

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gentamicin Noridem, 20 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji
Gentamicin Noridem, 40 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji
Gentamicin Noridem, 80 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mL roztworu zawiera 20 mg gentamycyny (w postaci gentamycyny siarczanu).
Każda ampułka z 2 mL roztworu zawiera 40 mg gentamycyny.

Każdy mL roztworu zawiera 40 mg gentamycyny (w postaci gentamycyny siarczanu).
Każda ampułka z 2 mL roztworu zawiera 80 mg gentamycyny.

Każdy mL roztworu zawiera 80 mg gentamycyny (w postaci gentamycyny siarczanu).
Każda ampułka z 2 mL roztworu zawiera 160 mg gentamycyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy mL roztworu zawiera 1,60 mg sodu pirosiarczynu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

Klarowny i bezbarwny roztwór.

pH 3,00–5,50

Osmolalność: 80–90 mOsm/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Gentamycyna jest antybiotykiem aminoglikozydowym o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego. Jest wskazana do stosowania u dorosłych i dzieci, w tym noworodków. Gentamycyna jest wskazana do stosowania w leczeniu ciężkich zakażeń wywołanych przez bakterie wrażliwe na gentamycynę.

Pod powyższymi warunkami gentamycynę można stosować w leczeniu:

- zakażeń dróg moczowych;
- bakteryjnego zapalenia wsierdza;
- zakażeń w obrębie jamy brzusznej;
- zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanego przez bakterie Gram-ujemne;
- zapalenia kości i szpiku oraz bakteryjnego zapalenia stawów;
- pacjentów z neutropenią i gorączką, w przypadku których podejrzewa się, że przyczyną jest zakażenie bakteryjne;
- szpitalnego zapalenia płuc (ang. hospital-acquired pneumonia, HAP) i zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną (ang. ventilator-associated pneumonia, VAP);
- listeriozy;

- ciężkich zakażeń u noworodków.

Leczenie pacjentów z bakteriami, która występuje w związku z którymkolwiek z wymienionych powyżej zakażeń, lub podejrzewa się, że występuje w związku z którymkolwiek z wymienionych powyżej zakażeń.

Uwaga:

Leczenie skojarzone jest wskazane głównie z antybiotykiem beta-laktamowym lub z antybiotykiem wykazującym skuteczność wobec bakterii beztlenowych w przypadku zagrażających życiu zakażeń nieznanym patogenem, w przypadku zakażeń mieszanych bakteriami beztlenowymi i (lub) tlenowymi, w przypadku bakteryjnego zapalenia wsierdza, w przypadku ogólnoustrojowych zakażeń bakteriami *Pseudomonas* oraz u pacjentów z neutropenią z gorączką, w przypadku których podejrzewa się, że występują w przebiegu zakażenia bakteryjnego.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka zależy od ciężkości obrazu klinicznego, warunków (szpitalnych bądź ambulatoryjnych), czynności nerek pacjenta oraz rodzaju zakażenia. Dostępnych jest kilka postaci farmaceutycznych gentamycyny, przy czym niektóre z nich są bardziej odpowiednie do podawania dożylnego w dużych dawkach. Dawka jest określana na podstawie masy ciała pacjenta.

Zalecaną dawkę dobową u młodzieży i dorosłych z prawidłową czynnością nerek należy podawać najlepiej w dawce pojedynczej lub w 2 dawkach podzielonych.

W przypadku niektórych specyficznych patogenów lub niektórych miejsc zakażeń możliwe jest stosowanie częściej niż dwa razy na dobę, zgodnie z zaleceniami zawartymi w krajowych i lokalnych wytycznych.

Nie zaleca się stosowania raz na dobę w przypadku zapalenia wsierdza, w zależności od patogenów, przez które zostało wywołane. Należy przestrzegać krajowych i lokalnych wytycznych dotyczących leczenia gentamycyną i monitorowania jej stężenia w surowicy u pacjentów z zapaleniem wsierdza.

Dawkę należy obliczać na podstawie wzorcowej masy ciała.

Zalecenia dotyczące dawkowania

Dawkowanie (dorośli i młodzież)

Zalecana dawka: 3–6 mg gentamycyny/kg na dobę

Kolejne dawki należy dostosowywać zgodnie ze stężeniem w surowicy (patrz „Rady dotyczące monitorowania”), stosując lokalne wytyczne i normogramy.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Gentamycyna jest wydalana głównie poprzez filtrację kłębuszkową. Dlatego też dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy odpowiednio dopasować.

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek również powinno mieć miejsce w oparciu o monitorowanie stężeń terapeutycznych leku. U pacjentów, u których stosuje się schemat dawkowania raz na dobę, z reguły zaleca się wydłużenie odstępu między dawkami. Początkowy odstęp między dawkami powinien wynosić co najmniej 24 godziny i być wydłużany zgodnie ze stopniem zaburzeń czynności nerek oraz wynikami monitorowania stężenia gentamycyny w surowicy. Dostępne są ograniczone dane w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min) dotyczące podawania dawki raz na dobę.

Dostosowanie dawki

Dostępne są normogramy do obliczania dawek lub odstępów między dawkami, które zależą od wieku pacjenta, masy ciała, czynności nerek i stężenia gentamycyny w osoczu. Należy przestrzegać lokalnych wytycznych, jeśli takowe są dostępne. Jeśli nie ma dostępnych normogramów ani lokalnych wytycznych, można stosować następujące zasady:

Istnieją dwa sposoby dostosowania dawki:

- A. Wydłużenie odstępu między dawkami dawkowania przy utrzymaniu takiej samej dawki (kolejne dawki identyczne z dawką początkową).
- B. Zmniejszenie dawki przy utrzymaniu takiego samego odstępu między dawkami (kolejne dawki mniejsze od dawki początkowej).

U pacjentów przyjmujących dawkę leku raz na dobę preferuje się wydłużenie przedziału dawkowania. U pacjentów przyjmujących dawkę leku kilka razy na dobę preferuje się zmniejszenie dawki.

