

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Garamycin – Гарамицин 80 mg/1 ml раствор за инјектирање

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Гарамицин раствор за инјектирање 80 mg/1 ml

1 ml од растворот за инјектирање содржи 80 mg гентамицин во облик на 133,33 mg гентамицин сулфат. Една ампула (1,5 ml од растворот за инјектирање) содржи 120 mg гентамицин во облик на 200 mg гентамицин сулфат.

Екципиенси:

Гарамицин раствор за инјектирање 80 mg/1 ml

|                                      | 1 ml од<br>растворот | една ампула<br>(1,5 ml од растворот) |
|--------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|
| метил парахидроксибензоат<br>(E218)  | 0,8 mg               | 1,20 mg                              |
| пропил парахидроксибензоат<br>(E216) | 0,1 mg               | 0,15 mg                              |
| натриум метаби сулфит<br>(E223)      | 3,2 mg               | 4,80 mg                              |
| натриум                              | 0,788 mg             | 1,182 mg                             |

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање.

Безбоен до бледо жолт, бистар раствор.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

Гарамицин се употребува кај возрасни и деца од сите возрасни групи (предвремено родени бебиња, новороденчиња, бебиња, деца, адолесценти).

Гарамицин (гентамицин) се употребува за третман на тешки системски инфекции предизвикани од аеробни Грам-негативни бактерии осетливи на гентамицин. Овие инфекции вклучуваат:

- сепса и други тешки ситемски инфекции,
- интра-абдоминални инфекции: перитонитис, абсцеси, холангитис (вообичаено во комбинација со метронидазол или клиндамицин),
- тешки неонатални инфекции,
- инфекции на уринарниот и респираторниот тракт,
- секундарни инфекции од изгореници, трауматски и хируршки рани,
- туларемија,
- ендокардитис (вообичаено во комбинација со некој бета-лактамски антибиотик).



Гарамидинот исто така се употребува и за профилакса на постоперативни инфекции при интра-абдоминална операција, особено при операции на уринарниот тракт и цревата. При интестинална операција, се администрира еднократна доза на гентамицин во комбинација со метронидазол или клиндамицин.

Треба да се земат во предвид официјалните локални водичи за соодветна употреба на антибактериските лекови.

## 4.2 Дозирање и начин на употреба

### Дозирање

Поради долготрајното пост-антибиотско дејство на гентамицинот, ефикасноста на секоја последователна доза администрирана во периодот на пост-антибиотското дејство е послаба затоа што бактериите се помалку осетливи на дејството на гентамицинот во овој период. Затоа, еднократната дневна доза има двојна предност во однос на антибактериската ефикасност на гентамицин:

- посилно бактерицидно дејство поради високите почетни серумски концентрации на гентамицинот,
- подобро антибактериско дејство на последователната доза поради подолгиот дозен интервал.

Не се препорачува давање на еднократна дневна доза на гентамицин кај пациентите со ослабнат имунолошки систем (неутропенија), сериозни ренални оштетувања, цистична фиброза, асцит, инфективен ендокартитис, пациенти со изгореници кај кои е зафатена голема површина (кои вклучуваат повеќе од 20% од површината на кожата) и кај бремени жени.

### Возрасни

Препорачана дневна доза кај возрасни со нормална ренална функција е од 4 mg до 7 mg на kg телесна тежина интрамускулно или интравенски како 1 (препорачано) или до 3 дози.

Кога гентамицинот се администрира во неколку дневни дози, почетната доза за возрасни, независно од реналната функција, изнесува од 1,5 mg до 2 mg/kg телесна тежина, со што се постигнува соодветно максимално ниво во серумот.

### Постари

Кај постари пациенти (над 65), дозата треба да се прилагоди во зависност од реналната функција (погледнете во *Пациенти со ренална инсуфициенција*).

Постојат некои докази дека постарите пациенти може да бидат поподложни на токсичност на аминогликозидите, без разлика дали тоа е секундарно на претходното оштетување на осмиот нерв или граничната бубрежна дисфункција. Според тоа, терапијата треба внимателно да се следи со често одредување на серумските нивоа на гентамицин, проценка на бубрежната функција и знаци на ототоксичност.

