l/sat u novorođenčadi gestacijske dobi od 27 tjedana do 0,2 l/sat u novorođenčadi gestacijske dobi od 40 tjedana.

Akumulacija gentamicina odvija se u tubularnim stanicama renalnog korteksa. Terminalni poluvijek od 100-150 sati posljedica je otpuštanja gentamicina iz tog dubokog pretinca.

Eliminacija se vrši neovisno o dozi. Veliki višak od 90% tvari se eliminira putem bubrega. Tek oko 2% primijenjene doze se izlučuje ekstrarenalno putem normalne bubrežne funkcije. Totalni klirens iznosi približno $0,73 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$.

Kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom poluvijek eliminacije je produžen ovisno o stupnju oštećenja bubrežne funkcije. Pridržavanjem standardnog programa liječenja dolazi do akumulacije lijeka.

Gentamicin se može ukloniti dijalizom.

Za vrijeme ekstrakorporalne hemodijalize iz seruma se uklanja od 50% do 80% gentamicina, ovisno o trajanju dijalize.

Peritonealna dijaliza je također moguća; ovdje poluvjekovi eliminacije iznose između 12,5 i 28,5 sati te se 25% doze uklanja u roku od 48 do 72 sata (vidjeti dio 4.2).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kronična toksičnost

Istraživanja o kroničnoj toksičnosti (i.m. aplikacija) provedena na raznim životinjskim vrstama, pokazuju nefrotoksične i ototoksične učinke kod visokih doza.

Mutageni i kancerogeni potencijal

Gentamicin nije imao mutageni učinak u *in vitro* i *in vivo* testovima. Ne postoje dugoročna istraživanja na životinjama vezana uz kancerogeni potencijal gentamicina.

Reproduktivna toksičnost

Za razred aminoglikozidnih antibiotika uočen je potencijalni rizik od oštećenja unutarnjeg uha i bubrega kod fetusa. Dokumentirane su renalne abnormalnosti kod fetusa štakora i zamoraca nakon terapije gentamicinom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

dinatrijev edetat
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima. Aminoglikozidi se nikako ne smiju miješati u otopini za infuziju koja sadrži beta-laktamske antibiotike (npr. penicilini, cefalosporini), eritromicin ili lipifisan obzirom da to može uzrokovati fizikalno-kemijsku deaktivaciju. Jednako vrijedi i za kombinaciju gentamicina s diazepamom, furosemidom, flekainidom ili heparinom.

Sljedeće aktivne tvari ili otopine za rastvaranje/razrjeđivanje ne smiju se primjenjivati istovremeno: Gentamicin nije kompatibilan s amfotericinom B, cefalotinom, nitrofurantoinom, sulfadiazinom i teraciklinima.

Dodavanjem gentamicina u otopine koje sadrže bikarbonat može nastati otpuštanje ugljičnog dioksida.

6.3. Rok valjanosti

Neotvoreno
3 godine

Nakon prvog otvaranja

S mikrobiološkog stajališta proizvod se mora odmah upotrijebiti.
Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti prije uporabe su odgovornost korisnika i u normalnoj situaciji ne bi trebali biti dulji od 24 sata na 2°C do 8°C.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Ecoflac Plus bočice od polietilena niske gustoće s Twin cap zatvaračem, zapremine 80 ml ili 120 ml.

20 x 80 ml/kutija
20 x 120 ml/kutija

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml otopina za infuziju je gotov lijek te se ne treba razrjeđivati prije upotrebe.

Otopina se treba primjenjivati uz upotrebu sterilnih sistema koristeći aseptičku tehniku. Sisteme je potrebno prethodno isprati s otopinom kako bi se spriječio ulazak zraka u sustav.

Namijenjeno isključivo za jednokratnu uporabu. Nemojte ponovno spajati djelomično upotrijebljene spremnike.

Neiskorištena otopina se treba ukloniti sukladno propisima.

Prije upotrebe potrebno je vizualno provjeriti nalaze li se u otopini čestice, te je li otopina promijenila boju. Otopina se smije koristiti samo ako je bistra i ne sadrži čestice.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

B. Braun Adria d.o.o.
Hondlova 2/9
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-082499820

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. rujna 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. svibnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

19. srpnja 2024.