Poniższa tabela zawiera wytyczne dotyczące zmniejszania dawki przy utrzymaniu takiego samego odstępu między dawkami (8-godzinny odstęp między dawkami):

Stężenie kreatyniny w surowicy (mg/100 mL)	Klirens kreatyniny (mL/min/1,73 m²)	Kolejne dawki (odsetek dawki początkowej)
poniżej 1,0	powyżej 100	100
1,1–1,3	71–100	80
1,4–1,6	56–70	65
1,7–1,9	46–55	55
2,0–2,2	41–45	50
2,3–2,5	36–40	40
2,6–3,0	31–35	35
3,1–3,5	26–30	30
3,6–4,0	21–25	25
4,1–5,1	16–20	20
5,2–6,6	11–15	15
6,7–8,0	poniżej 10	10

Należy pamiętać, że w trakcie leczenia czynność nerek może się zmieniać.

Klirens kreatyniny należy traktować jako parametr priorytetowy, w szczególności u pacjentów ze zmiennym stężeniem kreatyniny w osoczu, występującym w ciężkich zakażeniach (np. posocznicy).

Jeśli znane jest tylko stężenie kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny można oszacować za pomocą poniższych wzorów:

Mężczyźni:

$$\text{Clcr} = \frac{\text{Masa ciała w (kg)} \times (140 \text{ minus wiek})}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy (mg/100 mL)}}$$

lub

Mężczyźni:

$$\text{Clcr} = \frac{\text{Masa ciała w (kg)} \times (140 \text{ minus wiek})}{0,814 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy } (\mu\text{mol/L})}$$

Kobiety: 0,85 x powyższa wartość

Jeśli do oceny czynności nerek wykorzystywane są wartości stężenia kreatyniny w surowicy, wartości te należy oznaczyć kilka razy, ponieważ korelacja z wartościami klirensu kreatyniny istnieje tylko, gdy nasilenie zaburzenia czynności nerek pozostaje takie samo.

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka dobową u dzieci w wieku 1 roku i starszych z prawidłową czynnością nerek to 3-6 mg/kg masy ciała/dobę w dawce pojedynczej (zalecana) lub w dwóch dawkach podzielonych. Zalecana dawka dobową u dzieci po pierwszym miesiącu życia to 4,5-7,5 mg/kg masy ciała na dobę najlepiej w dawce pojedynczej lub też w dwóch dawkach podzielonych. Zalecana dawka dobową u noworodków to 4-7 mg/kg masy ciała na dobę. Ze względu na dłuższy okres półtrwania noworodkom podaje się zalecaną dawkę w dawce pojedynczej.

Szczególną uwagę należy zwrócić na przygotowanie (rozcieńczenie) i podawaną ilość produktu. Jakikolwiek błąd, nawet niewielki, może mieć duży wpływ na uzyskane stężenie w surowicy.

Pacjenci w podeszłym wieku

Istnieją dowody, że pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na toksyczne działanie aminoglikozydów, wtórne do wcześniejszych zaburzeń słuchu i(lub) narządu przedsionkowego lub granicznych zaburzeń czynności nerek. Dlatego też leczenie należy uważnie monitorować poprzez częste oznaczanie stężenia gentamycyny w surowicy, ocenę czynności nerek i objawów ototoksyczności. W przypadku zaburzeń czynności nerek zalecaną dawkę dobową należy zmniejszyć i dostosować do czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

W przypadku zaburzeń czynności wątroby gentamycyna może być przepisywana i nie ma konieczności dostosowywania dawki.

Dawkowanie u pacjentów hemodializowanych

Gentamycyna podlega dializie. Podczas hemodializy trwającej od 4 do 5 godzin lub od 8 do 12 godzin można spodziewać się zmniejszenia stężenia wynoszącego odpowiednio od 50 do 60% i od 70 do 80%. Po każdej sesji dializy pacjentowi należy podać pojedyncze dawki uzupełniające, zależne od aktualnego stężenia gentamycyny w surowicy. Zwykle zalecana dawka po dializie wynosi od 1 do 1,7 mg/kg masy ciała.

Ponieważ pacjenci hemodializowani są zwykle poddawani terapii przeciwzakrzepowej, nie wolno podawać im wstrzyknięć domięśniowych z powodu ryzyka powstania krwiaka.

Pacjenci otyli

Dawkę należy obliczać na podstawie wzorcowej masy ciała. W przypadkach znacznej otyłości należy uważnie monitorować stężenie gentamycyny w surowicy.

Rady dotyczące monitorowania

Zaleca się monitorowanie stężenia gentamycyny w surowicy u wszystkich pacjentów, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku, noworodków, pacjentów otyłych i pacjentów z zaburzeniami

czynności nerek, jak również u pacjentów z mukowiscydozą. Gentamycyny nie należy przepisywać, jeśli nie można monitorować jej stężenia w surowicy.

Nie ma powszechnie zaakceptowanych zaleceń dotyczących monitorowania stężeń terapeutycznych gentamycyny. Należy przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących monitorowania i dostosowywania dawki, jeśli są takowe dostępne. Zwykle zaleca się następujące postępowanie: Zaleca się monitorowanie przed podaniem dawki produktu leczniczego („stężenie minimalne”), aby upewnić się, że odstępy między dawkami są prawidłowe. Stężenie minimalne jest mierzone na końcu przedziału dawkowania i nie powinno przekraczać 1 mg/L w przypadku podawania raz na dobę lub 2 mg/L w przypadku podawania kilka razy na dobę. Nadmierne stężenia wskazują na konieczność wydłużenia odstępu między dawkami, a nie zmniejszenie dawki.