### Педијатриска популација

#### Деца и адолесценти

Препорачана дневна доза кај деца и адолесценти со нормална ренална функција е од 3 mg до 6 mg на kg телесна тежина интрамускулно или интравенски како 1 (препорачано) или 2 дози.

#### Бебиња (постари од 1 месец)

Дневната доза за бебиња по првиот месец од животот е од 4,5 mg до 7,5 mg на kg телесна тежина интрамускулно или интравенски како 1 (препорачано) или 2 дози.

#### Новороденчиња

Дневната доза за новороденчиња е од 4 mg до 7 mg на kg телесна тежина. Поради подолгиот полу-живот, потребната дневна доза кај новороденчињата се дава како еднократна доза.



Кај новороденчињата, бебињата и децата, истите дози кои се одредуваат според телесната тежина доведуваат до пониски концентрации на гентамицин во серумот отколку кај возрасните. Според тоа, кај овие групи на пациенти потребни се донекаде повисоки терапевтски дози. Поради безбедносни причини, кај децата се препорачува секој ден да се одредува нивото на гентамицин во серумот. Еден час по администрацијата на гентамицин, неговото серумско ниво треба да биде најмалку 4 µg/ml.

Доколку дневната доза на гентамицин се администрира поделена во неколку дози, нивото на гентамицин во серумот не треба да биде поголемо од 2 µg/ml пред администрацијата на следната доза. Ако дневната доза се администрира како еднакратна доза, нивото на гентамицин во серумот не треба да биде поголемо од 1 µg/ml.

#### Пациенти со ренална инсуфициенција

При нарушена ренална функција, препорачаната дневна доза треба да се намали и да се прилагоди во согласност со реналната функција.

Дозирање на гентамицин кај пациенти со нарушена ренална функција:

| Уреа      |        | Креатинин клиренс |           | Серум креатинин |         | Дози и дозен интервал   |
|-----------|--------|-------------------|-----------|-----------------|---------|-------------------------|
| 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* на секои 8 часа  |
| 40–100    | 6,8–17 | 30–70             | 0,5–1,16  | 1,4–1,9         | 124–168 | 80 mg* на секои 12 часа |
|           |        |                   |           | 1,9–2,8         | 168–248 | 80 mg* на секои 18 часа |
| 100–200   | 17–34  | 10–30             | 0,16–0,5  | 2,8–3,7         | 248–327 | 80 mg* на секои 24 часа |
|           |        |                   |           | 3,7–5,3         | 327–469 | 80 mg* на секои 36 часа |
| >200      | >34    | 5–10              | 0,08–0,16 | 5,3–7,2         | 469–636 | 80 mg* на секои 48 часа |

\*60 mg, ако телесната тежина е < 60 kg.

Намалувањето на дозата и продолжувањето на дозниот интервал се подеднакво соодветни; сепак, треба да се има во предвид дека дозите кои се одредуваат на ваков начин се грубо одредени и дека истите дози можат да доведат до појава на различни концентрации кај различни пациенти. Затоа, кај пациентите со комплексна клиничка слика, треба да се одредат концентрациите на гентамицин во серумот и според тоа да се прилагодува дозата. Серумските концентрации на гентамицин измерени 30 до 60 минути по интравенска или интрамускулна администрација треба да бидат најмалку 5 µg/ml.

По завршување на хемодијализата, треба да се администрира 1 mg до 1,5 mg гентамицин на kg телесна тежина.

При перитонеална дијализа, 1 mg гентамицин на kg телесна тежина треба да се додаде на 2 литри од течнота за дијализа.

Времетраење на терапијата: од 7 до 10 дена или подолго кај многу сериозни или комплицирани инфекции.

#### Совет за следење:

Се препорачува следење на концентрацијата на гентамицин во серумот, особено кај постари лица, кај новороденчиња и кај пациенти со нарушена ренална функција. Се земаат примероци на крајот од дозниот интервал (најниското ниво на лекот). Најниското ниво на лекот не треба да надминува 2 µg/ml при администрација на гентамицин два пати дневно и 1 µg/ml при еднакратна дневна доза.

