

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

GENTAMICIN HF

80 mg/2 mL, rastvor za injekciju

120 mg/2 mL, rastvor za injekciju

gentamicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ampula (2 mL) sadrži:

gentamicin 80 mg

(u obliku gentamicin sulfata).

1 ampula (2 mL) sadrži:

gentamicin 120 mg

(u obliku gentamicin sulfata)

Za pomoćne materije vidjeti 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju (bistar, bezbojan do slabo žućkasto obojen rastvor).

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Gentamicin je aminoglikozidni antibiotik širokog baktericidnog dejstva. Najčešće je efikasan protiv sljedećih organizama: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. (indol pozitivni i indol negativni), *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococci*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp i *Providencia* spp.

Gentamicin injekcije su indikovane u liječenju infekcija urinarnog trakta, infekcija u grudima, bakteremije, septikemije, ozbiljnih neonatalnih infekcija i drugih sistemskih infekcija koje izazivaju osjetljivi organizmi.

Treba uzeti u obzir zvanični lokalni vodič za dogovarajuću upotrebu antibakterijskih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

Odrasli

Ozbiljne infekcije: Ukoliko nema oštećenja bubrega, 5mg/kg/dnevno u podijeljenim dozama u intervalu od 6 do 8 sati. Ukupna dnevna doza može se naknadno povećati ili smanjiti prema kliničkoj indikaciji.

Sistemske infekcije: Ukoliko nema oštećenja bubrega, 3-5mg/kg/dnevno u podijeljenim dozama, u skladu sa težinom infekcije; prilagođavajući dozu u skladu sa kliničkim odgovorom i tjelesnom masom.

Infekcije urinarnog trakta: Kao kod sistemskih infekcija. Ili, ukoliko nema oštećenja bubrega može se dati 160 mg jednom dnevno.

Pedijatrijski pacijenti

Dnevna preporučena doza kod djece starosti od jedne godine i više i kod adolescenata sa normalnim radom bubrega, je 3-6 mg/kg tjelesne mase/dnevno, u vidu jedne (preporučuje se) ili dvije pojedinačne doze.

Dnevna doza kod novorođenčadi starije od mjesec dana je 4.5-7.5 mg/kg tjelesne mase/dnevno, u vidu jedne (preporučuje se) ili dvije pojedinačne doze.

Dnevna doza kod novorođenčadi i prijevremeno rođene djece (starosti od 0 do 4 nedelje) je 4-7 mg/kg tjelesne mase/dnevno. Zbog dužeg poluvremena novorođenčadi se daje potrebna dnevna doza u jednoj pojedinačnoj dozi.

Stariji

Postoje dokazi da stariji pacijenti mogu da budu osjetljiviji na toksičnost aminoglikozida, bilo da se radi o sekundarnoj posljedici oštećenja osmog nerva ili o graničnoj disfunkciji bubrega. Prema tome

terapiju treba pažljivo pratiti čestim određivanjem nivoa gentamicina u serumu, procjenom funkcije bubrega i znakova ototoksičnosti.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod oštećene bubrežne funkcije preporučenu dnevnu dozu treba smanjiti i prilagoditi funkciji bubrega. Gentamicin se izlučuje prostom glomerularnom filtracijom, pa je u slučaju oštećenja bubrežne funkcije neophodno smanjiti dozu. Postoje nomogrami za izračunavanje doze koji zavise od starosti pacijenta, težine i funkcije bubrega. U liječenju odraslih pacijenata od koristi može biti slijedeća tabela.

Urea u krvi		Klirens kreatinina (GFR)	Doza i interval doziranja
(mg/100ml)	(mmol/l)	(ml/min)	
< 40	6 - 7	> 70	80mg* na 8 sati
40 - 100	6 - 17	30 - 70	80mg* na 12 sati
100 - 200	17 - 34	10 - 30	80mg* dnevno
> 200	> 34	5 - 10	80mg* na 48 sati
Intermitentna hemodijaliza 2 puta nedeljno		< 5	80mg* nakon dijalize

**60mg ukoliko je tjelesna masa <60kg. Interval doziranja u satima može biti približno određen kao kreatinin seruma (mg%) puta 8, ili u SI jedinicama, kao kreatinin seruma (μmol/l) podijeljen sa 11. Ako se koriste ove smjernice u doziranju, moraju se mjeriti maksimalni nivoi seruma. Maksimalni nivoi gentamicina se postižu približno 1h nakon intramuskularne ili intravenske injekcije. Ovi nivoi se mjere neposredno prije slijedeće injekcije. Mjerenje maksimalnih nivoa u serumu daje potvrdu adekvatnosti doziranja i služi za otkrivanje nivoa iznad 10 mg/l kada treba razmotriti mogućnost pojave ototoksičnosti. Jednočasovne koncentracije gentamicina ne bi trebalo da premaše 10mg/l (ali bi trebalo da dostignu 4mg/l), dok bi najveće koncentracije uoči doziranja trebalo da bude manje od 2mg/l.*

Preporučena doza gentamicina je ista kod intramuskularne i intravenske primjene. Ako se gentamicin daje intravenski treba ga ubrizgati direktno u venu ili u kapajuću set za infuziju u trajanju od najmanje tri minuta. Ako se gentamicin daje infuzijom to ne bi trebalo da traje duže od 20 minuta i u zapremini tečnosti od najviše 100 ml.

Savjet za praćenje

Preporučuje se praćenje koncentracije gentamicina u serumu, posebno kod starijih, kod novorođenčadi i pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije. Uzorci se uzimaju na kraju intervala doziranja. Nivo gentamicina u serumu ne treba da bude veći od 2 μg/ml ukoliko se gentamicin daje dvaput dnevno ili 1 μg/ml za dozu jednom dnevno. Više informacija u poglavlju 4.4.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na gentamicin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci.
- Mijastenija gravis.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Da bi se izbjegla neželjena dejstva preporučuje se neprekidan nadzor bubrežne funkcije (prije, tokom i nakon upotrebe lijeka uz praćenje nivoa kreatinina u serumu i klirensa kreatinina), kontrola vestibularne i kohlearne funkcije i kontrolu parametara jetre i drugih laboratorijskih parametara.

Kao posljedica upotrebe gentamicina opisana je ototoksičnost. Grupe pod posebnim rizikom uključuju pacijente sa oslabljenom funkcijom bubrega, djeca i, vjerovatno, starije pacijente. Shodno tome, kod ovih pacijenata treba pratiti bubrežne, auditorne i vestibularne funkcije, a nivo gentamicina u serumu treba određivati kako bi se izbjegle najveće koncentracije iznad 10 mg/l odnosno iznad 2 mg/l kada se gentamicin daje dvaput dnevno odnosno 1 mg/l za jednu dozu dnevno.

Postoji povećan rizik od ototoksičnosti kod pacijenata sa mutacijama mitohondrijalne DNK (naročito supstitucija nukleotida 1555 A do G u 12S rRNA genu), čak i ako su nivoi aminoglikozida u serumu unutar preporučenog referentnog opsega tokom liječenja. Kod takvih pacijenata treba razmotriti alternativne opcije liječenja.

Kod pacijenata koji u istoriji bolesti sa majčine strane imaju prisutne relevantne mutacije ili gluvoću izazvanu aminoglikozidima, treba razmotriti alternativne tretmane liječenja ili genetsko testiranje prije primene lijeka.

Pošto postoje dokazi da je rizik pojave ototoksičnosti i nefrotoksičnosti povezan sa nivoom ukupnog izlaganja, trajanje terapije treba da bude što kraće i kompatibilno sa kliničkim oporavkom. Kod nekih pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega dolazilo je do prolaznog povećanja nivoa azota iz uree u krvi što se vratilo na normalu u toku ili poslije prekida terapije. Važno je prilagoditi frekvenciju doziranja u skladu sa bubrežnom funkcijom.

U slučaju trudnoće, gentamicin treba upotrebljavati samo u slučaju da ljekar smatra da je to neophodno (vidjeti dio 4.6 Trudnoća i dojenje).

Gentamicin treba upotrebljavati uz mjere opreza u stanjima koja karakteriše slabost mišića.

U slučaju značajne gojaznosti treba pratiti koncentracije seruma gentamicina i razmotriti smanjenje doze.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Treba izbjegavati istovremenu primjenu gentamicina sa drugim potencijalno ototoksičnim ili nefrotoksičnim lijekovima. Smatra se da jaki diuretici, kao što su etakrinska kiselina i furosemid, povećavaju rizik pojave ototoksičnosti, dok amfotericin B, cisplatin i cilosporin pojačavaju nefrotoksičnost. Potencijalna nefrotoksičnost cefalosporina, a posebno cefaloridina, može se takođe povećati u prisustvu gentamicina. Preporučuje se praćenje bubrežne funkcije ako se primjenjuje ova kombinacija.

Aminoglikozidi mogu da izazovu neuromuskularnu blokadu i respiratornu paralizu kod pacijenata koji u toku anestezije dobijaju mišićne relaksanse tipa kurarea.

Moguće je da indometacin povećava nivo gentamicina u plazmi kod novorođenčadi.

Istovremena upotreba sa oralnim antikoagulantima može povećati hipotrombinanemičko dejstvo.

Istovremena upotreba sa bisfosfonatima može povećati rizik pojave hipokalcemije.

Istovremena upotreba gentamicina i botulinus toksina može povećati rizik od toksičnosti zbog pojačane neuromuskulturne blokade.

Antagonizam može da se javi kod istovremene primjene gentamicina i neostigmina ili piridostigmina.

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Bezbjednost primjene tokom trudnoće i dojenja nije utvrđena. Gentamicin prolazi placentu i može da ima ototoksično dejstvo na fetus (oštećenje auditivnog ili vestibularnog nerva).

Primjena gentamicina u periodu trudnoće opravdana je samo u vitalnim indikacijama, kada očekivana korist za majku prevazilazi potencijalni rizik za plod. U tim slučajevima neophodno je praćenje koncentracija gentamicina u serumu. Pojedina ispitivanja na životinjama su pokazala teratogeno dejstvo gentamicina.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nije poznato.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva uključuju vestibularna oštećenja ili gubitak sluha, naročito nakon izlaganja ototoksičnim lijekovima ili u prisustvu disfunkcije bubrega. Povremeno se javljaju nefrotoksičnost (obično reverzibilna) i akutna bubrežna insuficijencija, preosjetljivost, anemija, dikrazije krvi, purpura, stomatitis, konvulzije i dejstva na funkciju jetre.

Prijavljeni su rijetki slučajevi hipomagnezemije poslije dugotrajne terapije i antibioticima izazvanog kolitisa.

Prijavljeni su i mučnina, povraćanje i osip.

Kao posljedica terapije gentamicinom u izuzetno rijetkim slučajevima prijavljeni su centralna neurotoksičnost uključujući encefalopatiju, konfuziju, letargiju, mentalna depresiju i halucinacije.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Hemodijaliza i peritonealna dijaliza pomažu u uklanjanju gentamicina iz krvi, iako je hemodijaliza vjerovatno efikasnija. Neuromuskularna blokada koju izaziva gentamicin se zaustavlja intravenskim davanjem soli kalcijuma.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antibakterijski lijek za sistemsku primjenu

ATC kod: J01GB03

Gentamicin je mješavina antibiotskih supstanci proizvedenih rastom mikromonospora purpuree. Njegovo dejstvo je baktericidno; antibakterijsko dejstvo je jače nego kod streptomcina, neomicina ili kanamicina.

Gentamicin ispoljava nekoliko dejstava na ćelije osjetljivih bakterija. Utiče na integritet plazma membrane i metabolizam RNK, ali je najvažnije dejstvo inhibicija sinteze proteina na nivou 30S ribozomne podjedinice.

5.2. Farmakokinetički podaci

Gentamicin se ne resorbuje dobro u gastrointestinalnom traktu. Gentamicin je 70-85% vezan za albumin plazme, a urinom se izlučuje 90% gentamicina u nepromijenjenom obliku. Poluvrijeme eliminacije kod normalnih pacijenata iznosi 2-3 sata. Efikasna koncentracija u plazmi iznosi 4-8 µg/ml. Volumen distribucije (Vd) je 0.3 l/kg. Konstanta brzine eliminacije iznosi: 0.02 h⁻¹ za anurične pacijente (kod pacijenata sa anurijom, nakon unošenja početne doze je neophodan oprez; svaka slijedeća doza mora biti redukovana u skladu sa koncentracijom gentamicina u plazmi) odnosno 0.30 h⁻¹ za normalne pacijente

Pedijatrijski pacijenti - prijevremeno rođena djeca i novorođenčad

Distribucija

Volumen distribucije gentamicina je ekvivalentan zapremini ekstracelularne vode. Kod novorođenčadi voda čini do 70-75% tjelesne mase, u poređenju sa 50-55% kod odraslih. Prostor za ekstracelularnu vodu je veći nego kod odraslih (40% tjelesne mase u poređenju sa 25% tjelesne mase kod odraslih). Prema tome, volumen distribucije gentamicina po kilogramu tjelesne mase je promjenljiv i opada sa starenjem (0.5 do 0.7 L/kg za nedonošče, 0.25 L/kg za adolescenta). Veći volumen distribucije po kilogramu tjelesne mase znači da je za postizanje adekvatne najveće koncentracije u krvi neophodna primjena veće doze po kilogramu tjelesne mase.

Eliminacija

Gentamicin se ne metaboliše u tijelu, nego se preko bubrega izlučuje u neizmijenjenom mikrobiološki aktivnom obliku. Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega poluvrijeme eliminacije iznosi 2-3 sata. Kod novorođenčadi, brzina eliminacije je smanjena zbog nezrele funkcije bubrega.

Poluvrijeme eliminacije u prosjeku iznosi 8 sati kod novorođenčadi starih 26-34 nedjelje, u poređenju sa oko 6.7 sati kod novorođenčadi starih 35-37 nedjelja.

Prema tome, vrijednosti klirensa rastu od oko 0.05 L/h kod novorođenčadi starih 27 nedjelja do 0.2 L/h kod novorođenčadi starih 40 nedjelja.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Nije primjenjivo.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista ekscipijenas

- Natrijum-edetat
- Natrijum-metabisulfit
- Propilen glikol
- Metilparaben
- Propil paraben
- Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Generalno, injekcije gentamicina ne treba miješati. Posebno su nekompatibilni u miješanom rastvoru sa gentamicin injekcijama: penicilini, cefalosporini, eritromicin, heparini, natrijum bikarbonat (zbog oslobađanja ugljen dioksida u reakciji dva rastvora; normalno se ugljen dioksid rastvara u rastvoru, ali pod nekim okolnostima mogu se formirati mali mjehurići). Razblaživanjem u tijelu ukloniće se opasnost pojave fizičke i hemijske inkompatibilnosti i omogućiti da se gentamicin primjeni istovremeno sa navedenim lijekovima u obliku bolus injekcije sa odgovarajućim ispiranjem ili na odvojena mjesta. U slučaju karbenicilina, lijek treba dati na odvojena mjesta.

6.3. Rok upotrebe

4 godine. Lijek ne treba upotrebljavati poslije datuma označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C. Čuvati u originalnom pakovanju u cilju zaštite od svjetlosti.

Čuvati van domašaja djece.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Kartonska kutija sa dva blistera (PVC/Al), svaki sadrži po 5 staklenih ampula OPC (staklo I hidrolitičke grupe) sa identifikacionim prstenom, zapremine 2 mL sa 80 mg gentamicina.

Kartonska kutija sa dva blistera (PVC/Al), svaki sadrži po 5 staklenih ampula OPC (staklo I hidrolitičke grupe) sa identifikacionim prstenom, zapremine 2 mL sa 120 mg gentamicina.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

Neupotrebljeni lijek se uništava prema važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. PROIZVOĐAČ

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Proizvođač gotovog lijeka

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gentamicin HF, rastvor za injekciju 80 mg/2 mL: 04-07.3-2-3573/21 od 01.02.2022.
Gentamicin HF, rastvor za injekciju 120 mg/2 mL: 04-07.3-2-3574/21 od 01.02.2022.

9. DATUM REVIZIJA SAŽETKA:

26.07.2024.godine