Zaleca się monitorowanie po podaniu dawki produktu leczniczego („stężenie maksymalne”), aby sprawdzić, czy dawka jest właściwa, lub aby upewnić się, że nie jest za duża i nie może wywołać toksyczności. Stężenie maksymalne należy mierzyć godzinę po dożylnym podaniu dawki w bolusie lub po domięśniowym podaniu dawki w bolusie, lub 30 minut po zakończeniu infuzji. Stężenie w osoczu <4 mg/L oznacza, że dawka może być niewłaściwa i że należy rozważyć zwiększenie dawki; stężenie w osoczu >10 mg/L oznacza zwiększone ryzyko toksyczności, w szczególności ototoksyczności, i że należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Jakąkolwiek zmianę dawki należy ponownie ocenić z uwzględnieniem stężeń przed podaniem dawki i po podaniu dawki w celu potwierdzenia poprawności nowej dawki i poprawności odstępu między dawkami.

Sposób podawania

Do wstrzykiwania domięśniowego, dożylnego lub do infuzji dożylny po rozcieńczeniu. Ten sam schemat dawkowania zaleca się w przypadku podawania domięśniowego i dożylnego. Należy rozważyć podanie domięśniowe, jeśli podanie drogą dożylną jest niemożliwe lub mniej odpowiednie dla pacjenta.

Jeśli jest to klinicznie wskazane gentamycynę można wstrzykiwać bezpośrednio do żyły w postaci nierozcieńczonej, wstrzyknięcie należy podawać powoli przez 2–3 minuty. Szybkie, bezpośrednie podanie dożylnie może prowadzić, początkowo, do potencjalnie neurotoksycznych stężeń i konieczne jest, aby przepisana dawkę podawać przez zalecany okres czasu.

Przepisaną dawkę można alternatywnie rozcieńczyć w maksymalnie 100 mL roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) lub roztworze glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/mL (5%) i roztwór podawać w infuzji przez nie dłużej niż 20 minut. Nie wolno podawać wstrzyknięcia/infuzji razem z innymi substancjami leczniczymi (patrz również punkt 6.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Podanie podskórne, z powodu braku skuteczności i rozwoju martwicy w miejscu wstrzyknięcia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

W przypadkach zaawansowanych zaburzeń czynności nerek lub istniejącej wcześniej głuchoty ucha wewnętrznego gentamycynę należy stosować wyłącznie we wskazaniach zagrożenia życia.

Gentamycyna ma właściwości wywołujące blokadę nerwowo-mięśniową, dlatego też konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów z istniejącymi wcześniej chorobami nerwowo-mięśniowymi (np. miastenią, chorobą Parkinsona). Dotyczy to także pacjentów otrzymujących jednocześnie leki zwiotczające mięśnie (np. wraz z okołoperacyjnym podaniem gentamycyny).

Innymi głównymi czynnikami, które mogą predysponować pacjentów do wystąpienia toksyczności, są cukrzyca, zaburzenia narządu przedsionkowego, zapalenie ucha środkowego, przebyte zapalenie ucha środkowego, stosowanie ototoksycznych produktów leczniczych w wywiadzie oraz genetycznie uwarunkowana duża podatność na występowanie ototoksyczności wywołanej stosowaniem aminoglikozydów.

Występuje zwiększone ryzyko ototoksyczności u pacjentów z mutacjami mitochondrialnego DNA (zwłaszcza z substytucją nukleotydu 1555 A na G w genie 12S rRNA), nawet jeśli stężenie aminoglikozydów w surowicy podczas leczenia mieści się w zalecanym zakresie. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie alternatywnych metod leczenia.

U pacjentów, u których w wywiadzie ze strony matki stwierdzono istotne mutacje lub głuchotę wywołaną przez aminoglikozydy, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych metod leczenia lub wykonanie badań genetycznych przed podaniem.

Uszkodzenie nerek i nerwu przedsionkowo-ślimakowego

Zaburzenia czynności nerek

Klinicznymi objawami uszkodzenia nerek są: białkomocz, obecność wałeczków w moczu, krwimocz, skąpomocz, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi i moczu. W odosobnionych przypadkach może wystąpić ostra niewydolność nerek (patrz punkt 4.8).

Działanie na nerw przedsionkowo-ślimakowy

Możliwe jest uszkodzenie nerwów przedsionkowo-ślimakowych (VIII nerw czaszkowy), w przypadku którego występują zaburzenia równowagi i słuchu. Uszkodzenie narządu przedsionkowego jest najczęstszą reakcją ototoksyczną. Utrata słuchu początkowo objawia się jako obniżenie ostrości słuchu dla dźwięków o wysokiej częstotliwości i zwykle jest nieodwracalna.

Objawami ototoksyczności są: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, dzwonienie/świszczenie (szumy uszne), zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia równowagi oraz, rzadziej, utrata słuchu (patrz punkt 4.8). U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych okresowej hemodializie lub przewlekłej dializie otrzewnowej działanie toksyczne dotyczy głównie narządu słuchu, ponieważ nerki nie spełniają już swojej funkcji.

Dzieci i młodzież

Na podstawie dostępnych danych działanie toksyczne na nerki i narząd słuchu u noworodków i dzieci występuje rzadko.

Czynniki ryzyka

Ryzyko wystąpienia działania toksycznego na nerki i narząd słuchu zwiększa się wraz z okresem leczenia dłuższym niż 5–7 dni, nawet u zdrowych pacjentów; ryzyko to jest większe u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Niemniej wczesna toksyczność może wystąpić nawet po podaniu pierwszych dawek.

Działanie toksyczne na nerki jest niezależne od osiągniętego maksymalnego stężenia w osoczu (C_{\max}). W odniesieniu do działania toksycznego na narząd słuchu i narząd przedsionkowy nie ma żadnych dowodów na korelację z osiągniętym maksymalnym stężeniem w osoczu, nawet jeśli w ramach leczenia podawano pojedynczą dawkę dobową.

Głównymi czynnikami ryzyka nefrotoksyczności (i u niektórych pacjentów ototoksyczności) są:
- najczęstsze sytuacje kliniczne sprzyjające hipoperfuzji nerek i z towarzyszącym zmniejszeniem eliminacji aminoglikozydów;

- wiek >75 lat (zmiany fizjologiczne w zakresie czynności nerek rozpoczynające się od 60. roku życia);
- odwodnienie, często związane z wiekiem;
- leczenie skojarzone z niektórymi produktami leczniczymi, w szczególności z diuretykami pętlowymi (patrz punkt 4.5),
- niewydolność lewokomorowa, hipowolemia, stan wstrząsu;
- hipoalbuminemia;

- o stopień marskości wątroby B i C w skali Childa-Pugha;

- sytuacje kliniczne, które zwiększają ryzyko uszkodzenia nerek

- o istniejąca wcześniej lub współistniejąca nefropatia;
- o skojarzenie z niektórymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.5).