#### Начин на администрација

Гентамицинот се администрира интрамускулно или интравенски. Во двата случаи, треба да се користи истата доза. Гентамицинот се администрира во период од 2 до 3 минути и тоа директно



интравенски или преку венски катетер. Кога вкупната дневна доза на гентамицин се администрира како еднократна доза, се инјектира во период од 30 до 60 минути. За краткотрајна интравенска инфузија, гентамициноот треба да се раствори во 100 ml до 200 ml на стерилен физиолошки солен раствор или стерилен 5% раствор на глукоза. Концентрациите на гентамицин во растворот не треба да надминуваат 1 mg/ml.

#### 4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од екципиенсите наведени во точка 6.1.

#### 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Пациентите кои се на терапија со гентамицин треба внимателно клинички да се следат затоа што гентамициноот како и другите аминогликозиди има нефротоксични дејства, ги оштетува аудиторните и вестибуларните системи (вклучувајќи и неповратно губење на слухот), и ја инхибира невромускулната трансмисија. Потребна е претпазливост при оштетување на слухот, вртоглавица и тинитус.

##### *Ототоксичност*

Поради можноста за потенцијална ототоксичност, се препорачува следење на вестибуларната функција и кохлеарната функција, пред, за време на терапијата и непосредно после терапијата (погледнете во точка 4.8).

Ризикот за нарушен слух е поголем доколку концентрацијата на гентамицин во серумот континуирано надминува 2 µg/ml. Привремено повисоки концентрации се незначајни за појава на нарушување освен доколку се поголеми од 10 µg/ml. Оштетување на слухот се утврдува со аудиометрија кај 22% од пациентите. Пациентите со зголемен ризик за аудиторни и вестибуларни нарушувања се оние кај кои е веќе е утврдена ваква дисфункција, пациенти со нарушена ренална функција, пациенти кои се третирани со други ототоксични лекови, пациенти кои не се соодветно хидрирани или оние кои се третирани со високи дози на гентамицин во подолг временски период.

Постои зголемен ризик за ототоксичност кај пациенти со митохондријални DNA мутации (особено на нуклеотидот 1555 A до G замена на 12S rRNA ген), дури и ако нивото на аминогликозид во серумот се во препорачаниот опсег за време на терапијата. Кај вакви пациенти треба да се смета на алтернативни опции за терапија.

Кај пациенти со фамилијарна историја на релевантни мутации или аминогликозидно причинета глувост, треба да се смета на алтернативни терапии или генетско тестирање пред администрацијата.

##### *Нефротоксичност*

Нефротоксичност со гентамицин е почеста доколку концентрацијата на гентамицин во серумот константно надминува 2 µg/ml, ка постари пациенти, жени, пациенти со ренално нарушување, слабо хидрирани пациенти, пациенти со нефротоксичен синдром, пациенти со дијабетична нефропатија, и кај оние третирани со други нефротоксични лекови. Нарушувањето е реверзибилно. Се карактеризира со зголемено ниво на креатинин во серумот. Може да се избегне со овозможување на адекватна хидратација.

Со цел да се избегнат несакани дејства, се препорачува постојано следење (пред, за време и по лекувањето) на реналната функција (серумски креатинин, креатинин клиренс).

Кај пациенти со сериозно ренално нарушување и кај постари пациенти (над 65 годишна возраст), дозирањето треба да се прилагоди во согласност со реналната функција. Треба да се овозможи добра хидратација.

Потребна е претпазливост и кај пациенти со хипокалцемија.

Инфекции со резистентни микроорганизми



Терапијата со гентамицин може да продуцира зголемен раст на микроорганизми кои се резистентни на лекот. Доколку дојде до оваа појава, потребно е да се започне со соодветна терапија.

#### *Псевдомембранозен колитис*

Дијареа и псевдомембранозен колитис се забележани кога гентамицин се комбинира со други антибиотици. Оваа дијагноза треба да се смета кај секој пациент кој развил дијареа за време или непосредно по терапијата. Терапијата со лекот гентамицин треба да се прекине доколку пациентите страдаат од сериозна форма на дијареа и/или крвава дијареа за време на терапијата и потребно е да се започне со соодветна терапија. Не треба да се даваат лекови кои инхибираат перисталтика (погледнете во точка 4.8).

#### *Пациенти со мијастеничен синдром или со Паркинсонова болест*

Потребна е посебна претпазливост кај пациенти со мијастеничен синдром или Паркинсонова болест затоа што може да дојде до блокада на невромускулната трансмисија. Оваа блокада може да се спречи со поспора интравенска администрација.

#### *Прекумерна телесна тежина*

Кај пациенти со прекумерна телесна тежина, потребно е континуирано следење на концентрацијата на гентамицин во серумот и треба да се смета на можно намалување на дозата.

#### *Парахидроксибензоат (E216) и метил парахидроксибензоат (E218)*

Гараминот содржи пропилен парахидроксибензоат (E216) и метил парахидроксибензоат (E218) кои можат да предизвикаат алергиски реакции (можат да се јават и како закаснети реакции) и во исклучителни случаи бронхоспазам.

#### *Натриум метабисулфат (E223)*

Натриум метабисулфитот (E223) ретко може да предизвика сериозни хиперсензитивни реакции и бронхоспазам.

#### *Натриум*

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по доза, односно е есенцијално 'без натриум'.

### **4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции**

Одредени силни диуретици (етакринска киселина и фуросемид) ги зголемуваат штетните несакани дејства на гентамицинот затоа што при истовремената администрација се зголемуваат концентрациите на антибиотикот во серумот и ткивото. Интравенската администрација на диуретици го зголемува ризикот за ренално оштетување и оштетување на аудиторните и вестибуларните системи.

Ако гентамицинот се администрира истовремено со невромускулни блокатори (сукцинилхолин или тубокурарин), блокадата на невромускулната трансмисија се зголемува и може да дојде до респираторна парализа. Антидоти се калциум и неостигмин.

Гентамицинот не треба да се администрира заедно со други невротоксични и нефротоксични лекови, особено амикацин, тобрамицин, ванкомицин, цефалоридин, виомицин, полимиксин Б, нетромицин, неомицин и стрептомицин.

При истовремената администрација на гентамицин и амфотерицин Б, циклоsporин, цисплатин, клиндамицин, пиперацелин, метоксифлуран, фоскарнет или интравенски радио контрастни средства се зголемува ризикот за ренално оштетување и оштетување на аудиторниот и вестибуларниот систем.



## 4.6 Употреба за време на бременост и доене

### Бременост

Гентамицинот ја минува плацентата и може да предизвика оштетување на аудиторните и вестибуларните системи кај фетусот. Гентамицинот не треба да се употребува кај бремени жени освен кога е навистина неопходно, односно при живото-загрозувачки состојби кога не е достапен друг соодветен антибиотик.

### Доење

Гентамицинот се излучува во мајчиното млеко, па затоа не се препорачува доене.

### Плодност

Студиите кај животни покажаа дека гентамицинот нема влијание врз плодноста и репродуктивните функции (погледнете во точка 5.3).

Не постојат клинички податоци за влијанието на Гентамицин врз плодноста.

## 4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Гентамицин нема влијание врз психофизичката состојба. Во поединечни случаи, може да предизвика минливи нарушувања на рамнотежата. Состојбата може да се влоши дури и по прекин на терапијата, па затоа е потребно да се предупредат пациентите за ова.

## 4.8 Несакани дејства

Гентамицин е токсичен за аудитивниот и вестибуларниот систем, бубрезите, а ја инхибира и невромускулната трансмисија. Други можни несакани дејства вклучуваат: хиперсензитивни реакции, покачена телесна температура, протеинурија, главоболка, замор, парестезии, нарушувања на видот, палпитации, зголемено ниво на уреа, креатинин и билирубин, како и зголемена активност на трансаминазите. Исто така, беше забележана и можност за појава на перзистентни дијареи поради суперинфекција со резистентни бактерии (псевдомембранозен колитис).

Несаканите дејства кои можат да се појават за време на терапијата со гентамицин се класифицирани во следните групи по редослед на честота на случување:

- многу чести ( $\geq 1/10$ ),
- чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ),
- помалку чести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ),
- ретки ( $\geq 1/10.000$  до  $< 1/1000$ ),
- многу ретки ( $< 1/10.000$ ),
- непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци).

Во рамките на секоја од групите, несаканите дејства се наведени по редослед од поголема кон помала сериозност.

|                                       | Помалку чести | Ретки | Многу ретки                                                                        | Непознати                                                                                             |
|---------------------------------------|---------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушувања на крвта и лимфниот систем |               |       | еозинофилија, неутропенија, тромбоцитопенија, анемија, намалено ниво на хемоглобин |                                                                                                       |
| Инфекции и инфестации                 |               |       |                                                                                    | Суперинфекција (предизвикана од бактерии кои се резистентни на гентамицин), псевдомембранозен колитис |



|                                            |                                                                                                                 |                                               |                                                                                                                     |                                                                                                 |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушувања на имунолошкиот систем          |                                                                                                                 |                                               |                                                                                                                     | Анафилактична реакција (вклучително и анафилактичен шок) и хиперсензитивност (исип)             |
| Нарушувања на метаболизмот и исхраната     |                                                                                                                 | хипокалцемија , хипокалемија, хипомагнезимија |                                                                                                                     |                                                                                                 |
| Психијатриски нарушувања                   |                                                                                                                 |                                               |                                                                                                                     | депресија, халуцинации, конфузија                                                               |
| Нарушувања на нервниот систем              |                                                                                                                 | блокада на невромускулната трансмисија*       | главоболка, замор, парестезија                                                                                      | Централна неуропатија (вклучително конвулзии, летаргија, енцефалопатија), периферна неуропатија |
| Нарушувања на видот                        |                                                                                                                 |                                               | нарушувања на видот                                                                                                 |                                                                                                 |
| Нарушувања на увото и лавиринтот           | нарушувања на слухот и рамнотежата (погледнете во точка 4.4),, чувство на притисок во ушите, нистагмус, вертиго |                                               |                                                                                                                     | Транзиторно губење на слухот, иреверзибилно губење на слухот, глувост (погледнете во точка 4.4) |
| Нарушувања на гастроинтестинален систем    | гадење, повраќање, дијареа                                                                                      |                                               |                                                                                                                     | стоматитис                                                                                      |
| Хепатобилијарни нарушувања                 |                                                                                                                 |                                               | покачено ниво на билирубин и покачени трансаминази; овие две несакани дејства се индикатори за хепатално нарушување |                                                                                                 |
| Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво |                                                                                                                 |                                               |                                                                                                                     | Стивенс-Цонсонов синдром, токсична епидермална некролиза                                        |
| Ренални и уринарни нарушувања              | покачено ниво на уреа и креатинин(погледнете во точка 4.4),, протеинурија                                       |                                               | Акутна ренална слабост, синдром сличен на Фанкони кај пациенти                                                      | нефротоксичност (вообичаено реверзибилна)                                                       |

|                                                                      |  |  |                                                   |  |
|----------------------------------------------------------------------|--|--|---------------------------------------------------|--|
|                                                                      |  |  | третиран<br>продолжително<br>со високи дози       |  |
| Општи<br>нарушувања и<br>состојби на<br>местото на<br>администрација |  |  | покачена<br>телесна<br>температура,<br>палпитации |  |

\*Вестибуларна и аудиторна дисфункција е ретка појава но е значајна затоа што е вообичаено иреверзибилна. Може да се влоши дури и по прекин на терапијата со гентамицин. На почеток е засегнат слухот со висока фреквенција. Нарушувањето се детектира со аудиометрија пред да се појават клиничките знаци. Прв знак е тинитус и чувство на притисок во ушите. Вестибуларната дисфункција клинички се манифестира како гадење, повраќање, вртоглавица или нистагмус.

\*\*Претежно настанува при брза интравенска администрација или кога се администрираат високи дози на гентамицин во плевралната или перитонеалната празнина.

Доколку се појават тешки несакани дејства, терапијата треба да се прекине.

#### Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

### 4.9 Предозирање

Предозирањето може да доведе до иреверзибилно нарушување на аудитивно-вестибуларниот систем, минливо влошување на реналната функција и невромускулна блокада. Потребно е внимателно следење на дишењето, аудиограмот и вестибулограмот, диурезата и на серумските концентрации на гентамицин, уреа, креатинин, калциум, магнезиум и калиум. Пациентот треба да е добро хидриран. Невромускулната блокада може да се намали со инјектирање на калциум и неостигмин. Елиминација на гентамицин од телото може да се изврши со хемодијализа, особено кога е присутна ренална инсуфициенција.

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

### 5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: антибактериски лекови за системска употреба, други аминогликозиди; АТС код: J01GB03.

#### Механизам на дејство

Гентамицинонот ја инхибира синтезата на протеините во бактериската клетка преку врзување со поголемите и помалите рибозомски поединици. Исто така, гентамицинонот веројатно активно пенетрира низ клеточниот ѕид во бактеријата. На тој начин, концентрациите на гентамицинонот во бактериската клетка се многу високи, значително повисоки отколку концентрациите на гентамицинонот во опкружувањето на бактеријата, на што се должи бактерицидното дејство. Во анаеробни услови, при зголемена осмоларност и ниска рН вредност, степенот на пенетрација е понизок, преминот е отежнат и доаѓа до развој на релативна резистенција на бактеријата кон

гентамицинот. Високите концентрации на калциум и магнезиум исто така го инхибираат преминот на гентамицинот во бактеријата.

Во концентрации кои се постигнуваат во реналниот кортекс и перилимфната течност во внатрешното уво, гентамицинот може да ја намали синтезата на микрозомалните протеини. На овој начин се објаснува токсичноста кај луѓето.

#### Фармакодинамски дејства

Гентамицин има бактерицидно дејство.

#### Клиничка ефикасност

Гентамицин е ефикасен против аеробни Грам-негативни бактерии, стафилококи и *Listeria monocytogenes*.

#### Грамм-негативни бактерии осетливи на гентамицин се:

- Скоро сите ентеробактерии: *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella*, *Proteus* (индол-позитивни, индол-негативни), *Salmonella*, *Shigella*, *Providencia*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Hafnia*, *Edwardsiella* и *Arizona* spp.,
- *Pseudomonas aeruginosa*,
- *Brucella*, *Moraxella*, *Pasteurella multocida*, *Francisella tularensis*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Aeromonas* spp.,
- *Campylobacter pylori*, *C. jejuni*.

#### Гентамицин исто така е активен и против некои Грам-позитивни бактерии:

- *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* spp. (вклучувајќи и соеви отпорни на пеницилин и метицилин),
- *Listeria monocytogenes*.

Во оваа табела се наведени MIC за некои бактерии:

| Бактерија                        | MIC µg/ml |
|----------------------------------|-----------|
| <i>E. coli</i>                   | 1,0–4,0   |
| <i>Klebsiella aerogenes</i>      | 1,0–2,0   |
| <i>Klebsiella</i> (other spp.'s) | 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</i> spp.           | 0,25–1,0  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>    | 1,0–8,0   |
| <i>Staphylococcus aureus</i>     | 0.12–1,0  |
| <i>Listeria monocytogenes</i>    | 1,0–8,0   |

#### Резистентност

Бактериската резистентност на гентамицин се базира на најмалку три механизми: рибозомска мутација, неефикасна пенетрација на гентамицинот во клетката и разградување на гентамицинот со различни ензими.

Кога гентамицин беше воведен во терапијата, само мал број на ентеробактерии беа резистентни на лекот. Како резултат на честата употреба, особено во единиците за интензивна нега и одделите за третман на изгореници, бројот на резистентни ентеробактерии се зголеми. Вообичаено, резистентноста брзо се намалува ако одреден болнички оддел или болницата ја ограничи употребата на гентамицин.

