

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gentamycin Krka, 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań i infuzji (1 ampułka po 1 ml) zawiera 40 mg gentamycyny (*Gentamicinum*) w postaci siarczanu.

2 ml roztworu do wstrzykiwań i infuzji (1 ampułka po 2 ml) zawierają 80 mg gentamycyny (*Gentamicinum*) w postaci siarczanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

	parahydroksybenzoesan metylu (E 218)	parahydroksybenzoesan propylu (E 216)	sodu pirosiarczyn (E 223)
40 mg/ml	1,80 mg	0,20 mg	3,20 mg
80 mg/2 ml	3,60 mg	0,40 mg	6,40 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań i infuzji.

Roztwór jest klarowny, bezbarwny lub lekko żółtawy, bez widocznych zanieczyszczeń mechanicznych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Gentamycynę stosuje się w leczeniu ciężkich zakażeń, wywołanych przez tlenowe bakterie Gram-ujemne wrażliwe na jej działanie. Są to następujące zakażenia:

- posocznica i inne ciężkie zakażenia ogólnoustrojowe,
- zakażenia w obrębie jamy brzusznej: zapalenie otrzewnej, ropnie, zapalenie dróg żółciowych (zwykle w skojarzeniu z metronidazolem lub klindamycyną),
- zakażenia układu moczowego,
- zakażenia układu oddechowego,
- wtórne zakażenia oparzeń oraz ran pourazowych i pooperacyjnych,
- ciężkie zakażenia u noworodków.

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

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie u pacjentów z prawidłową czynnością nerek

Dobowa zalecana dawka dla dzieci, młodzieży i dorosłych z prawidłową czynnością nerek wynosi 3 do 6 mg/kg masy ciała, podawane w jednej dawce (zalecane) lub podzielone na dwie dawki podawane co 12 godzin.

Dobowa dawka dla niemowląt od 2. miesiąca życia wynosi 4,5 do 7,5 mg/kg masy ciała, podawane w jednej dawce (zalecane) lub podzielone na dwie dawki podawane co 12 godzin.

Dobowa dawka dla noworodków wynosi 4 do 7 mg/kg masy ciała na dobę. W związku z dłuższym okresem półtrwania, noworodkom podaje się należną dawkę dobową leku w pojedynczej dawce.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę dobową należy zmniejszyć odpowiednio do czynności nerek.

Dawka początkowa jest taka sama, jak u osób z prawidłową czynnością nerek. W dalszym ciągu leczenia należy zwiększyć przerwy między poszczególnymi dawkami leku lub zmniejszyć dawki.

W tabeli przedstawiono dawkowanie gentamycyny u pacjentów z niewydolnością nerek.

Stężenie mocznika w surowicy		Klirens kreatyniny		Stężenie kreatyniny w surowicy		Dawki i przerwy między dawkami
[mg/100 ml]	[μmol/l]	[ml/min]	[ml/s]	[mg/100 ml]	[μmol/l]	
<40	<6-7	>70	>1,16	<1,4	<124	80 mg* co 8 godzin
40-100	6-17	30-70	0,5-1,16	1,4-1,9	124-168	80 mg* co 12 godzin
				1,9-2,8	168-248	80 mg* co 18 godzin
100-200	17-34	10-30	0,16-0,5	2,8-3,7	248-327	80 mg* co 24 godziny
				3,7-5,3	327-469	80 mg* co 36 godzin
>200	>34	5-10	0,08-0,16	5,3-7,2	469-636	80 mg* co 48 godzin

* Pacjentom o masie ciała mniejszej niż 60 kg podaje się 60 mg gentamycyny.

Zmniejszenie dawki leku lub zwiększenie przerw między poszczególnymi dawkami jest jednakowo stosowne, przy czym należy wiedzieć, że dawki określone w ten sposób są tylko przybliżone i że mimo podawania jednakowych dawek leku, stężenia substancji czynnej w surowicy mogą być różne u różnych pacjentów. Z tego powodu u pacjentów w ciężkim stanie klinicznym należy kontrolować stężenie gentamycyny w surowicy i odpowiednio korygować dawki. Stężenie gentamycyny w surowicy po 30 do 60 minutach po podaniu dożylnym lub domięśniowym powinno wynosić co najmniej 5 μg/ml.

Po zakończeniu hemodializy należy podać gentamycynę w dawce od 1 do 1,5 mg/kg masy ciała. Pacjentom poddawany dializie otrzewnowej podaje się 1 mg gentamycyny/kg masy ciała w 2 litrach płynu dializacyjnego.

Rada dotycząca monitorowania

Monitorowanie stężenia gentamycyny w surowicy jest zalecane szczególnie u osób w podeszłym wieku, noworodków i pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pod koniec przerwy pomiędzy dawkami (stężenie minimalne) pobiera się próbki. Zaleca się, aby minimalne stężenie gentamycyny nie przekraczało 2 μg/ml podczas podawania dwa razy na dobę i 1 μg/ml podczas podawania raz na dobę.

Sposób podawania

Podanie dożylnie i domięśniowe.

Gentamycynę podaje się domięśniowo lub dożylnie. W obu przypadkach dawka leku jest jednakowa.

Gentamycynę podaje się bezpośrednio do żyły lub przez cewnik dożylny. Lek podaje się przez 2-3 minuty. Jeśli gentamycyna jest podawana w pojedynczej dawce dobowej, należy ją wstrzykiwać przez 30-60 minut.

Z powodu długiego działania poantybiotykowego gentamycyny, działanie każdej następnej dawki, podanej w okresie poantybiotykowego działania, jest słabsze, ponieważ bakterie są w tym czasie mniej wrażliwe na działanie gentamycyny. Z tego powodu podawanie leku raz na dobę jest z punktu widzenia działania przeciwbakteryjnego podwójnie korzystne:

- z powodu dużego stężenia początkowego gentamycyny w surowicy jej działanie bakteriobójcze jest silniejsze,
- z powodu dłuższej przerwy między kolejnymi dawkami siła działania przeciwbakteryjnego następnej dawki jest większa.

Nie zaleca się podawania gentamycyny raz na dobę pacjentom z osłabioną odpornością (neutropenią), ciężką niewydolnością nerek, mukowiscydozą, wodobrzuszem, zakaźnym zapaleniem wsierdza, osobom z rozległymi oparzeniami (obejmującymi powyżej 20% powierzchni ciała) i kobietom w ciąży.

Jeśli podaje się gentamycynę w dawkach podzielonych, u dorosłych należy zawsze, niezależnie od czynności nerek, rozpoczynać leczenie od dawki 1,5 do 2 mg na kg masy ciała, co zapewnia odpowiednie maksymalne stężenie leku w surowicy.

U noworodków, niemowląt i u dzieci, po podaniu gentamycyny w takich samych dawkach, określonych w stosunku do masy ciała, jak u dorosłych, stężenia gentamycyny w surowicy są mniejsze niż u dorosłych. Dlatego dawki lecznicze są u nich nieco wyższe. Ze względu na bezpieczeństwo leczenia zaleca się u dzieci codzienne badanie stężenia gentamycyny w surowicy. W godzinę po podaniu gentamycyny jej stężenie w surowicy musi wynosić co najmniej 4 µg/ml.

Przed podaniem w krótkiej infuzji dożylniej, gentamycynę należy rozcieńczyć w 100 do 200 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań. Stężenie gentamycyny w roztworze nie powinno być większe niż 1 mg/ml.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na gentamycynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na inne antybiotyki aminoglikozydowe.
Miastenia.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W celu uniknięcia działań niepożądanych zaleca się ciągłe monitorowanie (przed podaniem, w trakcie podawania i po podaniu) czynności nerek (kreatynina w surowicy, klirens kreatyniny), kontrolę funkcji przedsionka i ślimaka oraz parametrów wątrobowych i laboratoryjnych.

Podczas stosowania gentamycyny mogą wystąpić objawy ototoksyczności, zwłaszcza u dzieci, osób w podeszłym wieku i pacjentów z niewydolnością nerek.