Biegunka związana ze stosowaniem antybiotyków i rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy

W przypadku skojarzenia gentamycyny z innymi antybiotykami obserwowano biegunkę oraz rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy. Takie rozpoznanie należy uwzględnić u każdego pacjenta, u którego w trakcie leczenia lub bezpośrednio po leczeniu wystąpi biegunka. Należy przerwać leczenie gentamycyną jeśli podczas leczenia u pacjenta wystąpi ciężka biegunka i (lub) krwawa biegunka i rozpocząć odpowiednie leczenie. Nie wolno podawać produktów leczniczych, które hamują perystaltykę jelit (patrz punkt 4.8).

Leczenie gentamycyną może spowodować nadmierny wzrost mikroorganizmów lekoopornych. W takim przypadku należy rozpocząć odpowiednie leczenie.

Środki ostrożności

Aby uniknąć wystąpienia działań niepożądanych, zaleca się ciągle monitorowanie czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny przed, w trakcie podawania produktu leczniczego i po podaniu) oraz kontrolowanie czynności narządu przedśionkowego i ślimakowego, jak również parametrów wątrobowych i wyników badań laboratoryjnych.

- o Monitorowanie stężenia gentamycyny w surowicy (patrz punkt 4.2).
- o Jeśli to możliwe, należy skrócić długość trwania leczenia do 10–14 dni.
- o Należy unikać rozpoczynania nowego cyklu leczenia aminoglikozydami bezpośrednio po wcześniejszym cyklu leczenia aminoglikozydami: jeśli to możliwe, należy przerwać leczenie na 7–14 dni.
- o Jeśli to możliwe, nie należy podawać jednocześnie innych substancji potencjalnie ototoksycznych i nefrotoksycznych. Jeśli nie da się tego uniknąć, wskazane jest szczególnie uważne monitorowanie czynności nerek.
- o Należy zapewnić odpowiednie nawodnienie i produkcję moczu.

Pojedyncza dawka dobową

Dane dotyczące pojedynczej dawki dobowej wskazują na to, że ta metoda przepisywania dawki:

- o optymalizuje parametry farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (patrz punkt 5.1),
- o promuje dyfuzję w tkankach,
- o ma skuteczność kliniczną co najmniej identyczną do skuteczności klinicznej uzyskanej po podaniu dawki podzielonej na kilka zastrzyków na dobę,
- o jest odpowiedzialna za działanie toksyczne na nerki i narząd słuchowy, porównywalne lub słabsze niż działanie toksyczne obserwowane przy innych sposobach podawania,
- o zmniejsza ryzyko powstania opornych zmutowanych szczepów.

Ten produkt leczniczy zawiera:

- o Pirosiarczyn sodu, który rzadko może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.
- o Sód: Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy unikać jednoczesnego podawania gentamycyny i innego potencjalnie ototoksycznego lub nefrotoksycznego produktu leczniczego. Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy zintensyfikować monitorowanie czynności narządu słuchu i (lub) nerek.

Przeciwwskazane skojarzenia: Jednoczesne podawanie innych aminoglikozydów jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka nefrotoksyczności i ototoksyczności.

Niezalecane skojarzenia

+ Polimyksyna B: Addytywne działanie nefrotoksyczne. Jeśli nie da się uniknąć skojarzenia tych leków uzasadnienie bakteriologiczne powinno być pozbawione wszelkich wątpliwości i konieczny jest ścisły nadzór.

+ Toksyna botulinowa: Ryzyko nasilenia działania toksyny botulinowej w przypadku stosowania z aminoglikozydami (ekstrapolowano na podstawie działania obserwowanego w przypadku zatrucia toksyną botulinową). Należy zastosować inny antybiotyk.

Skojarzenia wymagające zachowania środków ostrożności dotyczących stosowania

+ Cefalotyna: Ustalono, że cefalotyna nasila nefrotoksyczność aminoglikozydów.
Monitorowanie czynności nerek.

+ Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie: Nasilenie działania niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie w przypadku pozajelitowego i (lub) dootrzewnowego podawania antybiotyku przed, w trakcie lub po podaniu leku blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.
Należy monitorować stopień zwiotczenia mięśni pod koniec znieczulenia.

+ Diuretyki pętlowe: Zwiększone ryzyko nefrotoksyczności i ototoksyczności wywołanych stosowaniem aminoglikozydów (zaburzenia czynności nerek związane z odwodnieniem wywołanym diuretykami).

Leczenie skojarzone jest możliwe razem z monitorowaniem stanu nawodnienia, czynności nerek i nerwu przedsionkowo-ślimakowego, stężenia aminoglikozydu w osoczu.

Skojarzenia leków wymagające zachowania środków ostrożności dotyczących stosowania

+ Inne aminoglikozydy podawane w leczeniu skojarzonym: Należy wziąć pod uwagę ryzyko kumulatywnej ototoksyczności.

+ Amfoterycyna B, podawana dożylnie: Zwiększone ryzyko nefrotoksyczności.

+ Cyklosporyna: Bardziej nasilone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy niż podczas stosowania samej cyklosporyny, ze zwiększonym ryzykiem działania nefrotoksycznego.

+ Związki organoplatyny: Addytywne działanie nefrotoksyczne i (lub) ototoksyczne, zwłaszcza w przypadku wcześniejszych zaburzeń czynności nerek. W przypadku produktów leczniczych zawierających cisplatynę należy pamiętać, że działanie nefrotoksyczne gentamycyny może nasilać się przez kolejne 3 do 4 tygodni po podaniu tych substancji.

+ Takrolimus: Bardziej nasilone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy niż podczas stosowania samego takrolimusu (efekt synergiczny działania nefrotoksycznego obydwu substancji).