Резистентност на гентамицин многу ретко се развива за време на терапијата.

## 5.2 Фармакокинетски својства

#### Апсорпција



Интрамускулно администрираниот гентамицин брзо и целосно се апсорбира и достигнува максимално ниво во серумот за 30 до 90 минути. Слабата мускулна перфузија ја намалува апсорпцијата.

По инфузија во период од 20 до 30 минути, серумските концентрации се исти како и оние кои се постигнуваат со интрамускулна администрација на истата доза.

Гентамицинот брзо се апсорбира по интраперитонеална или интраплеврална администрација.

По интратекална или интравентрикуларна администрација, скоро и да не се апсорбира.

Просечна максимална концентрација во серумот по интрамускулна администрација од 80 mg гентамицин е 7  $\mu\text{g/ml}$  и се постигнува за 0,5 до 2 часа. Ако дозата се удвои, максималната концентрација се удвојува исто така. Оптималната максимална концентрација изнесува 7 до 10  $\mu\text{g/ml}$ .

Кај новороденчињата до 7 дена, максималната концентрација во серумот од 4  $\mu\text{g/ml}$  се постигнува по доза од 2,5 mg/kg телесна тежина за 30 до 60 минути.

При еднаш дневно дозирање, максималните концентрации се повисоки отколку оние кои се постигнуваат со дозирање од три пати дневно. Според извештаите, токсичноста е најниска при концентрации помеѓу 10 и 15  $\mu\text{g/ml}$ . Пред администрирање на следната доза, концентрацијата во серумот не треба никогаш да биде поголема од 2  $\mu\text{g/ml}$ .

#### Дистрибуција

Гентамицинот слабо се врзува за протеините (25%); само ако серумските концентрации на калциум и магнезиум се ниски, до 70% од гентамицинот може да биде врзан со протеините.

Волуменот на дистрибуција на гентамицин е приближно еквивалентен со волуменот на екстраклеточната вода. Кај новороденчињата, екстраклеточната вода опфаќа од 70 до 75% од телесната тежина во споредба со 50 до 55% кај возрасните. Екстраклеточниот воден дел е поголем (40% од телесната тежина во споредба со 25% од телесната тежина кај возрасните). Затоа, волуменот на дистрибуција на гентамицин на kg телесна тежина е засегнат и се намалува со зголемување на возраста од 0,5 до 0,7 L/kg кај предвремено родено бебе до 0,25 L/kg кај адолесцент. Поголемиот волумен на дистрибуција на kg телесна тежина значи дека за соодветна максимална концентрација во крвта треба да се администрира повисока доза на kg телесна тежина.

Гентамицинот поминува во интерстициумот на приближно сите органи. Добро пенетрира во еритроцитите, неутрофилите и особено во клетките на проксималните ренални тубули каде што неговата концентрација ги надминува серумските концентрации.

Полу-животот на гентамицин е од 1,5 до 5,5 часа кај здрави млади лица, 1 час кај постари деца и од 2,3 до 3,3 часа кај новороденчиња.

При бронхијална секреција, гентамицинот достигнува само 25% од неговите серумски концентрации.

Кај возрасните, концентрациите на гентамицин во ликворот се многу ниски. Тие се донекаде повисоки во присуство на менингеално воспаление и кај новороденчињата.

Гентамицинот добро пенетрира во корнеата и во очната водичка, но слабо пенетрира во течноста од стакленото тело на окото.

Достигнува 25 до 50% од серумските концентрации во синовијалната течност.

Само мали концентрации се пронајдени во простатата и плунката. Во жолчката, достигнува 25 до 88% од серумските концентрации.

Екстремно високи концентрации на гентамицин се пронајдени во урината (25 до 100 пати повисоки од серумските концентрации). Беше утврдено дека гентамицинот пенетрира во срцевиот мускул, хепарот, мускулите и бубрезите, каде се акумулира 40% од вкупната количина на антибиотикот во телото.