Pacjentów leczonych gentamycyną należy ściśle obserwować, ponieważ, podobnie jak inne antybiotyki aminoglikozydowe, uszkadza nerki, narząd słuchu i równowagi oraz hamuje przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Należy kontrolować czynność nerek, czynność narządu równowagi i słuch (zwrócić uwagę, czy nie występuje osłabienie słuchu, zawroty głowy i szumy uszne). Ryzyko zaburzeń słuchu jest większe, jeśli stężenie gentamycyny w surowicy stale przekracza 2 µg/ml. Sporadycznie wyższe stężenia są nieistotne dla pojawienia się zaburzeń, jeśli nie są większe niż 10 µg/ml. Zaburzenia dotyczące przedsionka i słuchu występują niezbyt często, ale są istotne, gdyż zazwyczaj są nieodwracalne. Mogą się nasilać nawet po odstawieniu gentamycyny. Najpierw zaburzeniu ulega słyszenie wysokich częstotliwości. Zaburzenia te są wykrywane za pomocą badań audiometrycznych przed pojawieniem się objawów klinicznych. Pierwsze objawy to szumy uszne i uczucie ucisku w uszach. Zaburzenia przedsionkowe objawiają

się klinicznie w postaci nudności, wymiotów, zawrotów głowy lub oczopląsu. Zaburzenia słuchu wykryto w badaniach audiometrycznych u 22% pacjentów. Pacjenci, u których występuje większe ryzyko zaburzeń słuchu i przedsionka, to osoby, u których już wcześniej występowały takie zaburzenia, pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, pacjenci leczeni innymi lekami ototoksycznymi, niedostatecznie nawodnieni lub leczeni wyższymi dawkami gentamycyny przez dłuższy czas.

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.

Podczas leczenia gentamycyną, zwłaszcza długotrwałego lub dużymi dawkami, należy kontrolować jej stężenia w surowicy: maksymalne stężenie wynosi 10 mg/l, a minimalne stężenie między dawkami około 2 mg/l.

U pacjentów z hipokalcemią należy zachować ostrożność.

U osób z ciężką niewydolnością nerek i u pacjentów w podeszłym wieku (ponad 65 lat) należy dostosować dawkowanie leku do czynności nerek. Należy dbać o prawidłowe nawodnienie pacjenta. Nefrotoksyczność gentamycyny jest częstsza, jeśli stężenie gentamycyny w surowicy stale przekracza 2 µg/ml, u osób w podeszłym wieku, kobiet, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów słabo nawodnionych, pacjentów z zespołem nerczycowym, pacjentów z nefropatią cukrzycową oraz leczonych innymi lekami nefrotoksycznymi. Zaburzenie jest przemijające. Charakteryzuje się podwyższonymi stężeniami kreatyniny w surowicy. Można go uniknąć, zapewniając odpowiednie nawodnienie.

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

W przypadku skojarzenia gentamycyny z innymi antybiotykami obserwowano biegunkę oraz rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego. Rozpoznanie te należy wziąć pod uwagę 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 należy podawać leków hamujących perystaltykę jelit (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z osłabieniem mięśni lub chorobą Parkinsona należy zachować szczególną ostrożność, ponieważ może u nich dojść do zablokowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Można tego uniknąć wstrzykując lek powoli dożylnie.

Jeśli u pacjenta występuje biegunka, zwłaszcza ciężka lub utrzymująca się dłuższy czas, należy brać pod uwagę możliwość rozpoznania rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy, które może być groźne dla życia.

Podczas stosowania antybiotyków o szerokim zakresie działania zaobserwowano w pojedynczych przypadkach występowanie rzekomobłoniastego zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy. Należy wówczas zakończyć leczenie gentamycyną i w razie konieczności natychmiast podjąć odpowiednie leczenie (np. podanie specjalnych antybiotyków lub chemioterapeutyków, o potwierdzonej klinicznie skuteczności). Nie należy podawać leków hamujących perystaltykę jelit.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Parahydroksybenzoetan metylu (E 218) i parahydroksybenzoetan propylu (E 216)
Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego) i wyjątkowo skurcz oskrzeli.

Pirosiarczyn sodu (E 223)

Produkt leczniczy rzadko może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za "wolny od sodu".

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niektóre silnie działające leki moczopędne nasilają szkodliwe działania gentamycyny (kwas etakrynowy i furosemid), ponieważ podczas ich jednoczesnego stosowania zwiększa się stężenie antybiotyku w surowicy i tkankach. Podczas dożylnego podawania leków moczopędnych wzrasta ryzyko uszkodzenia nerek oraz narządu słuchu i równowagi.

Podczas jednoczesnego podawania gentamycyny i leków hamujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (sukcynylocholina lub tubokuraryna) dochodzi do nasilenia blokady nerwowo-mięśniowej, co może doprowadzić do zahamowania czynności oddechowej. Odtrutkami są wapń i neostygmina.

Nie należy jednocześnie stosować gentamycyny i innych leków oto-, neuro- i nefrotoksycznych, zwłaszcza amikacyny, tobramycyny, wankomycyny, cefalorydyny, wiomycyny, polimyksyny B, netromycyny, neomycyny i streptomycyny.

Jeśli gentamycynę podaje się jednocześnie z amfoterycyną B, cyklosporyną, cisplatyną, klindamycyną, piperacyliną, metoksyfluranem, foskarnetem lub środkami cieniującymi, zwiększa się ryzyko uszkodzenia nerek lub narządu słuchu i równowagi.

Indometacyna może zwiększyć stężenie gentamycyny w osoczu u noworodków.

Jednoczesne stosowanie gentamycyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych może nasilać niedobór trombinę we krwi.

Jednoczesne stosowanie gentamycyny i bifosfonianów może zwiększać ryzyko hipokalcemii.

Jednoczesne stosowanie gentamycyny i toksyny botulinowej może zwiększać ryzyko jej toksycznego działania poprzez nasilenie blokady nerwowo-mięśniowej.

Gentamycyna może działać antagonistycznie w stosunku do podawanej jednocześnie neostygminy lub pirydostygminy.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Antybiotyki aminoglikozydowe przenikają przez barierę łożyska i mogą uszkadzać narząd słuchu i równowagi płodu. U kobiet w ciąży gentamycynę stosuje się tylko w stanach zagrożenia życia, jeśli brak innych odpowiednich, bardziej bezpiecznych antybiotyków.

Karmienie piersią

Gentamycyna przenika do mleka ludzkiego, dlatego odradza się karmienie piersią w czasie jej stosowania.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Gentamycyna na ogół nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W pojedynczych przypadkach może powodować przemijające zaburzenia równowagi. Stan ten może się pogorszyć nawet po zakończeniu leczenia, na co należy pacjentowi zwrócić uwagę.

4.8. Działania niepożądane

Gentamycyna działa toksycznie na narząd słuchu, układ przedsionkowy i nerki oraz hamuje przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Inne możliwe działania niepożądane obejmują: reakcje nadwrażliwości, podwyższoną temperaturę ciała, białkomocz, bóle głowy, zmęczenie, parestezje, zaburzenia widzenia, kołatanie serca, podwyższone stężenia mocznika, kreatyniny i bilirubiny oraz zwiększoną aktywność aminotransferaz. Notowano także występowanie długotrwałych biegunk w związku z nadkażeniem opornymi bakteriami (rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy).

Częstości występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco:

- bardzo często ($\geq 1/10$)
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- częstość nieznana (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane			
	Niezbyt częste	Rzadkie	Bardzo rzadkie	Częstość nieznana
Infekcje i zakażenia				nadkażenie (wywołane przez bakterie odporne na gentamycynę), rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			eozynofilia, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny	
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcja anafilaktyczna (w tym wstrząs anafilaktyczny) i nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipokalcemia, hipokaliemia, hipomagnezemia		
Zaburzenia psychiczne				depresja, omamy, stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego		zablokowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego*	ból głowy, zmęczenie, parestezje	neuropatia ośrodkowa (w tym drgawki, apatia, encefalopatia), neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka			zaburzenia widzenia	
Zaburzenia ucha i błędnika	zaburzenia słuchu i			przemijająca utrata słuchu,

	równowagi (patrz punkt 4.4), uczucie ucisku w uszach, oczopląs, zawroty głowy			nieodwracalne ubytki słuchu, utrata słuchu (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, biegunka			zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększenie stężenia bilirubiny i zwiększenie aktywności aminotransferaz; te dwa objawy niepożądane świadczą o zaburzeniach czynności wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zwiększone stężenia mocznika i kreatyniny (patrz punkt 4.4), białkomocz		ostra niewydolność nerek, nabyty zespół Fanconiego u pacjentów długotrwale leczonych dużymi dawkami produktu leczniczego	nefrotoksyczność (zazwyczaj odwracalna)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			podwyższona temperatura ciała, kołatanie serca	

*Występuje głównie podczas szybkiego podawania dożylnego lub gdy duże dawki gentamycyny są podawane do jamy opłucnej lub otrzewnej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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 Departamentu 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

Podawanie zbyt dużych dawek leku może doprowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia słuchu i narządu równowagi, przemijającego pogorszenia czynności nerek i blokady nerwowo-mięśniowej.

Należy kontrolować przede wszystkim czynność oddechową, audiogram i westybulogram, wydalanie moczu oraz stężenia gentamycyny, mocznika, kreatyniny, wapnia, magnezu i potasu w surowicy. Należy dbać o prawidłowe nawodnienie chorego.

Blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego można zmniejszyć przez wstrzyknięcie wapnia i neostygminy.

Wydalanie gentamycyny z organizmu, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek, można przyspieszyć za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, antybiotyki aminoglikozydowe, kod ATC: J01GB03

Gentamycyna działa bakteriobójczo. Wiąże się z większymi i mniejszymi podjednostkami rybosomów i w ten sposób hamuje syntezę białek w komórce bakteryjnej. To wiązanie nie tłumaczy jednak w całości bakteriobójczego działania gentamycyny. Najprawdopodobniej podstawową rolę odgrywa czynne przenikanie gentamycyny przez ścianę komórkową do wnętrza bakterii. Dzięki temu możliwe są bardzo wysokie stężenia gentamycyny w komórce bakteryjnej. Stężenia te są znacznie wyższe od stężeń gentamycyny w otoczeniu bakterii. W warunkach beztlenowych, przy zwiększonej osmolarności i niskim pH, gradient ulega zmniejszeniu, przez co przenikanie gentamycyny jest hamowane, a to prowadzi do względnej oporności bakterii na gentamycynę. Również wysokie stężenia wapnia i magnezu hamują przenikanie gentamycyny do wnętrza bakterii.

Gentamycyna w stężeniach, które osiąga w korze nerkowej i przychłonce ucha wewnętrznego, może zmniejszać syntezę białek mikrosomowych. Tym tłumaczy się jej toksyczne działanie u ludzi.

Działanie przeciwbakteryjne

Gentamycyna działa na Gram-ujemne bakterie tlenowe, na gronkowce i bakterie *Listeria monocytogenes*.

Bakterie Gram-dodatnie wrażliwe na gentamycynę:

- *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* (również szczepy oporne na penicylinę i metycylinę),
- *Listeria monocytogenes*.

Gentamycyna działa również na następujące bakterie Gram-ujemne:

- prawie wszystkie pałeczki jelitowe: *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella*, *Proteus* (indolo-dodatni i indolo-ujemny), *Salmonella*, *Shigella*, *Providencia*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Hafnia*, *Edwardsiella* i *Arizona spp.*,
- *Pseudomonas aeruginosa*,
- *Brucella*, *Moraxella*, *Pasteurella multocida*, *Francisella tularensis*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Aeromonas spp.*,
- *Campylobacter pylori*, *C. jejuni*.

W tabeli przedstawione są minimalne stężenia hamujące (MIC) wzrost niektórych bakterii.

Bakteria	MIC [µg/ml]
<i>Escherichia coli</i>	1,0-4,0
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1,0-2,0
<i>Klebsiella</i> (inne gatunki)	0,06-1,0
<i>Proteus mirabilis</i>	2,0-8,0
<i>Proteus vulgaris</i>	1,0-4,0
<i>Morganella morganii</i>	1,0-4,0

<i>Providencia rettgeri</i>	0,5-4,0
<i>Salmonella spp.</i>	0,25-1,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,0-8,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,12-1,0
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,25-10

Oporność

Istnieją co najmniej trzy mechanizmy oporności bakterii na gentamycynę: zmiany rybosomów, nieskuteczne przenikanie gentamycyny do wnętrza komórki i rozkładanie gentamycyny przez różne enzymy.

Po wprowadzeniu gentamycyny do użycia klinicznego tylko niektóre bakterie były odporne na jej działanie. Wraz z jej częstym stosowaniem, przede wszystkim na oddziałach intensywnej terapii i oddziałach oparzeniowych, ich liczba znacznie wzrosła. Charakterystyczne jest to, że oporność szybko się zmniejsza, jeśli dany oddział lub szpital ograniczy użycie gentamycyny. Do wystąpienia oporności w trakcie leczenia dochodzi bardzo rzadko.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu domięśniowym gentamycyna wchłania się dobrze i całkowicie i osiąga maksymalne stężenie w surowicy w ciągu 30 do 90 minut po podaniu. Słabe ukrwienie mięśnia zmniejsza wchłanianie.

Po infuzji trwającej 20 do 30 minut, stężenie w surowicy jest takie, jak po domięśniowym podaniu takiej samej dawki.

Po podaniu dootrzewnowym lub doopłucnowym gentamycyna wchłania się szybko, natomiast po podaniu dokanałowym lub dokomorowym prawie się nie wchłania.

Średnie maksymalne stężenie w surowicy po dawce 80 mg, podanej domięśniowo, wynosi 7 µg/ml w 0,5 do 2 godzin po podaniu. Podwojenie dawki powoduje podwojenie stężenia maksymalnego. Optymalne stężenie maksymalne wynosi 7 do 10 µg/ml.

U siedmiodniowego noworodka maksymalne stężenie w surowicy po podaniu dawki 2,5 mg/kg masy ciała wynosi 4 µg/ml i występuje w 30 do 60 minut po podaniu.

Dystrybucja

Gentamycyna wiąże się z białkami osocza w małym stopniu (25%). Jeśli jednak stężenia wapnia i magnezu w surowicy są małe, wiąże się z białkami w większym stopniu (do 70%).

Objętość dystrybucji gentamycyny jest niemal identyczna z objętością wody pozakomórkowej. U noworodków woda stanowi do 70-75% masy ciała (a u osób dorosłych 50-55%). Kompartment wody pozakomórkowej jest większy (40% masy ciała, w porównaniu do 25% masy ciała u dorosłych). Dlatego też objętość dystrybucji gentamycyny na kg masy ciała zależy od wieku i wraz z wiekiem zmniejsza się od 0,5-0,7 l/kg u wcześniaków do 0,25 l/kg u młodzieży. Większa objętość dystrybucji na kg masy ciała oznacza, że w celu uzyskania odpowiedniego stężenia maksymalnego we krwi, należy podać większą dawkę na kg masy ciała.

Gentamycyna przenika do tkanek prawie wszystkich narządów. Dobrze wnika do wnętrza erytrocytów, granulocytów obojętnochłonnych i przede wszystkim komórek kanalików proksymalnych nerek, w których osiąga stężenia większe niż w surowicy.

Biologiczny okres półtrwania u młodych, zdrowych osób wynosi 1,5 do 5,5 godzin, u większych dzieci 1 godzinę, a u noworodków 2,3 do 3,3 godziny.

Stężenie gentamycyny w wydzielinie oskrzelowej wynosi tylko 25% stężenia w surowicy. Stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym dorosłych osób są bardzo małe. Są one nieco większe w przypadku zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i u noworodków.

Gentamycyna dobrze przenika do rogowki i cieczy wodnistej oka, natomiast słabo przenika do komory szklistej.

Stężenie w płynie maziowym wynosi 25 do 50% stężenia w surowicy.

W gruczole krokowym i ślinie jest jej bardzo mało. Stężenie gentamycyny w żółci wynosi od 25 do 88% stężenia w surowicy.

Bardzo wysokie stężenia osiąga w moczu (od 25- do 100-krotnie wyższe niż w surowicy).

Gentamycyna przenika do mięśnia sercowego, wątroby, mięśni i nerek. W nerkach kumuluje się 40% całkowitej ilości antybiotyku w organizmie.

Stężenie gentamycyny w surowicy płodu osiąga wartości do 40% stężenia w surowicy matki.

Bardzo małe jej ilości przenikają do mleka ludzkiego.

Metabolizm i eliminacja

Gentamycyna nie jest metabolizowana w organizmie i jest wydalana w postaci niezmienionej i czynnej mikrobiologicznie, głównie przez nerki. U pacjentów bez zaburzeń czynności nerek czas półtrwania wynosi około 2 do 3 godzin. U noworodków tempo wydalania jest mniejsze ze względu na niedojrzałą czynność nerek. Średni okres półtrwania wynosi około 8 godzin u noworodków urodzonych w wieku ciążowym 26-34 tygodni, podczas gdy u urodzonych w wieku 35-37 tygodni wynosi on 6,7 godziny. Odpowiednio wartości klirensu zwiększają się od około 0,05 l/h u noworodków w wieku ciążowym 27 tygodni do 0,2 l/h u noworodków w wieku 40 tygodni.

Gentamycyna pozostaje w tkankach jeszcze na długo po zakończeniu leczenia.

Niewydolność nerek hamuje wydalanie leku. Hemodializa zmniejsza stężenie gentamycyny w surowicy w przybliżeniu o połowę. Dializa otrzewnowa jest także skuteczna w usuwaniu leku z organizmu.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksykologiczne po jednorazowym podaniu wykazały niewielką toksyczność siarczanu gentamycyny u zwierząt laboratoryjnych. Wartość DL_{50} po podaniu doustnym była u myszy i szczurów większa niż 5 g/kg mc., po podaniu dootrzewnowym wynosiła 300 do 500 mg/kg mc. u szczurów i 180 do 430 mg/kg mc. u myszy, po podaniu podskórnym 485 do 560 mg/kg mc. oraz po podaniu dożylnym 83 do 98 mg/kg mc. u szczurów i 22 do 77 mg/kg mc. u myszy.

Badania toksykologiczne po dłuższym podawaniu doustnym szczurom (6, 60, 600 mg/kg mc., 93 dni) nie wykazały zmian powiązanych z substancją leczniczą, z wyjątkiem zwiększenia stężenia LDH i kwasu moczowego podczas podawania dwóch większych dawek. Przedłużone domięśniowe podawanie siarczanu gentamycyny szczurom (20, 40 i 160 mg/kg mc., 4 tygodnie) wywołało martwicę kanalików nerkowych i uszkodzenia mięśni w miejscu podania.

Działania nefrotoksyczne stwierdzono u szczurów (5, 10 i 15 mg/kg mc., 28 dni) i psów (3 i 30 mg/kg mc., 10 dni), którym podawano siarczan gentamycyny dożylnie.

Toksyczne działanie na narząd równowagi, charakteryzujące się niezdolnością ruchów, stwierdzono u kotów już po piętnastu dniach podawania podskórnego (50 i 100 mg/kg mc.). Zwierzęta, którym podawano dawkę 100 mg/kg mc. padły w 18 dni od rozpoczęcia podawania.

W badaniach szkodliwego działania na rozrodczość szczurów, którym podawano dawki 75 mg/kg mc., stwierdzono poważne uszkodzenia nerek osesków. U osesków świnki morskiej siarczan gentamycyny (4 mg/kg mc.) wywoływał tylko przemijające zmiany w nerkach.

W piśmiennictwie brak doniesień o mutagennym i kancerogennym działaniu siarczanu gentamycyny.

6. DANE FARMACETYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Parahydroksybenzoesan metylu (E 218), parahydroksybenzoesan propylu (E 216), disodu edetynian, sodu pirosiarczyn (E 223), woda do wstrzykiwań.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Antybiotyki β -laktamowe mogą inaktywować gentamycynę *in vitro*, dlatego nie należy ich mieszać w tej samej butelce z płynem do podawania dożylnego.

Nie mieszać gentamycyny z erytromycyną, heparyną ani wodorowęglanem sodu.

6.3. Okres ważności

5 lat

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki szklane z żółtym lub czerwonym pierścieniem, w tekturowym pudełku.

Tekturowe pudełka zawierają:

- 10 ampulek z żółtym pierścieniem po 1 ml roztworu (40 mg/1 ml)
- 10 ampulek z czerwonym pierścieniem po 2 ml roztworu (80 mg/2 ml)

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań, oprócz podanych w punkcie 4.2.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/0957

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 marca 1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 stycznia 2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

05.10.2024