+ Znieczulenie metoksyfluranem: Aminoglikozydy mogą nasilać działanie nefrotoksyczne metoksyfluranu. W przypadku jednoczesnego stosowania możliwe jest wystąpienie skrajnie ciężkich nefropatii.

+ Indometacyna: Może zwiększać stężenie gentamycyny w osoczu u noworodków.

+ Leki przeciwzakrzepowe: Jednoczesne stosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych może nasilać działanie prowadzące do hipotrombinemii.

+ Bisfosfoniany: Jednoczesne stosowanie z bisfosfonianami może zwiększać ryzyko hipokalcemii.

+ Jodowe środki kontrastowe, metotreksat, leki przeciwwirusowe (np. z grupy „-cyklowiru”, foscarnet), pentamidyna mogą zwiększać ryzyko nefrotoksyczności.

- + Leczenie skojarzone z antybiotykami z grupy glikopeptydów, takimi jak wankomycyna i teikoplanina, może zwiększać ryzyko uszkodzenia nerwu przedsionkowo-ślimakowego.
- + Antagonizm działania może wystąpić w przypadku podawania skojarzonego gentamycyny z neostygmą lub pyridostygminy.
- + Digoksyna: Wiadomo, że gentamycyna zwiększa stężenie digoksyny w surowicy.

Gentamycyna/inne antybiotyki

Leczenie skojarzone z niektórymi antybiotykami (np. beta-laktamowymi) może prowadzić do efektu synergicznego. Opisywano występowanie działania synergicznego podczas stosowania z penicylinami acyloaminowymi wobec *Pseudomonas aeruginosa*, podczas stosowania z ampicyliną na enterokoki oraz podczas stosowania z cefalosporynami na *Klebsiella pneumoniae*.

Szczególne problemy związane z brakiem równowagi INR

Odnotowano wiele przypadków zwiększonej aktywności antagonistów witaminy K u pacjentów otrzymujących antybiotyki. Czynnikiem ryzyka wydaje się być wyraźny kontekst zakaźny lub zapalny, wiek i ogólny stan pacjenta. W tych okolicznościach wydaje się, że trudno jest odróżnić, czy przyczyną braku równowagi INR jest sama choroba zakaźna czy jej leczenie. Jednak niektóre klasy antybiotyków są bardziej zaangażowane, w szczególności fluorochinolony, makrolidy, cykliny, kotrimoksazol i niektóre cefalosporyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania gentamycyny w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ gentamycyny na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Gentamycyna przenika przez barierę łożyskową i osiąga wykrywalne stężenie w tkankach płodu i w płynie owodniowym. Istnieje potencjalne ryzyko, że gentamycyna może prowadzić do uszkodzenia ucha wewnętrznego i nerek u płodu, dlatego też zalecana jest ocena czynności narządu słuchu u noworodka (emisje otoakustyczne).

Z tych powodów gentamycynę należy stosować w okresie ciąży zasadniczo tylko we wskazaniach zagrażających życiu oraz jeśli nie ma dostępnych bezpieczniejszych metod leczenia.

Karmienie piersią

Niewielkie ilości gentamycyny przenikają do mleka ludzkiego i stwierdzono niewielkie stężenia w surowicy dzieci karmionych piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie gentamycyny. U dzieci karmionych piersią może wystąpić biegunka i kolonizacja błony śluzowej grzybami drożdżopodobnymi. Należy uwzględnić możliwość rozwoju uczulenia.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu gentamycyny na płodność u ludzi. U zwierząt udokumentowano szkodliwy wpływ gentamycyny na płodność u samców (patrz punkt 5.3). Należy poinstruować mężczyzn, aby podczas leczenia nie spłodzili dziecka, oraz by stosowali skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz do 3 miesięcy po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia należy doradzić pacjentom płci męskiej, aby zasięgnęli porady na temat przechowywania nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ponieważ lek ten może powodować zaburzenia równowagi, osoby prowadzące pojazdy i obsługujące maszyny należy ostrzec przed tym potencjalnym ryzykiem.

4.8 Działania niepożądane

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, które uważa się za najprawdopodobniej związane z leczeniem, zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów narządowych i częstości. Częstość występowania określono następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$);

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					Nadkażenie (bakteriami odpornymi na gentamycynę), rzekomoboniaste zapalenie okrężnicy (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Dyskrazja		Trombocytopenia, retikulocytopenia, leukopenia, eozynofilia, granulocytopenia, niedokrwistość	
Zaburzenia układu immunologicznego					Reakcja anafilaktyczna (w tym wstrząs anafilaktyczny) i nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hipokaliemia, hipokalcemia, hipomagnezemia, zespół Barttera u pacjentów leczonych dużymi dawkami przez długi czas (ponad 4 tygodnie), utrata łaknienia, zmniejszenie masy ciała	Hipofosfatemia	

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia psychiczne				Stan splątania, omamy, depresja.	
Zaburzenia układu nerwowego			Polineuropatie, parestezje obwodowe	Encefalopatia, drgawki, blokada nerwowo-mięśniowa, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, zaburzenia równowagi, ból głowy (patrz punkt 4.4)	Letarg
Zaburzenia oka				Zaburzenia widzenia	
Zaburzenia ucha i błędnika				Uszkodzenie przedsionka, utrata słuchu, choroba Meniere'a, szumy uszne (patrz punkt 4.4)	Nieodwracalna utrata słuchu, głuchota
Zaburzenia naczyniowe				Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze	
Zaburzenia żołądka i jelit			Wymioty, nudności, zwiększone wydzielanie śliny, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (ALP)		

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
			(wszystkie odwracalne) Zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Skórna wysypka alergiczna	Zaczerwienienie skóry	Rumień wielopostaciowy, łysienie	Toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona ² , pokrzywka, plamica
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból mięśni (mialgia)	Trudności ze stanem	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek		Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (odwracalne)	Ostra niewydolność nerek, hiperfosfaturia, aminoacyduria, zespół Fanconiego u pacjentów otrzymujących przez dłuższy czas leczenie dużymi dawkami (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Podwyższona temperatura ciała	Ból w miejscu wstrzyknięcia	

¹ Zwykle w takich przypadkach mają wpływ inne antybiotyki.

