

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Garamycin 80 mg/2 ml otopina za injekciju/infuziju
Garamycin 120 mg/1,5 ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2 ml otopine za injekciju ili infuziju (1 ampula) sadrži 80 mg gentamicina u obliku gentamicinsulfata.
1 ml otopine za injekciju ili infuziju sadrži 40 mg gentamicina u obliku gentamicinsulfata.

1,5 ml otopine za injekciju ili infuziju (1 ampula) sadrži 120 mg gentamicina u obliku gentamicinsulfata.

1 ml otopine za injekciju ili infuziju sadrži 80 mg gentamicina u obliku gentamicinsulfata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

	80 mg/2 ml otopina za injekciju/infuziju	120 mg/1,5 ml otopina za injekciju/infuziju
metilparahidroksibenzoat	3,60 mg	1,20 mg
propilparahidroksibenzoat	0,40 mg	0,15 mg
natrijev metabisulfit	6,40 mg	4,80 mg
natrij	1,576 mg	1,182 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/ infuziju.

Garamycin 80 mg/2 ml otopina za injekciju/infuziju: bistra, bezbojna do blago žuta otopina.

Garamycin 120 mg/1,5 ml otopina za injekciju/infuziju: bistra, bezbojna do blago žuta otopina; gotovo bez čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Garamycin (gentamicin) je indiciran za liječenje teških sustavnih infekcija uzrokovanih osjetljivim aerobnim, Gram-negativnim bakterijama. Gentamicin djeluje i na penicilin-rezistentne sojeve stafilokoka.

Gentamicin se koristi kod:

- sepe i drugih teških sustavnih infekcija,
- teških neonatalnih infekcija,
- infekcija mokraćnih putova,
- upala donjih dišnih putova,
- upala kože i mekih tkiva,
- upala središnjeg živčanog sustava (uključujući meningitis),
- upale kostiju i zglobova,
- endokarditisa (obično u kombinaciji s beta-laktamskim antibiotikom),
- sekundarnih infekcija opekлина, traumatskih i kirurških rana,

- infekcija u trbuhu (peritonitis, apscesi, holangitis) i njihove profilakse, posebno nakon kirurških zahvata na mokraćnim i crijevnim organima (obično u kombinaciji s metronidazolom ili klindamicinom).

Gentamicin je također lijek izbora u liječenju teških bakterijskih upala uzrokovanih neidentificiranim uzročnicima i pratećim upalama kada je bolesnikovo zdravlje ozbiljno narušeno (npr. leukemija, dijabetes, kortikoidna terapija). U takvim stanjima gentamicin se koristi zajedno s beta-laktamskim antibioticima.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Primjena gentamicina u jednoj dnevnoj dozi rezultira jačim baktericidnim učinkom zbog visoke koncentracije. Zbog dugog postantibiotskog učinka gentamicina nakon primjene, učinkovitost svake sljedeće doze primijenjene tijekom razdoblja postantibiotskog učinka je slabija jer su bakterije manje osjetljive na učinak gentamicina u tom razdoblju. Stoga jedna dnevna doza ima dvostruku prednost u pogledu antibakterijske učinkovitosti gentamicina:

- snažniji baktericidni učinak zbog visokih početnih serumskih koncentracija gentamicina,
- bolji antibakterijski učinak naknadne doze zbog dužeg intervala doziranja.

Davanje gentamicina jedanput na dan se ne preporučuje u:

- bolesnika s narušenim imunološkim sustavom (neutropenija)
- bolesnika s ozbiljnim oštećenjem bubrežne funkcije, cistična fibroza, ascites
- bolesnika s endokarditisom
- bolesnika s velikim opeklinama (koji uključuju više od 20% površine kože)
- trudnica.

Točna doza se određuje prema tjelesnoj težini.

Za intramuskularno i intravensko doziranje preporučuje se isti raspored doziranja. Doziranje je povezano s težinom infekcije, osjetljivosti mikroorganizama na gentamicin, dobi bolesnika i bolesnikovom bubrežnom funkcijom. Maksimalna dnevna doza gentamicina je 7,5 mg/kg. Liječenje traje 7 do 10 dana.

Odrasli

Preporučena dnevna doza u odraslih s normalnom funkcijom bubrega je 4 mg do 7 mg po kilogramu tjelesne mase intramuskularno ili intravenski kao 1 (poželjno) do 3 doze.

Kad se gentamicin daje u nekoliko dnevnih doza, početna doza za odrasle, bez obzira na bubrežnu funkciju je 1,5 mg do 2 mg/kg tjelesne mase, što osigurava maksimalne odgovarajuće razine u serumu.

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti

U djece u dobi od 1 godine i starijih te adolescenata s normalnom bubrežnom funkcijom preporučena dnevna doza je 3-6 mg/kg tjelesne težine dnevno kao 1 (prvenstveno) do 2 pojedinačne doze.

Dojenčad (starija od 1 mjesec)

Dnevna doza u dojenčadi nakon prvog mjeseca života je 4,5-7,5 mg/kg tjelesne mase dnevno kao 1 (prvenstveno) do 2 pojedinačne doze.

Novorođenčad

Dnevna doza u novorođenčadi (uključujući i nedonoščad) je 4-7 mg/kg tjelesne mase. Novorođenčadi se daje potrebna dnevna doza u 1 pojedinačnoj dozi zbog dužeg poluvijeka života.

Gentamicin treba dati novorođenčadi samo ako je prijeko potrebno. Razdoblje liječenja treba biti što kraće.

Starije osobe

Stariji bolesnici mogu biti podložniji toksičnosti aminoglikozida bilo da se radi o sekundarnom oštećenju na prethodno oštećenje osmog živca ili graničnom poremećaju bubrežne funkcije. Prema tome, terapija se mora pažljivo pratiti učestalim određivanjem razina gentamicina u serumu, procjenom bubrežne funkcije i znakova ototoksičnosti.

Pretili bolesnici

U pretilih bolesnika početna doza treba se temeljiti na idealnoj tjelesnoj težini plus 40% suvišne težine.

Doziranje kod oštećenja funkcije bubrega

Potrebno je prilagoditi doziranje pri bubrežnom oštećenju. Početna doza je ista kao u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom; međutim, u nastavku liječenja interval doziranja treba produžiti. Kako je klirens aminoglikozida jako povezan s klirensom kreatinina, potrebna doza gentamicina se može izračunati prema vrijednostima klirensa kreatinina.

Urea		Klirens kreatinina		Serumski kreatinin		Doze i razmaci između doza
mg/100 ml	mmol/l	ml/min	ml/s	mg/100 ml	μmol/l	
< 40	< 6,8	> 70	> 1,16	< 1,4	< 124	80 mg* svakih 8 sati
				1,4–1,9	124–168	80 mg* svakih 12 sati
40–100	6,8–17	30–70	0,5–1,16	1,9–2,8	168–248	80 mg* svakih 18 sati
				2,8–3,7	248–327	80 mg* svaka 24 sata
100–200	17–34	10–30	0,16–0,5	3,7–5,3	327–469	80 mg* svakih 36 sati
> 200	> 34	5–10	0,08–0,16	5,3–7,2	469–636	80 mg* svakih 48 sati

*Bolesnicima koji su lakši od 60 kg daje se 60 mg gentamicina.

U dijaliziranih bolesnika s bakterijskom infekcijom, 1 do 1,5 mg gentamicina po kilogramu tjelesne mase treba dati na kraju dijalize. Kod peritonealne dijalize 1 mg gentamicina na kg tjelesne mase treba dodati u 2 litre tekućine za dijalizu.

Način primjene

Gentamicin se primjenjuje intramuskularno ili intravenski. Gentamicin ne treba miješati s drugim lijekovima u šprici.

Intravenska primjena

Gentamicin treba dati direktno intravenski ili u postojeći venski kateter. Trajanje primjene iznosi 2 do 3 minute. Ako se želi dati u kratkoj infuziji, volumen ne treba biti veći od 100 ml u odraslih (fiziološka otopina ili 5% glukoza); u djece volumen infuzije treba biti proporcionalno manji i treba lijek davati duže, 20 do 30 minuta. Ako se doza daje jedanput dnevno, infuziju treba davati tijekom 30 do 60 minuta.

Savjet pri praćenju

Kako iste doze gentamicina mogu rezultirati različitim koncentracijama gentamicina u serumu u različitim bolesnika, preporučeno je pratiti koncentracije gentamicina u serumu, a osobito u starijih osoba, u novorođenčadi, u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom te u trudnica i dojilja, te prema tome podešavati doze. Uzorci se uzimaju na kraju intervala doziranja (najniža koncentracija lijeka). Primjenom gentamicina dva puta dnevno najniže koncentracije lijeka ne smiju premašiti 2 μg/ml, a za jednu dnevnu dozu 1 μg/ml.

Željena koncentracija gentamicina u serumu 30 do 60 minuta nakon doziranja, bilo intravenskog ili intramuskularnog, treba biti 5 do 10 μg/ml.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. ili na druge aminoglikozidne antibiotike te miastenija gravis.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnike liječene gentamicinom treba klinički brižno nadzirati jer, kao i drugi aminoglikozidi, djeluje nefrotoksično, oštećuje ravnotežni i slušni organ te koči neuromuskularni prijenos. Treba obratiti pozornost na slabljenje sluha, vrtoglavicu i zvonjenje u ušima, te disanje. Potrebno je kontrolirati serumske koncentracije gentamicina, rad bubrega, vestibularnu funkciju i sluh.

Ototoksičnost (uključujući ireverzibilni gubitak sluha) zabilježen je nakon primjene aminoglikozida, uključujući gentamicin. Zbog ototoksičnog potencijala preporučuje se nadzor funkcije slušnog i vestibularnog sustava prije, za vrijeme i neposredno nakon liječenja (vidjeti dio 4.8.).

Mogućnost oštećenja sluha je veća ako razine gentamicina u serumu stalno prelaze 2 µg/ml.

Povremeno povišene razine nisu povezane s pojavom oštećenja ako ne prelaze 10 µg/ml.

Oštećenje auditivnog i vestibularnog sustava ne nastupa često; međutim, značajno je zbog toga što je u pravilu ireverzibilno. Te dvije funkcije se također mogu pogoršati nakon prekida liječenja gentamicinom. Na početku je zahvaćen sluh u području visokih frekvencija. Oštećenje može biti utvrđeno uz pomoć audiometrije, prije pojave kliničkih znakova. Prvi znakovi su tinitus i osjećaj pritiska u ušima. Kliničke manifestacije oštećenja vestibularnog sustava su mučnina, povraćanje, vertigo ili nistagmus.

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.

Bolesnici s već od ranije postojećim oštećenjem auditivnog i vestibularnog sustava, bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega, bolesnici liječeni drugim ototoksičnim lijekovima, bolesnici koji nisu primjereno hidrirani ili koji su liječeni višim dozama gentamicina tijekom duljeg vremenskog razdoblja izloženi su većem riziku od oštećenja auditivnog i vestibularnog sustava.

Nefrotoksično djelovanje gentamicina je češće ako razine gentamicina u serumu stalno prelaze 2 µg/ml, u starijih bolesnika, žena, bolesnika s oštećenjem bubrega, neprimjereno hidriranih bolesnika, bolesnika s nefrotskim sindromom, dijabetičkom nefropatijom i bolesnika liječenih drugim nefrotoksičnim lijekovima. Oštećenje je reverzibilno. Manifestira se povećanim razinama kreatinina u serumu, a može se izbjeći primjerenom hidracijom.

Oprez je također potreban u bolesnika s hipokalcemijom, hipokalemijom ili hipomagnezemijom. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije i u starijih bolesnika (starijih od 65 godina) doziranje se mora prilagoditi radu bubrega. Bolesnici moraju biti dobro hidrirani.

Liječenje gentamicinom može dovesti do prekomjernog rasta mikroorganizama rezistentnih na lijekove. U tom slučaju potrebno je uvesti odgovarajuće liječenje.

Tijekom primjene gentamicina u kombinaciji s drugim antibioticima zabilježeni su proljev i pseudomembranozni kolitis. Te je dijagnoze potrebno uzeti u obzir u svih bolesnika koji razviju proljev tijekom liječenja ili neposredno nakon liječenja. Ako bolesnik ima teški proljev i/ili krvavi proljev tijekom liječenja, potrebno je ukinuti gentamicin te uvesti odgovarajuće liječenje. Ne smiju se primjenjivati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku (vidjeti dio 4.8.).

Poseban je oprez potreban u bolesnika s Parkinsonovom bolešću, budući da može doći do blokade neuromuskularnog prijenosa. Blokada se može spriječiti polaganijim intravenskim davanjem.

Zbog izbjegavanja štetnih događaja preporučuje se kontinuirano (prije, tijekom i nakon primjene lijeka) praćenje bubrežne funkcije (kreatinin u serumu, klirens kreatinina), kontrola funkcije vestibuluma i kohleje kao i parametara jetre i laboratorijskih parametara.

Metilparahidroksibenzoat i propilparahidroksibenzoat

Ovaj lijek sadrži metilparahidroksibenzoat i propilparahidroksibenzoat, koji mogu uzrokovati alergijske reakcije (moguće i reakcije odgođene preosjetljivosti) i, iznimno, bronhospazam.

Natrijev metabisulfit

Ovaj lijek sadrži natrijev metabisulfit. Rijetko može uzrokovati teške reakcije preosjetljivosti i bronhospazam.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ampuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Gentamicin ne treba davati zajedno s jakim diureticima kao što su etakrinatna kiselina ili furosemid jer mogu povećati ototoksičnost aminoglikozida.

Gentamicin može pojačati djelovanje mišićnih relaksansa ako se daju zajedno.

Aminoglikozidni antibiotici (uključujući gentamicin) mogu pojačati učinak botulinskog toksina na neuromuskularnu transmisiju.

Treba izbjegavati davanje gentamicina zajedno ili uzastopno s drugim neurotoksičnim i nefrotoksičnim antibioticima, naročito ne sa streptomycinom, neomicinom, kanamicinom, tobramicinom, cefaloridinom, paromomicinom, viomicinom, polimiksinom B, kolistinom, amikacinom i vankomicinom.

Ako se gentamicin primjenjuje zajedno s amfotericinom B, ciklosporinom, klindamicinom, piperacilinom, metoksifluranom, foskarnetom, intravenskim radiokontrastnim sredstvima i cisplatinom povećava se opasnost od oštećenja bubrega, slušnog i ravnotežnog organa.

Daje li se gentamicin istodobno s neuromuskularnim blokatorima (sukcinnilkolin ili tubokurarin), pojačava se neuromuskularna blokada i može doći do paralize disanja. Antidoti jesu kalcij i neostigmin.

Beta-laktamski antibiotici mogu *in vitro* inaktivirati gentamicin, zato se ne smiju zajedno miješati u istoj šprici ili u boci za intravensko davanje.

Isto tako gentamicin se ne smije miješati zajedno s eritromicinom, heparinom i natrijevim hidrogenkarbonatom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Budući da gentamicin prolazi kroz placentalnu barijeru, u trudnoći se može primjenjivati samo u strogo indiciranim slučajevima kada, prema procjeni liječnika, moguća korist za majku prevladava mogući rizik za fetus. Nema dovoljno podataka koji bi opravdali jednokratnu dnevnu primjenu gentamicina u trudnoći.

U slučaju izloženosti trudnice gentamicinu tijekom trudnoće, preporučuje se praćenje funkcije sluha i bubrega u novorođenčeta.

Dojenje

Gentamicin se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Zbog mogućeg razvoja ozbiljnih nuspojava na gentamicin u dojenčadi, potrebno je prekinuti primjenu lijeka ili dojenje, uzimajući pritom u obzir važnost lijeka za dojlju.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnika treba upozoriti na to da gentamicin može uzrokovati prolazne smetnje ravnoteže. Stanje se može pogoršati i nakon prekida liječenja.

4.8. Nuspojave

Gentamicin ima toksično djelovanje na vestibularni i auditivni sustav, bubrege, te inhibira neuromuskularni prijenos.

Ostale moguće nuspojave uključuju reakcije preosjetljivosti, povišenu tjelesnu temperaturu, proteinuriju, glavobolju, umor, parestezije, poremećaje vida, palpitacije, povišenje razina uree, kreatinina i bilirubina, te povišenu aktivnost transaminaza. Pored toga, prijavljena je i mogućnost perzistentnog proljeva zbog superinfekcije rezistentnim bakterijama (pseudomembranozni kolitis).

Nuspojave koji se mogu pojaviti tijekom liječenja gentamicinom razvrstani su prema učestalosti u sljedeće frekvencijske skupine:

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- 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)

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>			eozinofilija, neutropenija, trombocitopenija, anemija, snižene razine hemoglobina	
<i>Infekcije i infestacije</i>				superinfekcija (uzrokovana bakterijama rezistentnima na gentamicin), pseudomembranozni kolitis
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>				anafilaktička reakcija (uključujući anafilaktički šok) i preosjetljivost
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>		hipokalcemija, hipokalemija, hipomagnezemija		
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>				depresija, halucinacije, konfuzija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		neuromuskularna blokada*	glavobolja, umor, parestezije	centralna neuropatija (uključujući

	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
				konvulzije, letargiju, encefalopatiju), periferna neuropatija
<i>Poremećaji oka</i>			poremećaji vida	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	oštećenje sluha i ravnoteže (vidjeti dio 4.4.), osjećaj pritiska u ušima, nistagmus, vertigo			prolazni gubitak sluha, nepovratni gubitak sluha, gluhoća (vidjeti dio 4.4.)
<i>Srčani poremećaji</i>			palpitacije	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	mučnina, povraćanje, proljev			stomatitis
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>			povišenje razina bilirubina i povišena aktivnost transaminaza (ukazuju na oštećenje jetre)	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>				Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	povišenje razina uree i kreatinina (vidjeti dio 4.4.), proteinurija		akutno zatajenje bubrega, sindrom nalik Fanconijevu sindromu u bolesnika koji su dugotrajno liječeni visokim dozama lijeka	nefrotoksičnost (obično reverzibilna)
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>			povišena tjelesna temperatura	

*Ona se uglavnom pojavljuje kod brze intravenske primjene ili kada se visoke doze gentamicina daju u pleuralni ili peritonealni prostor.

Ako se pojave teške nuspojave, liječenje se mora prekinuti.

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

Pri prevelikom doziranju može doći do nepovratnog oštećenja sluha i ravnoteže, prolaznog pogoršanja bubrežne funkcije i neuromuskularne blokade. Treba pažljivo pratiti osobito disanje, audiogram i

vestibulogram, diurezu te serumske koncentracije gentamicina, uree, kreatinina, kalcija, magnezija i kalija. Bolesnik mora biti dobro hidriran. Neuromuskularna blokada se može smanjiti injiciranjem kalcija i neostigmina. Izlučivanje gentamicina iz tijela može se, naročito pri istodobno smanjenom radu bubrega, pospješiti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje sustavnih bakterijskih infekcija; ostali aminoglikozidi; ATK oznaka: J01GB03.

Mehanizam djelovanja

Gentamicin djeluje baktericidno. Koči sintezu proteina u bakterijskoj stanici tako da se veže na veće i manje podjedinice ribosoma. Ipak, to vezanje još ne objašnjava baktericidno djelovanje gentamicina. Gentamicin aktivno prelazi kroz staničnu stjenku u unutrašnjost bakterije, što rezultira bitno većom koncentracijom gentamicina u bakteriji u odnosu na njezinu okolinu. Pri anaerobnom procesu, povećanoj osmolarnosti i niskom pH, gradijent je manji, transport je zakočen, nastane relativna otpornost bakterije na gentamicin. I velike koncentracije kalcija i magnezija koče transport gentamicina u bakteriju.

Gentamicin može u koncentracijama koje doseže u kori bubrega i perilimfnoj tekućini unutrašnjeg uha smanjiti sintezu mikrosomalnih proteina. Time se objašnjava toksičnost za čovjeka.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Antibakterijska djelotvornost

Gentamicin djeluje na aerobne Gram-negativne bakterije, stafilokoke i *Listeriu monocytogenes*.

Gram pozitivne bakterije na koje djeluje gentamicin jesu:

- *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus* spp. (i sojevi koji su rezistentni na penicilin i meticilin),
- *Listeria monocytogenes*.

Djelotvoran je prema sljedećim Gram-negativnim bakterijama:

- skoro na sve enterobakterije: *E. coli, Enterobacter* spp., *Klebsiella, Proteus* (indol-pozitivni, indol-negativni), *Salmonella, Shigella, Providentia, Serratia, Citrobacter, Hafnia, Edwardsiella* i *Arizona* spp.,
- *Pseudomonas aeruginosa,*
- *Brucella, Moraxella, Pasteurella multocida, Francisella tularensis, Acinetobacter calcoaceticus, Aeromonas* spp.,
- *Campylobacter pylori, C. jejuni.*

Rezistencija

Do rezistencije bakterija na gentamicin dolazi zbog najmanje tri mehanizama: promjeni ribosoma, neučinkovitom transportu gentamicina u stanicu te razgradnji gentamicina različitim enzimima. Prilikom uvođenja gentamicina u liječenje samo je malo enterobakterija bilo otporno na nj. Čestom primjenom, posebice u jedinicama intenzivne skrbi i na odjelima za opekline, njihov je broj narastao. Značajno je da se rezistencija brzo smanjuje ako određena bolnička jedinica ili bolnica ograniči primjenu gentamicina.

Rezistencija na gentamicin vrlo rijetko nastaje tijekom liječenja.

Preporučene granične vrijednosti minimalnih inhibitornih koncentracija (MIC) za gentamicin prema *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST, verzija 10.0, važeće od 01.01.2020.) definirane su na sljedeći način:

Patogeni	MIC granične vrijednosti (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Enterobacterales</i>	2	2
<i>Pseudomonas</i> spp.	IE	IE
<i>Acinetobacter</i> spp.	4	4
<i>Staphylococcus</i> spp.	1	1
Granične vrijednosti koje nisu povezane s vrstom	0,5	0,5

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Intramuskularno dani gentamicin brzo se i potpuno apsorbira i doseže nakon 30 do 90 minuta najveću koncentraciju u serumu. Slaba prokrvljenost mišića smanjuje apsorpciju.

Nakon infuzije koja traje 20 do 30 minuta, koncentracija u serumu je jednaka kao nakon intramuskularnog davanja jednake doze.

Kod intraperitonealne ili intrapleuralne primjene gentamicin se brzo apsorbira. Ako se pak daje intratekalno ili intraventrikularno, skoro se uopće ne apsorbira.

Prosječna najveća koncentracija u serumu nakon doze od 80 mg dane intramuskularno jest 7 µg/ml nakon 0,5 do 2 sata. Udvostruči li se doza i najveća se koncentracija udvostručuje. Optimalna najveća koncentracija je 7 do 10 µg/ml.

U novorođenčeta u dobi od 7 dana dobije se najveća serumska koncentracija od 4 µg/ml nakon doze od 2,5 mg/kg tjelesne mase nakon 30 do 60 minuta.

Distribucija

Volumen distribucije gentamicina je podjednak volumenu izvanstanične tekućine. U novorođenčeta tekućina čini 70 do 75% tjelesne težine u usporedbi s 50 do 55% u odraslih. Odjeljak izvanstanične tekućine je veći (40% tjelesne težine u usporedbi s 25% tjelesne težine u odraslih). Stoga ovo utječe na volumen distribucije gentamicina po kg tjelesne mase koji 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 mase znači da se za odgovarajuću vršnu koncentraciju u krvi treba primijeniti veća doza po kg tjelesne mase.

Biotransformacija

Gentamicin se ne metabolizira u organizmu.

Eliminacija

Gentamicin se ne metabolizira u organizmu već se nepromijenjen izlučuje u mikrobiološki djelatnom obliku prvenstveno putem bubrega. U bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, poluvijek eliminacije je oko 2 do 3 sata. Brzina eliminacije u novorođenčadi je smanjena zbog nezrele bubrežne funkcije.

U novorođenčadi u gestacijskoj dobi od 26 do 34 tjedana, poluvijek eliminacije dostiže prosjek oko 8 sati u usporedbi s oko 6,7 sati u novorođenčadi u gestacijskoj dobi od 35 do 37 tjedana.

Sukladno tome, vrijednosti klirensa se povećavaju oko 0,05 l/h u novorođenčadi u gestacijskoj dobi od 27 tjedana do 0,2 l/h u novorođenčadi u gestacijskoj dobi od 40 tjedana.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti pojedinačne doze pokazala su nisku toksičnost gentamicina u miševa, štakora, zečeva, mačaka i pasa: vrijednosti LD₅₀ nakon intravenske primjene bile su između 20 i 180 mg/kg, dok su nakon intramuskularnog doziranja bile između 430 i 780 mg/kg. Ponovljenim intramuskularnim dozama gentamicina u štakora, zečeva, pasa, zamoraca i majmuna tijekom do 50 dana s dozama do 200 mg/kg dnevno utvrđeno je da tkivo bubrega i slušnog sustava predstavlja metu za toksično djelovanje lijeka. Izgleda da je toksičnost gentamicina ponajprije posljedica

nakupljanja lijeka u ciljnim tkivima. Lokalna primjena injekcije gentamicina može uzrokovati blage do teške toksične učinke na mjestu primjene.

Nije zabilježen utjecaj na fertilitet i reproduktivnu sposobnost, međutim utvrđeno je da gentamicin ima embriotoksične učinke u laboratorijskih životinja.

Mutageno djelovanje pripisivo gentamicinu nije utvrđeno, a evaluacijom su predočeni dokazi po kojima mogućnost karcinogenog djelovanja gentamicina nije vjerojatna.

Preklinički učinci ispitani su pri izloženosti koja dovoljno premašuje maksimalnu izloženost u ljudi, što ukazuje na mali značaj za kliničku primjenu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

metilparahidroksibenzoat
propilparahidroksibenzoat
dinatrijev edetat
natrijev metabisulfit
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Općenito, injekcije gentamicina se ne smiju miješati.

Osobito, sljedeće otopine su inkompatibilne u otopinama pomiješanim s gentamicinom:

- penicilini
- cefalosporini
- eritromicin
- heparini
- natrijev hidrogenkarbonat

*Razrjeđivanje u tijelu otklonit će opasnost od fizikalne i kemijske inkompatibilnosti i omogućiti davanje gentamicina istodobno s gore navedenim lijekovima u obliku bolusne injekcije u cjevčicu za ukapavanje, uz adekvatno ispiranje ili na odvojenim mjestima. U slučaju karbenicilina primjena bi trebala biti samo na zasebnom mjestu.

Pri dodavanju dvije otopine može se oslobađati ugljikov dioksid. Obično se on otapa u otopini, ali pod određenim okolnostima mogu se formirati mali mjehurići.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

Rok valjanosti i uvjeti čuvanja otopine u primjeni i razrijeđene otopine:

S mikrobiološkog stajališta, otopinu gentamicina za injekcije treba upotrijebiti odmah nakon otvaranja ili razrjeđivanja. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja u primjeni odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri temperaturi ispod 25°C.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Rok valjanosti nakon otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Ampula: 10 ampula po 2 ml otopine za injekciju ili infuziju (80 mg/2 ml), u kutiji.
Ampula: 10 ampula po 1,5 ml otopine za injekciju ili infuziju (120 mg/1,5 ml), u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Gentamicin se za kraću intravensku infuziju otopi u 100 ml sterilne fiziološke otopine ili sterilne 5%-tne glukoze. Koncentracija gentamicina u otopini ne smije biti veća od 1 mg/ml.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

Garamycin 80 mg/2 ml otopina za injekciju/infuziju: HR-H-862876271
Garamycin 120 mg/1,5 ml otopina za injekciju/infuziju: HR-H-572831752

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12.05.1994.
Datum posljednje obnove odobrenja: 06.10.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

05. listopada 2024.