Серумските концентрации на гентамицин во фетусот достигнуваат до 40% од мајчините серумски концентрации. Мали количини на гентамицин се излучуваат во млекото кај луѓето.

#### Метаболизам и елиминација

Гентамицинот не се метаболизира во телото, но се излучува непроменет во микробиолошки активна форма претежно преку бубрезите. Кај пациентите со нормална ренална функција, полу-



животот на елиминација изнесува околу 2 до 3 часа. Кај новороденчињата, стапката на елиминација е намалена поради неразвиената функција на бубрезите. Полу-животот на елиминација во просек изнесува околу 8 часа кај новороденчињата на гестациска возраст од 26 до 34 недели во споредба со околу 6,7 часа кај новороденчињата на гестациска возраст од 35 до 37 недели. Како последица на тоа, вредноста на клиренсот се зголемува од околу 0,05 L/h кај новороденчињата на гестациска возраст од 27 недели до 0,2 L/h кај новороденчињата на гестациска возраст од 40 недели.

Гентамицинот е присутен во ткивата долго време по прекинот на терапијата.

Реналните нарушувања ја инхибираат елиминацијата. Хемодијализата ја намалува концентрацијата на гентамицин во серумот за околу половина. Гентамицинот може да се отстрани од телото и по пат на перитонеална дијализа.

### 5.3 Предклинички податоци за безбедност

Студиите за испитување на акутна токсичност покажаа ниска токсичност на гентамицин кај глувци, стаорци, зајаци, гвинејски прасиња и мајмуни: вредностите за LD<sub>50</sub> беа помеѓу 20 mg/kg и 180 mg/kg по интравенска администрација и помеѓу 430 mg/kg и 780 mg/kg по интрамускулна администрација. По повеќекратната администрација на гентамицин (до 50 дена) во дози до 200 mg гентамицин на kg дневно кај стаорци, зајаци, кучиња, гвинејски прасиња и мајмуни, беа забележани токсични дејства кои се манифестираат претежно на бубрезите и ушите. Се претпоставува дека токсичните дејства се појавуваат како резултат на акумулирањето на гентамицин. По повеќекратна парентерална администрација на инјекции, се појавија локални токсични дејства на местото на администрација.

Гентамицин нема влијание врз плодноста и репродуктивната функција; кај лабораториски животни беше забележана ембриотоксичност.

Гентамицинот нема мутагенски и канцероген потенцијал.

Ефекти при неклиничките испитувања беа забележани само при изложувања за кои се смета дека доволно го надминуваат максимално дозволеното изложување кај луѓето што укажува на мала релевантност за клиничката употреба.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

### 6.1 Листа на екципиенси

метил парахидроксибензоат (E218)  
пропил парахидроксибензоат (E216)  
динатриум едетат  
натриум метабисулфит (E223)  
вода за инјекции

### 6.2 Инкомпатибилности

Бета-лактамските антибиотици можат да го инактивираат гентамицинот *in vitro*; па затоа не треба да се мешаат заедно во шишето за интравенска администрација. Исто така, гентамицинот не треба да се меша со еритромицин, хепарин и натриум хидроген карбонат. Овој лек не смее да се меша со други лекови освен со оние кои се наведени во точка 6.6.

### 6.3 Рок на употреба

5 години.

### 6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C.



## 6.5 Пакување

Ампула (транспарентно хидролитичко стакло, тип I според Ph. Eur.): 10 ампули од 1,5 ml раствор за инјектирање (80 mg/1 ml), во кутија.

## 6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување

Без посебни барања.

Секој неискористен лек или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните барања.

За краткотрајна интравенска инфузија, растворете го гентамицинот во 100 до 200 ml на стерилен физиолошки раствор или стерилен 5% раствор на глукоза. Концентрацијата на гентамицин во растворот не треба да биде повеќе од 1 mg/ml.

## 7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул.Христо Татарчев - 1 бр.101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

\* заштитеното име се употребува со одобрение од Essex Chemie A.G.

## 8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

15-620/13

## 9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Датум на првото одобрение: 30.08.1995

Датум на обнова на одобрението: 03.04.2013

## 10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Септември 2024