² Mogą wystąpić jako reakcje nadwrażliwości.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Gentamycyna ma wąski przedział terapeutyczny. W przypadku kumulacji (np. w wyniku zaburzonej czynności nerek) może wystąpić uszkodzenie nerek i uszkodzenie nerwu przedstonkowo-ślimakowego. Uszkodzenie nerek jest skorelowane z minimalnymi stężeniami powyżej 4 mg/L.

Leczenie w przypadku przedawkowania:

Należy odstawić lek. Nie ma specyficznej odtrutki. W przypadku przedawkowania lub wystąpienia reakcji toksycznej stężenie gentamycyny w surowicy można zmniejszyć za pomocą dializy otrzewnowej lub hemodializy.

W przypadku wystąpienia blokady nerwowo-mięśniowej (zazwyczaj spowodowanej interakcjami, patrz szczególnie) wskazane jest podanie chlorku wapnia; w razie potrzeby należy zastosować sztuczną wentylację.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antybiotyki aminoglikozydowe przeciwbakteryjne; Inne aminoglikozydy
Kod ATC: J01GB03

Mechanizm działania

Mechanizm działania gentamycyny polega na zaburzeniu biosyntezy białka w rybosomach bakteryjnych poprzez interakcję z rRNA, a następnie na zahamowaniu translacji. Prowadzi to do działania bakteriobójczego. Gentamycyna ma właściwości bakteriobójcze i wykazuje silniejsze działanie przeciwbakteryjne niż streptomycyna, neomycyna lub kanamycyna.

Zasadniczo gentamycyna jest aktywna wobec wielu bakterii tlenowych Gram-ujemnych i niektórych bakterii tlenowych Gram-dodatnich. Gentamycyna nie wykazuje aktywności wobec grzybów, wirusów ani większości bakterii beztlenowych.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Skuteczność zależy w dużej mierze od stosunku między maksymalnym stężeniem w osoczu (C_{max}) i minimalnym stężeniem hamującym (MIC) wzrost danego drobnoustroju.

Mechanizm oporności

Oporność na gentamycynę może opierać się na następujących mechanizmach:

- Inaktywacja enzymatyczna: Enzymatyczne modyfikacje cząsteczek aminoglikozydów są najczęstszym mechanizmem oporności. Odpowiedzialne są za to acetylotransferazy, fosfotransferazy lub nukleotydylowe transfery, z których większość jest kodowana przez plazmid.
- Osłabienie penetracji i aktywnego wpływu: Te mechanizmy oporności dotyczą głównie *Pseudomonas aeruginosa*.
- Zmiana w strukturze docelowej: przyczyną oporności są modyfikacje w obrębie rybosomów. Występują one w wyniku mutacji lub tworzenia metylotransferaz.

W przypadku gentamycyny występuje w dużej mierze oporność krzyżowa z innymi antybiotykami aminoglikozydowymi.

Wartości graniczne

Gentamycyna jest badana przy użyciu standardowych serii rozcieńczeń. Ustalono następujące minimalne stężenia hamujące dla wrażliwych i opornych organizmów:

Wartości graniczne określone przez EUCAST (Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości) (wersja 12.0, 2022-01-01)/ (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) breakpoints (version 12.0, 2022-01-01):

Drobnoustroj	Wrażliwy	Oporny
Enterobakterie (zakażenia ogólnoustrojowe) ¹	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Enterobakterie (zakażenia wywodzące się z układu moczowego)	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i> (zakażenia ogólnoustrojowe) ¹	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i> (zakażenia wywodzące się z układu moczowego)	≤ 4 mg / L	> 4 mg /L
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Gronkowce koagulazo-ujemne	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Enterococcus spp.</i> (należy wykonać badanie w kierunku oporności wysokiego stopnia na aminoglikozydy)	Komentarz ²	Komentarz ²
paciorkowce z grupy <i>Streptococcus viridans</i> (należy wykonać badanie w kierunku oporności wysokiego stopnia na aminoglikozydy)	Komentarz ²	Komentarz ²
Wartości graniczne PK/PD (niezwiązane z żadnym gatunkiem)	≤ 0,5 mg/L	> 0,5 mg/L

¹ W przypadku zakażeń ogólnoustrojowych aminoglikozydy muszą być stosowane w skojarzeniu z innym aktywnym leczeniem. W takiej sytuacji wartość graniczną/ECOFF w nawiasach można wykorzystać do rozróżnienia organizmów z nabytymi mechanizmami oporności i bez takich mechanizmów. W przypadku izolatów bez mechanizmów oporności na wyniku należy zamieścić komentarz: „Aminoglikozydy są często podawane w skojarzeniu z innymi lekami, by wspomóc działanie danego aminoglikozydu lub poszerzyć spektrum leczenia. W przypadku zakażeń ogólnoustrojowych leczenie aminoglikozydem należy wspomóc innym aktywnym leczeniem.” Więcej informacji, patrz http://www.eucast.org/guidance_documents/.

² Gentamycyna może być stosowana do badań przesiewowych w kierunku oporności wysokiego stopnia na aminoglikozydy (ang. high-level aminoglycoside resistance, HLAR). Wynik ujemny: Izolaty z MIC gentamycyny ≤128 mg/L lub strefą zahamowania wzrostu o średnicy ≥ 8 mm. Izolat jest szczepem dzikim względem gentamycyny i wykazuje oporność naturalną niskiego stopnia. W przypadku innych aminoglikozydów może nie mieć to zastosowania. Można spodziewać się działania synergicznego z penicylinami lub glikopeptydami, jeśli izolat wykazuje wrażliwość na penicylinę lub glikopeptyd. Wynik dodatni: Izolaty z MIC gentamycyny >128 mg/L lub strefą zahamowania wzrostu < 8 mm. Izolat jest wysoce oporny na gentamycynę i inne aminoglikozydy, z wyjątkiem streptomycyny, która w razie potrzeby musi być badana oddzielnie. Nie będzie synergii z penicylinami czy glikopeptydami.

Częstość występowania oporności nabytej

Częstość występowania oporności nabytej poszczególnych gatunków drobnoustrojów może różnić się w zależności od rejonu geograficznego oraz zmieniać się w czasie. Stąd też niezbędne jest uzyskanie informacji o występującej lokalnie oporności, szczególnie w celu odpowiedniego leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, gdy lokalna częstość występowania

oporności sprawia, że skuteczność gentamycyny jest wątpliwa, należy zasięgnąć porady specjalisty. Szczególnie w przypadku ciężkich zakażeń lub niepowodzenia leczenia należy przeprowadzić diagnostykę mikrobiologiczną, w tym wykryć drobnoustroj i ustalić jego wrażliwość na gentamycynę.

Gatunki zwykle wrażliwe
<i>Drobnoustroje tlenowe Gram-dodatnie</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> [°]
<i>Drobnoustroje tlenowe Gram-ujemne</i>
<i>Acinetobacter pittii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> # <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella enterica</i> <i>Serratia liquefaciens</i> [°] <i>Serratia marcescens</i>
Drobnoustroje, w przypadku których może wystąpić problem oporności nabytej
<i>Drobnoustroje tlenowe Gram-dodatnie</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Staphylococcus haemolyticus</i> + <i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Drobnoustroje tlenowe Gram-ujemne</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Drobnoustroje o oporności naturalnej
<i>Drobnoustroje tlenowe Gram-dodatnie</i>
<i>Enterococcus spp.</i> § <i>Streptococcus spp.</i> §
<i>Drobnoustroje tlenowe Gram-ujemne</i>
<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Drobnoustroje beztlenowe</i>
<i>Bacteroides spp.</i> <i>Clostridioides difficile</i>
Inne
<i>Chlamydia spp.</i> <i>Chlamydophila spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>

[°] W momencie publikacji tabeli nie było dostępnych aktualnych danych. Podstawowa literatura, standardowe piśmiennictwo i zalecenia terapeutyczne zakładają wrażliwość.

+ Co najmniej jeden region wykazuje współczynnik oporności powyżej 50%.

§ *Potwierdzone działanie kliniczne w skojarzeniu z penicyliną w leczeniu zapalenia wsierdZIA wywołanego przez enterokoki i paciorkowce, jeśli nie występuje oporność wysokiego stopnia (enterokoki).*

Współczynnik oporności na oddziałach intensywnej opieki medycznej wynosi $\geq 10\%$.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Jak w przypadku wszystkich antybiotyków aminoglikozydowych, gentamycyna po podaniu doustnym praktycznie nie wchłania się przez zdrową błonę śluzową jelit. Dlatego przeznaczona jest do podawania pozajelitowego, tzn. dożylnego lub domięśniowego.

Po podaniu domięśniowym 1 mg/kg masy ciała średnie maksymalne stężenie gentamycyny osiąga od 3,5 do 6,4 mg/L po 30–60 minutach. Po krótkiej infuzji dożylny trwającej 15-30 minut stężenie w surowicy po jednej godzinie osiąga podobne wartości co stężenie w surowicy obserwowane po podaniu domięśniowym.

Terapeutyczne stężenia w surowicy zwykle mieszczą się w przedziale od 2 do 8 mg/L. Nie należy przekraczać maksymalnego stężenia w surowicy wynoszącego 10-12 mg/L podczas konwencjonalnego podawania, kilka razy na dobę. U pacjentów podczas konwencjonalnego podawania, kilka razy na dobę, przed ponownym podaniem stężenie w surowicy powinno spaść poniżej 2 mg/L. W przypadku podawania raz na dobę stężenie minimalne powinno wynosić poniżej 1 mg/L.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji gentamycyny jest w przybliżeniu równa objętości wody pozakomórkowej. U noworodków woda stanowi do 70–75 % masy ciała, a u dorosłych 50–55%.

Przedział wody pozakomórkowej u noworodków jest większy (40% masy ciała w porównaniu z 25% masy ciała u dorosłych). Dlatego objętość dystrybucji gentamycyny na kilogram masy ciała zmniejsza się wraz z wiekiem od 0,5 do 0,7 L/kg u wcześniaków do 0,25 L/kg u młodzieży. Większa objętość dystrybucji na kg masy ciała u noworodków oznacza, że w celu uzyskania odpowiedniego stężenia maksymalnego we krwi należy podać większą dawkę na kilogram masy ciała.

W wyniku dystrybucji gentamycyny do poszczególnych narządów występują zmienne wartości stężenia w tkankach, przy czym największe stężenie występuje w tkance nerek. Mniejsze stężenie stwierdza się w wątrobie i pęcherzyku żółciowym, płucach i śledzionie. Gentamycyna nie jest wykrywalna w tkance mózgowej ani tkance nerwowej po podaniu pozajelitowym i nie wykrywa się żadnego jej stężenia w kościach w przypadku krótkotrwałego leczenia. Gentamycyna nie przenika do gruczołu krokowego.

Po wielokrotnym wstrzykiwaniu gentamycyny około 50% wartości stężenia osiąganego w osoczu jest oznaczane w płynie maziowym, opłucnowym, osierdziowym i otrzewnowym. Przenikanie gentamycyny do płynu mózgowo-rdzeniowego jest minimalne, nawet jeśli występuje stan zapalny opon mózgowo-rdzeniowych (do 20% stężenia w osoczu).

Gentamycyna przenika przez łożysko. Stężenie u płodu może wynosić 30% stężenia w osoczu matki. Niewielkie ilości gentamycyny przenikają do mleka ludzkiego (gdzie stężenie stanowi 1/3 stężenia stwierdzanego w osoczu matki).

Wiązanie z białkami osocza: mniej niż 10%.

Donoszono o wchłanianiu systemowym gentamycyny i innych aminoglikozydów po zastosowaniu miejscowym na skórę i oparzenia oraz po zakropleniu do ran, jam ciała i stawów i po ich przepłukaniu.

Metabolizm i eliminacja

Gentamycyna nie jest metabolizowana w organizmie, ale jest wydalana w postaci niezmienionej substancji czynnej mikrobiologicznie, głównie przez nerki poprzez filtrację kłębuszkową. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 2–3 godziny.

Stała szybkości eliminacji wynosi:

1. 0,02 godz.⁻¹ u pacjentów z bezmoczem*

2. 0,30 godz.⁻¹ prawidłowa

* Dlatego też u pacjentów z bezmoczem należy zachować ostrożność po podaniu zwykle stosowanej dawki początkowej, przy czym podanie jakiegokolwiek kolejnej dawki należy zmniejszyć odpowiednio do stężeń gentamycyny w osoczu.

U noworodków szybkość eliminacji jest zmniejszona z powodu niedojrzałej czynności nerek. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi średnio około 8 godzin u noworodków w wieku ciążowym 26-34 tygodni i 6,7 godzin u noworodków w wieku ciążowym 35–37 tygodni. Odpowiednio wartości klirensu zwiększają się od około 0,05 l/godz. u noworodków w wieku ciążowym 27 tygodni do 0,2 l/godz. U noworodków w wieku ciążowym 40 tygodni.

Gentamycyna kumuluje się w komórkach cewek kory nerek. Końcowy okres półtrwania wynoszący 100–150 godzin wynika z uwolnienia gentamycyny z tego głębokiego kompartmentu.

Eliminacja następuje niezależnie od dawki. Znacznie powyżej 90% substancji jest wydalane przez nerki. Tylko około 2% podanej dawki jest wydalane pozanerkowo u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Klirens całkowity wynosi około 0,73 mL/min⁻¹/kg⁻¹. Stężenie w żółci jest zazwyczaj małe, co oznacza niewielką eliminację z żółcią.

W przypadku zaburzeń czynności nerek okres półtrwania w fazie eliminacji jest przedłużony w zależności od stopnia zaburzenia nerek. Utrzymanie zwykle stosowanego schematu dawkowania prowadzi do kumulacji leku. Gentamycyna jest całkowicie dializowalna.

Podczas hemodializy pozaustrojowej, w zależności od czasu trwania dializy, 50-80% gentamycyny jest usuwane z surowicy. Dializa otrzewnowa jest również możliwa; w tym przypadku okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 12,5 do 28,5 godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność przewlekła

W badaniach toksyczności przewlekłej (podanie domięśniowe) przeprowadzonych na różnych gatunkach zwierząt obserwowano działanie nefrotoksyczne i ototoksyczne podczas stosowania dużych dawek.

Potencjalne działanie mutagenne i rakotwórcze

Gentamycyna nie wykazała potencjalnego działania mutagennego w różnych środowiskach testowych (*in vitro* i *in vivo*).

Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach dotyczących potencjalnego działania rakotwórczego gentamycyny.

Toksyczny wpływ na rozród

W przypadku antybiotyków z klasy aminoglikozydów istnieje potencjalne ryzyko uszkodzenia ucha wewnętrznego i nerek u płodu. Istnieją doniesienia o uszkodzeniu nerek płodów u szczurów i świnek morskich po leczeniu matek gentamycyną.

Zaburzenia płodności

Gentamycyna wykazywała negatywny wpływ na parametry nasienia i powodowała apoptozę w obrębie jąder u szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu edetynian
Sodu pirosiarczyn (E 223)
Sodu wodorotlenek 1N (do ustalenia pH)
Kwas siarkowy 0,5 M (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Zasadniczo nie mieszać preparatów gentamycyny. Niezgodności farmaceutyczne w sporządzonym roztworze z preparatami gentamycyny wykazują w szczególności: penicyliny, cefalosporyny, erytromycyna, heparyny, wodorowęglan sodu. *Rozcieńczenie w organizmie zniweluje ryzyko niezgodności fizycznych i chemicznych i umożliwi podawanie gentamycyny jednocześnie z produktami leczniczymi wymienionymi poniżej we wstrzyknięciu typu bolus do kroplówki, odpowiednio przepłukując, lub w oddzielne miejsca. W przypadku karbenicyliny podanie powinno nastąpić wyłącznie w oddzielne miejsce.

*Dodanie tych dwóch roztworów może prowadzić do uwolnienia dwutlenku węgla. Zwykle rozpuści się on w roztworze, ale w niektórych warunkach mogą utworzyć się małe pęcherzyki.

Dotyczy to także skojarzenia gentamycyny z diazepamem, furosemidem, octanem flekainidu.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu produkt należy zużyć natychmiast.

Po rozcieńczeniu w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) lub roztworze glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/mL (5%):

Wykazano trwałość chemiczną i fizyczną przez 24 godziny zarówno w temperaturze 2–8 °C, jak i 23–27 °C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie on natychmiast użyty, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik i zwykle okres ten nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2–8 °C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

20 mg/mL: Każda ampułka z 2 mL roztworu do wstrzykiwań / do infuzji zawiera 40 mg gentamycyny. Przezroczyste ampułki ze szkła typu I.

40 mg/mL: Każda ampułka z 2 mL roztworu do wstrzykiwań / do infuzji zawiera 80 mg gentamycyny. Przezroczyste ampułki ze szkła typu I.

80 mg/mL: Każda ampułka z 2 mL roztworu do wstrzykiwań / do infuzji zawiera 160 mg gentamycyny.

Przezroczyste ampułki ze szkła typu I.

Wielkości opakowań: 5, 10 lub 20 ampulek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia i nie zawiera środków przeciwdrobnoustrojowych. Należy stosować wyłącznie klarowne roztwory, zasadniczo wolne od cząstek stałych.

Po otwarciu nie wolno przechowywać niewykorzystanej ilości i należy ją natychmiast usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Podmiot odpowiedzialny

Noridem Enterprises Ltd.
Evagorou and Makariou,
Mitsi Building 3, Office 115,
1065 Nicosia, Cypr.

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO