

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gentamicină Noridem 20 mg / ml soluție injectabilă / perfuzabilă

Gentamicină Noridem 40 mg / ml soluție injectabilă / perfuzabilă

Gentamicină Noridem 80 mg / ml soluție injectabilă / perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține gentamicină 20 mg (sub formă de sulfat de gentamicină).

Fiecare fiolă de 2 ml de soluție conține gentamicină 40 mg.

Fiecare ml de soluție conține gentamicină 40 mg (sub formă de sulfat de gentamicină).

Fiecare fiolă de 2 ml de soluție conține gentamicină 80 mg.

Fiecare ml de soluție conține gentamicină 80 mg (sub formă de sulfat de gentamicină).

Fiecare fiolă de 2 ml de soluție conține gentamicină 160 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție conține metabisulfit de sodiu 1,60 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă / perfuzabilă

Soluție incoloră limpede.

pH 3,00 – 5,50

Osmolalitate: 80 – 90 mOsm/kg

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Gentamicina este un antibiotic aminoglicozidic cu acțiune bactericidă cu spectru larg. Este indicat la adulți și copii, inclusiv nou-născuți.

Gentamicina este indicată pentru tratamentul infecțiilor severe cauzate de agenți patogeni sensibili la gentamicină.

În aceste condiții, gentamicina se poate administra pentru:

- infecții de tract urinar
- endocardită bacteriană

- infecții intraabdominale
- meningită cauzată de agenți patogeni Gram-negativi
- osteomielită și artrită septică
- gestionarea pacienților neutropenici cu febră despre care se suspectează că este cauzată de o infecție bacteriană
- pneumonie nosocomială (HAP) și pneumonie asociată ventilației mecanice (VAP)
- listerioză
- infecții neonatale severe.

Tratamentul pacienților cu bacteriemie apărută în asociere cu oricare dintre infecțiile enumerate mai sus sau suspectată ca fiind asociată cu acestea.

Notă:

Tratamentul combinat este indicat în principal în asociere cu un antibiotic beta-lactamic sau cu un antibiotic eficace împotriva bacteriilor anaerobe în cazul infecțiilor care pot pune viața în pericol, cauzate de un agent patogen necunoscut, în cazul infecțiilor mixte cu bacterii anaerobe și aerobe, în cazul endocarditei bacteriene, în cazul infecțiilor sistemice cu *Pseudomonas* și la pacienții neutropenici cu febră despre care se suspectează că este cauzată de o infecție bacteriană.

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea corespunzătoare a agenților antibacterieni.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza depinde de severitatea cadrului clinic, de mediul clinic, de funcționalitatea renală a pacientului și de tipul infecției. Gentamicina este disponibilă în mai multe forme de prezentare, unele dintre care fiind mai adecvate pentru administrarea intravenoasă în doze mari. Doza este calculată în funcție de greutatea corporală a pacientului.

Doza zilnică recomandată la adolescenți și adulți cu funcție renală normală se administrează preferabil ca doză unică, sau, alternativ, divizată în 2 doze separate.

În cazul unor agenți patogeni specifici sau al unor zone infectate specifice, se poate adopta o schemă de dozare cu o frecvență mai mare decât de două ori pe zi, conform recomandărilor din orientările locale și naționale.

Nu se recomandă doza zilnică în priză unică în cazul endocarditei, în funcție de patogenii responsabili. În ce privește endocardita, trebuie urmate orientările de la nivel local și național privind tratamentul cu gentamicină și monitorizarea concentrațiilor serice.

Calcularea dozei trebuie să se bazeze pe greutatea corporală ideală.

Recomandări pentru dozare

Doze (adulți și adolescenți)

Doza recomandată: 3 – 6 mg gentamicină / kg / zi

Dozele ulterioare se vor ajusta în funcție de concentrațiile serice (vezi „Recomandări privind monitorizarea”), utilizând orientările locale sau nomograme.

Dozarea la pacienții cu funcție renală afectată

Gentamicina se excretă în principal prin filtrare glomerulară. Prin urmare, dozarea la pacienții cu funcție renală afectată trebuie ajustată în consecință.

Ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală trebuie să se bazeze, de asemenea, și pe

monitorizarea terapiei medicamentoase. În cazul pacienților cu scheme de dozare zilnice în priză unică, se recomandă în general prelungirea intervalului dintre doze. Intervalul inițial dintre dozele administrate trebuie să fie de cel puțin 24 ore, și se va prelungi în funcție de gradul de insuficiență renală și de rezultatele monitorizării concentrațiilor serice de gentamicină. Sunt disponibile date limitate cu privire la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) în cazul administrării unei doze zilnice unice.

Ajustarea dozelor

Sunt disponibile nomograme pentru calcularea dozei sau a intervalului de administrare a dozelor, care depinde de vârsta, greutatea corporală și funcția renală ale pacientului, precum și de concentrațiile plasmatice. Trebuie respectate orientările de la nivel local, dacă sunt disponibile. Dacă nu sunt disponibile nomograme sau orientări locale, se pot folosi următoarele indicații:

Există două posibilități pentru ajustarea dozei:

- A. Prolungirea intervalului dintre doze, simultan cu menținerea aceleiași doze (dozele ulterioare sunt identice cu doza inițială).
- B. Reducerea dozei, simultan cu menținerea aceluiași interval între doze (dozele ulterioare sunt mai mici decât doza inițială).

În cazul pacienților cu doze zilnice în priză unică, este de preferat prelungirea intervalului dintre doze. În cazul pacienților cu doze zilnice cu mai multe administrări, este de preferat reducerea dozei.

În tabelul următor se oferă o linie de ghidare pentru reducerea dozei, concomitent cu menținerea aceluiași interval între doze (interval de dozare de 8 ore):

Creatinină serică (mg / 100 ml)	Clearance-ul creatininei (ml /min / 1,73 m²)	Doze ulterioare (ca procent al dozei inițiale)
mai puțin de 1,0	peste 100	100
1,1 – 1,3	71 – 100	80
1,4 – 1,6	56 – 70	65
1,7 – 1,9	46 – 55	55
2,0 – 2,2	41 – 45	50
2,3 – 2,5	36 – 40	40
2,6 – 3,0	31 – 35	35
3,1 – 3,5	26 – 30	30
3,6 – 4,0	21 – 25	25
4,1 – 5,1	16 – 20	20
5,2 – 6,6	11 – 15	15
6,7 – 8,0	mai puțin de 10	10

De asemenea, trebuie reținut că funcția renală se poate modifica în cursul tratamentului.

Clearance-ul creatininei trebuie să fie parametrul de elecție, în special la pacienții cu concentrații plasmatice ale creatininei oscilante, cum sunt cele observate în prezența unor infecții severe (de exemplu sepsis).

Dacă se cunosc numai valorile creatininei serice, clearance-ul creatininei se poate estima cu ajutorul următoarelor formule:

Bărbați:

$$\text{Clcr} = \frac{\text{Greutatea corporală în kg} \times (140 \text{ minus vârsta în ani})}{72 \times \text{creatinină serică (mg / 100 ml)}}$$

sau

Bărbați:

$$\text{Clcr} = \frac{\text{Greutatea corporală în kg} \times (140 \text{ minus vârsta în ani})}{0,814 \times \text{creatinină serică (μmol/l)}}$$

Femei: 0.85 x valoarea de mai sus

Dacă se utilizează valorile creatininei serice pentru evaluarea funcției renale, aceste valori trebuie măsurate de mai multe ori, întrucât există o corelație cu valorile clearance-ului creatininei doar atunci când insuficiența renală rămâne neschimbată.

Copii și adolescenți

Doza zilnică recomandată la copii cu vârsta de 1 an și peste, cu funcție renală normală, este de 3 – 6 mg / kg / zi ca doză unică (de preferat), sau împărțită în două doze. Doza zilnică recomandată la copii după prima lună de viață este de 4,5 – 7,5 mg / kg pe zi și se administrează preferabil ca doză unică, sau, alternativ, împărțită în 2 doze separate. Doza zilnică recomandată la nou-născuți este de 4 – 7 mg / kg de greutate corporală pe zi. Având în vedere timpul de înjumătățire plasmatică mai lung, nou-născuților li se administrează doza necesară în doză unică.

Trebuie acordată atenție deosebită preparării (diluării) și cantității administrate. Orice eroare, oricât de mică, poate avea un impact considerabil asupra concentrațiilor serice atinse.

Vârstnici

Există unele dovezi conform cărora pacienții vârstnici pot fi mai sensibili la toxicitatea cauzată de aminoglicozide, fie că este determinată de o disfuncție vestibulară sau auditivă anterioară, fie de o disfuncție renală la limită. Prin urmare, terapia trebuie monitorizată îndeaproape prin măsurarea frecventă a concentrațiilor serice de gentamicină, evaluarea funcției renale și a semnelor de ototoxicitate. Dacă funcția renală este afectată, doza zilnică recomandată trebuie redusă și ajustată în raport cu funcția renală.

Insuficiență hepatică

În cazurile de insuficiență hepatică, se poate prescrie gentamicina și nu este necesară nicio ajustare a dozei.

Stabilirea dozei pentru pacienții care urmează hemodializă

Gentamicina este dializabilă. Se poate preconiza că o ședință de hemodializă cu durata de 4 – 5 ore sau 8 – 12 ore va reduce concentrațiile cu 50 – 60 % și, respectiv, 70 – 80 %. După fiecare ședință de dializă, se vor administra pacientului doze individuale de rapel, pe baza concentrațiilor serice de gentamicină actuale. În mod normal, doza recomandată după dializă este de 1 – 1,7 mg / kg de greutate corporală.

Deoarece pacienții care efectuează hemodializă urmează, de regulă, terapie anticoagulantă, în aceste cazuri nu se vor administra injecții intramusculare, din cauza riscului de formare de hematoame.

Pacienți obezi

Calcularea dozei trebuie să se bazeze pe greutatea corporală ideală. În cazurile de obezitate considerabilă, trebuie monitorizate îndeaproape concentrațiile serice de gentamicină.

Recomandări privind monitorizarea

Monitorizarea regulată a concentrațiilor serice de gentamicină se recomandă în cazul tuturor pacienților, și cu precădere la vârstnici, nou-născuți, pacienți obezi și pacienți cu insuficiență renală, precum și la pacienții cu fibroză chistică. Nu trebuie prescrisă gentamicina dacă nu se poate efectua monitorizarea concentrațiilor serice.

Nu există linii directoare universal acceptate în ce privește monitorizarea terapiei medicamentoase cu gentamicină. Trebuie urmate liniile directoare privind monitorizarea și ajustarea dozelor de la nivel local, dacă sunt disponibile. Se recomandă următoarele: Se recomandă monitorizarea înainte de administrarea dozei (concentrație minimă), pentru a avea siguranța că intervalul dintre doze este corect. Concentrațiile minime se măsoară la sfârșitul unui interval de dozare și nu trebuie să depășească 1 mg / l în cazul dozei zilnice cu administrare unică, sau 2 mg / l în cazul dozei zilnice cu mai multe administrări. Concentrațiile mai mari decât cele de mai sus indică faptul că este necesară prelungirea intervalului dintre doze, și nu reducerea dozei.

Se recomandă monitorizarea după administrarea dozei (concentrație maximă), pentru a verifica dacă o anumită doză este adecvată sau pentru a avea siguranța că doza nu este excesivă și nu are potențialul de a cauza toxicitate. Concentrațiile maxime trebuie măsurate la o oră după administrarea unei doze în bolus pe cale intravenoasă sau intramusculară, sau la 30 minute după terminarea unei perfuzii. O valoare a concentrațiilor plasmatice < 4 mg / l indică faptul că este probabil ca doza să fie neadecvată și că trebuie luată în considerare mărirea dozei; o valoare a concentrațiilor plasmatice > 10 mg / l indică un risc crescut de toxicitate, în special ototoxicitate, și trebuie luată în considerare reducerea dozei.

Orice modificare a dozei trebuie reevaluată în raport cu concentrațiile de dinaintea administrării dozei și de după aceasta, pentru a confirma că noua doză este adecvată și intervalul dintre doze este corect.

Mod de administrare

Pentru injectare intramusculară sau intravenoasă sau pentru perfuzare intravenoasă după diluare prealabilă. Aceeași schemă de dozare se recomandă și pentru doza cu administrare intramusculară și intravenoasă. Administrarea intramusculară trebuie avută în vedere atunci când calea intravenoasă nu este practicabilă, sau este mai puțin adecvată pentru pacient.

Dacă există indicații medicale în acest sens, gentamicina poate fi injectată direct în venă, nediluată; injecția trebuie administrată lent, în cursul a 2 – 3 minute. Administrarea intravenoasă directă și rapidă poate determina, inițial, concentrații potențial neurotoxice, și este esențial ca doza prescrisă să fie administrată în decursul perioadei de timp recomandate.

În mod alternativ, doza prescrisă trebuie dizolvată în cel mult 100 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg / ml (0,9 %) sau în soluție injectabilă de glucoză 50 mg / ml (5 %), iar soluția respectivă trebuie perfuzată în decursul a maximum 20 minute. Injecția/perfuzia nu trebuie administrată în asocieri cu alte substanțe medicamentoase (vezi și pct. 6.2).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Administrare subcutanată, din cauza lipsei eficacității și debutului necrozei la locul de injectare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări

În cazurile de insuficiență renală avansată sau hipoacuzie preexistentă în urechea internă, gentamicina trebuie utilizată numai în indicațiile pentru afecțiunile care pun viața în pericol. Deoarece

gentamicina are proprietăți de blocare neuromusculară, la pacienții cu boli neuromusculare preexistente (de exemplu miastenia gravis, boala Parkinson) este necesară o vigilență deosebită. Acest lucru este valabil și în cazul pacienților cărora li se administrează concomitent relaxante musculare (de exemplu, în asociere cu gentamicina administrată perioperator).

Alți factori importanți care pot predispuce pacientul la toxicitate sunt diabetul, disfuncțiile vestibulare auditive, otita medie, antecedentele de otită medie, administrarea anterioară de medicamente ototoxice și o hipersensibilitate determinată genetic la ototoxicitatea indusă de aminoglicozide.

Pacienții cu mutații ale ADN-ului mitocondrial (în special substituția bazei A cu G la nivelul nucleotidei 1555 din gena 12S ARNr) prezintă un risc crescut de ototoxicitate, chiar dacă concentrațiile serice de aminoglicozide se încadrează în intervalul de valori recomandat în timpul tratamentului. La acești pacienți trebuie luate în considerare opțiuni alternative.

La pacienții cu antecedente relevante de mutații pe linie maternă sau hipoacuzie indusă de aminoglicozide trebuie avute în vedere tratamente alternative sau testare genetică înainte de administrare.

Leziuni renale și vestibulocohleare

Afectarea funcției renale

Semnele clinice de deteriorare renală sunt: proteinurie, cilindurie, hematurie, oligurie, valori crescute de creatinină și uree în sânge. În cazuri izolate, se poate produce insuficiență renală acută (vezi pct. 4.8).

Efecte asupra nervilor vestibulocohleari

Este posibil să se producă lezarea nervului vestibulocohlear (al optulea nerv cranian), cu afectarea echilibrului și auzului. Leziunile la nivel vestibular reprezintă cea mai frecventă reacție ototoxică. Inițial, pierderea auzului se manifestă printr-o acuitate redusă la frecvențe înalte și este în general ireversibilă. Simptomele de ototoxicitate sunt: amețală, țuit/șuierat (tinitus), vertij, pierderea echilibrului și, mai puțin frecvent, pierderea auzului (vezi pct. 4.8). La pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal, care urmează hemodializă intermitentă sau dializă peritoneală cronică, toxicitatea se manifestă predominant la nivel auditiv, deoarece rinichii nu mai sunt funcționali.

Copii și adolescenți

Conform datelor disponibile, toxicitatea renală și auditivă este rară la nou-născuți și copii.

Factori de risc

Riscul de dezvoltare a toxicității renale și auditive crește în cazul perioadelor de tratament de peste 5 – 7 zile, chiar și la subiecți sănătoși; riscul este mai mare la pacienții cu insuficiență renală. Cu toate acestea, poate să apară toxicitate precoce chiar și de la primele doze.

Toxicitatea renală nu depinde de atingerea concentrațiilor plasmatice maxime (C_{max}). În ce privește toxicitatea auditivă și cea vestibulară, nu există dovezi privind o eventuală corelație cu nivelul concentrațiilor plasmatice maxime atinse, chiar și atunci când tratamentul se administrează în doză zilnică unică.

Principalii factori de risc pentru nefrotoxicitate (și, la unii pacienți, ototoxicitate) sunt:

- cele mai frecvente situații clinice care favorizează hipoperfuzia renală și sunt însoțite de o eliminare redusă a aminoglicozidelor

- vârsta > 75 ani (modificări fiziologice ale funcției renale, începând cu vârsta de 60 ani),
- deshidratare, deseori legată de vârstă,
- terapia combinată cu anumite medicamente, în special diureticele de ansă (vezi pct. 4.5),
- insuficiență ventriculară stângă, hipovolemie, stare de șoc,
- hipoalbuminemie,
- ciroză stadiul B și C conform clasificării Child-Pugh,

- situații clinice care sporesc riscul de deteriorare renală

- nefropatie preexistentă sau concomitentă,
- terapia combinată cu anumite medicamente (vezi pct. 4.5).

Diaree asociată cu antibiotice și colită pseudomembranoasă

S-au observat diaree și colită pseudomembranoasă atunci când gentamicina este administrată în asociere cu alte antibiotice. Aceste diagnostice trebuie luate în considerare la fiecare pacient care dezvoltă diaree în timpul tratamentului sau imediat după acesta. Tratamentul cu gentamicină trebuie întrerupt dacă pacientul suferă de diaree severă și/sau diaree cu sânge în timpul tratamentului, și se va institui o terapie adecvată. Nu trebuie administrate medicamente care inhibă peristaltismul (vezi pct. 4.8).

Tratamentul cu gentamicină poate determina o creștere excesivă a microorganismelor rezistente la medicamente. În acest caz, trebuie inițiat un tratament corespunzător.

Precauții

Pentru a evita reacțiile adverse la medicament, se recomandă monitorizarea continuă a funcției renale (creatinina serică, clearance-ul creatininei înaintea și în timpul administrării și după administrare) și efectuarea de controale ale funcției vestibulare și cohleare, precum și ale valorilor hepatice și de laborator.

- Monitorizarea concentrațiilor serice de gentamicină (vezi pct. 4.2)
- Dacă este posibil, se va limita durata tratamentului la 10 – 14 zile.
- Se va evita instituirea unei noi terapii cu aminoglicozide imediat după o linie de tratament cu aminoglicozide precedentă: interval de 7 – 14 zile fără tratament, dacă este posibil.
- Dacă este posibil, nu se vor administra concomitent alte substanțe cu potențial ototoxic și nefrotoxic. Dacă acest lucru nu se poate evita, se recomandă o monitorizare deosebit de atentă a funcției renale.
- Se va asigura o hidratare adecvată și o excreție adecvată de urină.

Doza zilnică unică

Datele referitoare la doza zilnică unică (DZU) indică faptul că această metodă de prescripție:

- optimizează valorile farmacocinetice-farmacodinamice (vezi pct. 5.1),
- promovează difuzarea în țesuturi,
- are o eficacitate clinică cel puțin identică cu cea obținută în urma administrării divizate în mai multe injecții zilnice,
- determină toxicitate renală și toxicitate auditivă comparabile sau chiar mai scăzute decât cele observate cu alte metode de administrare,
- reduce riscul de apariție a unor tulpini mutante rezistente la antibiotice.

Acest medicament conține:

- Metabisulfid de sodiu, care, rareori, poate cauza reacții severe de hipersensibilitate și bronhospasm.
- Sodiu: Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per fiolă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Trebuie evitată administrarea concomitentă a gentamicinei cu alte medicamente cu potențial ototoxic sau nefrotoxic. Dacă sunt necesare asemenea combinații, trebuie intensificată monitorizarea funcției auditive/renale.

Asocieri contraindicate: Este contraindicată administrarea concomitentă cu alte aminoglicozide din cauza riscului crescut de nefrotoxicitate și ototoxicitate.

Asocieri nerecomandate

+ Polimixină B: Efecte nefrotoxice cumulative. Dacă nu se poate evita asocierea, justificarea bacteriologică pentru utilizarea acesteia trebuie să fie indiscutabilă și este necesară o strictă supraveghere.

+ Toxina botulinică: Risc de potențare a efectelor toxinei botulinice cu aminoglicozide (extrapolat pe baza efectelor observate cu botulismul). Se va utiliza un antibiotic diferit.

Combinații care necesită precauții de utilizare

+ Cefalotină: S-a susținut că cefalotina sporește nefrotoxicitatea aminoglicozidelor. Trebuie monitorizată funcția renală.

+ Miorelaxante nedepolarizante: Potențarea relaxantelor musculare nedepolarizante atunci când antibioticul este administrat parenteral și/sau peritoneal înaintea, în timpul sau după administrarea agentului de blocare neuromusculară.

Se va monitoriza gradul de relaxare musculară la terminarea anesteziei.

+ Diuretice de ansă: Risc nefrotoxic și ototoxic crescut din cauza aminoglicozidelor (insuficiență renală funcțională asociată cu deshidratare indusă de diuretice).

Combinarea este posibilă, însoțită de monitorizarea stării de hidratare, a funcțiilor renală și vestibulocohleară și a concentrațiilor plasmatiche de aminoglicozide.

Combinații de care trebuie să se țină cont

+ Alte aminoglicozide administrate consecutiv: Trebuie avut în vedere riscul de ototoxicitate cumulativă.

+ Amfotericină B, administrată i.v.: Risc crescut de nefrotoxicitate.

+ Ciclosporină: Creștere mai semnificativă a valorilor creatininei serice decât în cazul ciclosporinei în monoterapie, însoțită de risc nefrotoxic crescut.

+ Compuși organici cu platină: Efecte ototoxice și/sau nefrotoxice cumulative, în special în cazuri de insuficiență renală anterioară. În ce privește medicamentele care conțin cisplatină, trebuie reținut că nefrotoxicitatea gentamicinei se poate prelungi ulterior timp de 3 – 4 săptămâni după administrarea acestor substanțe.

+ Tacrolimus: Creștere mai semnificativă a valorilor creatininei serice decât în cazul tacrolimusului în monoterapie (sinergie a efectelor nefrotoxice ale ambelor substanțe).

+ Anestezie cu metoxifluran: Aminoglicozidele pot crește efectul nefrotoxic al metoxifluranului. Administrarea concomitentă poate cauza nefropatii extrem de severe.

+ Indometacină: poate crește concentrația plasmatică a gentamicinei în cazul nou-născuților.

+ Anticoagulante: administrarea concomitentă de anticoagulante orale poate crește efectul hipotrombinemic.

+ Bisfosfonați: administrarea concomitentă de bifosfonați poate crește riscul de hipocalcemie.

+ Substanțele de contrast iodate, metotrexatul, agenții antivirali (de exemplu grupa “–ciclovir”, foscarnet), pentamidina pot crește riscul de nefrotoxicitate.

+ Terapia combinată cu antibiotice din grupa glicopeptidelor, cum sunt vancomicina și teicoplanina, ar crește riscul de leziuni vestibulocohleare.

+ Administrarea concomitentă a gentamicinei cu neostigmina sau piridostigmina poate determina o activitate antagonistă a efectului acesteia.

+ Digoxin: Se cunoaște că gentamicina crește concentrațiile serice de digoxină.

Gentamicină/alte antibiotice

Terapia combinată cu antibiotice adecvate (de exemplu cu beta-lactamice) poate duce la un efect sinergic. Efectele sinergice au fost descrise referitor la acil-amino-peniciline asupra *Pseudomonas aeruginosa*, la ampicilină asupra enterococilor și la cefalosporine asupra *Klebsiella pneumoniae*.

Probleme specifice de alterare a valorilor INR

La pacienții cărora li s-au administrat antibiotice s-au raportat numeroase cazuri de creștere a activității antagoniste a vitaminei K. Contextul infecțios sau inflamator, precum și vârsta și starea generală a pacientului, par să constituie factori de risc. În asemenea circumstanțe, pare dificil de distins dacă alterarea valorilor INR se datorează bolii infecțioase în sine sau tratamentului împotriva acesteia. Totuși, unele grupe de antibiotice sunt mai implicate decât altele, în special fluorochinolonele, macrolidele, ciclinele, cotrimoxazolul și anumite cefalosporine.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea gentamicinei în perioada sarcinii. Studiile la animale au indicat un efect toxic al gentamicinei asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Gentamicina traversează bariera placentară și atinge concentrații măsurabile în țesutul fetal și în lichidul amniotic. Există un risc potențial ca gentamicina să producă leziuni la nivelul urechii interne și al rinichilor la făt, prin urmare este de dorit să se efectueze screeningul auditiv neonatal (emisii otoacustice).

Din aceste motive, în principiu, gentamicina trebuie utilizată în perioada sarcinii numai pentru indicații privind afecțiuni care pun viața în pericol și numai dacă nu sunt disponibile alternative terapeutice mai sigure.

Alăptarea

Cantități mici de gentamicină se excretă în laptele uman și s-au descoperit concentrații serice scăzute la sugarii alăptați la sân. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe sau a nu administra tratamentul cu gentamicină. La sugarii alăptați la sân poate apărea diaree și colonizarea mucoaselor cu fungi asemănători levurilor. Trebuie luată în considerare și posibilitatea sensibilizării.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele gentamicinei asupra fertilității la om. La animale, s-au consemnat reacții adverse ale gentamicinei asupra fertilității masculine (vezi pct. 5.3). Bărbații trebuie sfătuiți să nu procreze în timpul tratamentului și să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de maximum 3 luni după tratament. Înainte de începerea tratamentului, pacienții de sex masculin trebuie sfătuiți să solicite consiliere privind conservarea spermei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii cu privire la capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Întrucât este probabil ca acest tratament să inducă tulburări de echilibru, șoferii și operatorii de utilaje trebuie avertizați asupra riscului potențial.

4.8 Reacții adverse

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse considerate a avea cea mai mare probabilitate de corelație cu tratamentul sunt enumerate mai jos, clasificate pe organe și frecvență. Frecvențele se definesc astfel:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$);

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$);

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$);

Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$);

Foarte rare ($< 1/10\ 000$);

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$)	Foarte rare ($< 1/10\ 000$)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări					Superinfecție (cauzată de bacterii rezistente la gentamicină), colită pseudomembranoasă (vezi pct. 4.4) ¹
Tulburări hematologice și limfatice		Discrazie		Trombocitopenie, reticulocitopenie, leucopenie, eozinofilie, granulocitopenie, anemie	
Tulburări ale sistemului imunitar					Reacție anafilactică (inclusiv șoc anafilactic) și hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție			Hipokaliemie, hipocalcemie, hipomagnezemie, sindrom Bartter la pacienții tratați cu doze mari sau pe o perioadă îndelungată (peste 4 săptămâni), pierderea poftei de mâncare, pierdere în greutate	Hipofosfatemie	
Tulburări psihice				Confuzie, halucinații, depresie	
Tulburări ale sistemului nervos			Polineuropatii, parestizie periferică	Encefalopatie, crize convulsive, bloc neuromuscular, amețeală, vertij, tulburări de	Letargie

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$)	Foarte rare ($< 1/10\ 000$)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
				echilibru, cefalee (vezi pct. 4.4)	
Tulburări oculare				Tulburări de vedere	
Tulburări acustice și vestibulare				Leziuni vestibulare, pierderea auzului, boala Meniere, tinitus (vezi pct. 4.4)	Pierderea ireversibilă a auzului, surditate
Tulburări vasculare				Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială	
Tulburări gastro-intestinale			Vărsături, greață, hipersalivație, stomatită		
Tulburări hepatobiliare			Valori crescute ale aspartat aminotransferazei (AST), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT), valori crescute ale fosfatazei alcaline (ALP) (toate reversibile) Valori crescute ale bilirubinei serice		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie de cauză alergică	Înroșirea pielii	Eritem polimorf, alopecie	Necroliză epidermică toxică, sindromul Stevens-Johnson ² , Urticarie, purpură
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Dureri musculare (mialgie)	Amiostazie	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente (≥ 1/100 - < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 - < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 - < 1/1 000)	Foarte rare (< 1/10 000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări renale și ale căilor urinare	Afectarea funcției renale		Creșterea concentrațiilor de azot din sânge (reversibilă)	Insuficiență renală acută, hiperfosfaturie, aminoacidurie, sindrom Fanconi la pacienții tratați cu doze mari pe perioade prelungite (vezi pct. 4.4)	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Temperatură corporală crescută	Durere la nivelul locului de injectare	

¹ În general, în aceste cazuri sunt implicate și alte antibiotice.

² Pot apărea sub formă de reacții de hipersensibilitate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Gentamicina are un indice terapeutic restrâns. În eventualitatea unei acumulări (de exemplu ca urmare a afectării funcției renale), se poate produce deteriorarea rinichilor și lezarea nervului vestibulocohlear. Deteriorarea renală se corelează cu concentrații minime de peste 4 mg / l.

Tratament în caz de supradozaj:

Se întrerupe administrarea medicației. Nu există un antidot specific. În eventualitatea unui supradozaj sau a unei reacții toxice, dializa peritoneală sau hemodializa vor scădea concentrațiile de gentamicină.

În eventualitatea unei blocaje neuromusculare (cauzată în principal de interacțiuni, vezi detaliile), este oportună administrarea de clorură de calciu și, dacă este necesar, ventilația artificială.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene aminoglicozide; alte aminoglicozide
Codul ATC: J01GB03

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al gentamicinei se bazează pe interferența cu biosinteza proteică la nivelul ribozomilor bacterieni, datorită interacțiunii cu ARNr și succesivei inhibări a translației. Acest lucru are drept rezultat o acțiune bactericidă. Gentamicina este bactericidă, având o activitate antibacteriană mai mare decât streptomicina, neomicina sau kanamicina.

În general, gentamicina este activă împotriva multor bacterii aerobe Gram-negative și împotriva unor bacterii aerobe Gram-pozitive. Gentamicina nu este activă împotriva fungilor, virusurilor și majorității bacteriilor anaerobe.

Raportul farmacocinetică/farmacodinamie

Eficacitatea depinde în mare măsură de raportul dintre concentrația serică maximă (C_{max}) și concentrația inhibitorie minimă (CIM) relevantă pentru patogenul în cauză.

Mecanism de instalare a rezistenței

Rezistența la gentamicină se poate baza pe următoarele mecanisme:

- Inactivare enzimatică: Modificările enzimatică ale moleculelor aminoglicozidelor reprezintă cel mai frecvent mecanism de instalare a rezistenței. Acest lucru este mediat de acetiltransferaze, fosfotransferaze sau nucleotidiltransferaze, care sunt codificate în principal de plasmide.
- Penetrare redusă și eflux activ: Aceste mecanisme de rezistență sunt observate cu precădere la *Pseudomonas aeruginosa*.
- Modificarea structurii țintă: În interiorul ribozomilor se produc modificări care cauzează rezistență. Acestea apar fie din cauza mutației, fie din cauza formării de metiltransferaze.

Există o rezistență încrucișată considerabilă între gentamicină și alte antibiotice aminoglicozide.

Valori critice

Gentamicina este testată utilizând serii de diluție standard. Au fost stabilite următoarele concentrații inhibitorii minime pentru a distinge microorganismele sensibile de cele rezistente:

Valorile critice EUCAST (Comitetul European pentru Testarea Sensibilității la Antimicrobiene), versiunea 12.0, 01.01.2022):

Agent patogen	Sensibil	Rezistent
Enterobacteriales (infecții sistemice) ¹	$\leq 2 \text{ mg / l}$	$> 2 \text{ mg / l}$
Enterobacteriales (infecții provenite din tractul urinar)	$\leq 2 \text{ mg / l}$	$> 2 \text{ mg / l}$
<i>Acinetobacter spp.</i> (infecții sistemice) ¹	$\leq 4 \text{ mg / l}$	$> 4 \text{ mg / l}$
<i>Acinetobacter spp.</i> (infecții provenite din tractul urinar)	$\leq 4 \text{ mg / l}$	$> 4 \text{ mg / l}$
<i>Staphylococcus aureus</i>	$\leq 2 \text{ mg / l}$	$> 2 \text{ mg / l}$
Stafilococi coagulazo negativi	$\leq 2 \text{ mg / l}$	$> 2 \text{ mg / l}$
<i>Enterococcus spp.</i> (testarea rezistenței ridicate la aminoglicozide)	Notă ²	Notă ²
Streptococi din grupul Viridans (testarea rezistenței ridicate la aminoglicozide)	Notă ²	Notă ²
Valori critice FC/FD (fără legătură cu specia)	$\leq 0,5 \text{ mg / l}$	$> 0,5 \text{ mg / l}$

¹ Pentru infecțiile sistemice, aminoglicozidele trebuie utilizate în combinație cu altă terapie activă. În aceste circumstanțe, valoarea critică/valoarea de departajare în scop epidemiologic (ECOFF) poate fi utilizată pentru a distinge între organismele care prezintă mecanisme de rezistență dobândită și cele care

nu o prezintă. În cazul tulpinilor izolate fără mecanisme de rezistență, se va include un comentariu în raport: „Aminoglicozidele sunt frecvent administrate în combinație cu alte substanțe, fie pentru a susține activitatea aminoglicozidelor, fie pentru a extinde spectrul terapiei. În cazul infecțiilor sistemice, aminoglicozidele trebuie susținute de altă terapie activă.” Pentru informații suplimentare, consultați http://www.eucast.org/guidance_documents/.

² Gentamicina poate fi utilizată pentru testarea rezistenței ridicate la aminoglicozide (HLAR). Test negativ: Izolatele cu CIM ≤ 128 mg / l sau o zonă de inhibare cu diametrul ≥ 8 mm la gentamicină. Tulpina izolată este de tip sălbatic pentru gentamicină și are rezistență intrinsecă scăzută. Este posibil ca acest lucru să nu fie valabil și în cazul altor aminoglicozide. Se poate preconiza o acțiune sinergică cu penicilinele sau glicopeptidele dacă izolatul este sensibil la penicilină sau glicopeptide. Test pozitiv: Izolatele cu CIM > 128 mg / l sau o zonă de inhibare cu diametrul < 8 mm la gentamicină. Tulpina izolată are rezistență ridicată la gentamicină și la alte aminoglicozide, cu excepția streptomisinei, pentru care trebuie testată separat, dacă este necesar. Nu se va avea acțiune sinergică cu peniciline sau glicopeptide.

Prevalența rezistenței dobândite

Prevalența rezistenței dobândite a speciilor individuale poate varia în funcție de zona geografică și în timp.

Prin urmare, în special pentru tratamentul adecvat al infecțiilor severe, sunt necesare informații specifice la nivel local în ceea ce privește rezistența. Dacă există îndoieli cu privire la eficacitatea gentamicinei din cauza situației de rezistență locale, trebuie solicitat un consult de specialitate. În special în caz de infecții grave sau eșec terapeutic, trebuie solicitat un diagnostic microbiologic care să includă identificarea agentului patogen și sensibilitatea acestuia la gentamicină.

Specii frecvent sensibile
<i>Microorganisme Gram-pozitive aerobe</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> ^o
<i>Microorganisme Gram-negative aerobe</i>
<i>Acinetobacter pittii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> # <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella enterica</i> (Enteritis-Salmonellen) <i>Serratia liquefaciens</i> ^o <i>Serratia marcescens</i>
Specii în cazul cărora rezistența dobândită poate constitui o problemă
<i>Microorganisme Gram-pozitive aerobe</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Staphylococcus haemolyticus</i> + <i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Microorganisme Gram-negative aerobe</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Organisme cu rezistență înăscută

<i>Microorganisme Gram-pozitive aerobe</i>
<i>Enterococcus</i> spp. §
<i>Streptococcus</i> spp. §
<i>Microorganisme Gram-negative aerobe</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Microorganisme anaerobe</i>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Clostridioides difficile</i>
<i>Altele</i>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

° La data publicării acestor tabele, nu erau disponibile date actualizate. În lucrările științifice de specialitate primare, standardele de referință și recomandările terapeutice, se presupune că speciile respective sunt sensibile.

+ În cel puțin o regiune, incidența rezistenței este de peste 50%.

§ Efect clinic dovedit în combinație cu penicilină pentru tratamentul endocarditei enterococice și streptococice, în lipsa unei rezistențe ridicate (*Enterococci*).

În secțiile de terapie intensivă, incidența rezistenței este $\geq 10\%$.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

La fel ca în cazul tuturor antibioticelor aminoglicozide, gentamicina nu este practic deloc absorbită în mucoasa intestinală sănătoasă în urma administrării orale. Prin urmare, administrarea terapeutică se va face pe cale parenterală, adică intravenoasă sau intramusculară.

După administrarea intramusculară a 1 mg/kg greutate corporală, concentrațiile serice maxime de gentamicină ating o valoare medie de 3,5 – 6,4 mg / l după 30 – 60 minute. După o scurtă perfuzare intravenoasă de 15 – 30 minute, după o oră se ating concentrații serice similare celor atinse după administrarea intramusculară.

Concentrațiile serice terapeutice se încadrează, în general, între 2 și 8 mg / l. Nu trebuie depășite concentrații serice maxime de 10-12 mg / l în cadrul unei administrări convenționale, de câteva ori pe zi. Înainte de a repeta administrarea, concentrațiile serice trebuie să fi scăzut până la mai puțin de 2 mg / l la pacienții cu administrare convențională, de câteva ori pe zi. Concentrația minimă trebuie să fie mai mică de 1 mg / l în cazul administrării zilnice unice.

Distribuție

Pentru gentamicină, volumul de distribuție este aproximativ echivalent cu volumul apei extracelulare. La nou-născuți, apa reprezintă între 70 și 75 % din greutatea corporală, comparativ cu 50 – 55 % la adulți.

Compartimentul extracelular este mai mare (40 % din greutatea corporală, comparativ cu 25 % din greutatea corporală la adulți). Prin urmare, acest lucru influențează volumul de distribuție al gentamicinei pe kg de greutate corporală, acesta scăzând direct proporțional cu creșterea vârstei, de la 0,5 – 0,7 l / kg la sugarii prematuri, până la 0,25 l / kg la adolescenți. Volumul de distribuție mai mare

pe kg de greutate corporală la sugarii nou-născuți înseamnă că pentru a atinge o concentrație maximă adecvată în sânge trebuie administrată o doză mai mare pe kg de greutate corporală.

Distribuția gentamicinei în diferitele organe determină concentrații tisulare variate, cea mai mare concentrație fiind prezentă la nivelul țesutului renal. Concentrații mai scăzute se regăsesc la nivelul ficatului și vezicii biliare, plămânilor și splinei. Nu sunt detectabile urme de gentamicină în țesutul cerebral și nervos în urma administrării parenterale, și nu se regăsesc concentrații măsurabile în oase în timpul tratamentului pe termen scurt. Gentamicina nu penetrează prostata.

După injecții repetate de gentamicină, aproximativ 50 % din concentrațiile plasmatice care pot fi atinse se regăsesc în lichidul sinovial, pleural, pericardic și peritoneal. Trecerea gentamicinei în lichidul cefalorahidian este minimă, chiar și atunci când meningele este inflammat (până la 20 % din concentrațiile plasmatice corespunzătoare).

Gentamicina traversează bariera placentară. La făt, concentrațiile pot atinge 30 % din concentrațiile plasmatice la mamă. Cantități mici de gentamicină se excretă în laptele matern (unde concentrațiile reprezintă 1/3 din cele din plasma maternă).

Legarea de proteinele plasmatice este mai mică de 10 %.

S-a raportat absorbția sistemică a gentamicinei și a altor aminoglicozide în urma administrării topice pe pielea descumată și pe arsuri și în urma instilării în plăgi, cavități și articulații și a irigării acestora.

Metabolizare și eliminare

Gentamicina nu este metabolizată în organism, ci mai degrabă excretată, nemodificată, într-o formă microbiologic activă, în principal prin filtrare glomerulară la nivelul rinichilor. Timpul de înjumătățire plasmatică la pacienții cu funcție renală normală este de aproximativ 2-3 ore.

Constanta ratei de eliminare este:

1. $0,02 \text{ h}^{-1}$ la pacienții anurici*
2. $0,30 \text{ h}^{-1}$ în condiții normale

* În consecință, la pacienții anurici trebuie să se procedeze cu precauție după doza inițială obișnuită, orice administrare ulterioară fiind redusă în funcție de concentrațiile plasmatice de gentamicină.

La nou-născuți, rata de eliminare este redusă din cauza funcției renale imature. Timpul de înjumătățire plasmatică mediu este de aproximativ 8 ore la nou-născuții cu o vârstă gestațională de 26 până la 34 săptămâni, comparativ cu aproximativ 6,7 ore la nou-născuții cu o vârstă gestațională de 35 până la 37 săptămâni. Prin urmare, valorile clearance-ului cresc de la aproximativ $0,05 \text{ l/h}$ la nou-născuții cu o vârstă gestațională de 27 săptămâni până la $0,2 \text{ l/h}$ la nou-născuții cu o vârstă gestațională de 40 săptămâni.

Gentamicina se acumulează în celulele tubulare din cortexul renal. În urma eliberării gentamicinei din acest compartiment profund rezultă un timp terminal de înjumătățire plasmatică de aproximativ 100 – 150 ore.

Excreția nu depinde de doză. Peste 90 % din substanță se excretă prin rinichi. La pacienții cu funcție renală normală, numai aproximativ 2 % din doza administrată se excretă extrarenal. Valoarea totală a clearance-ului este de aproximativ $0,73 \text{ ml/min}^{-1} / \text{kg}^{-1}$. Concentrațiile biliare sunt în general scăzute, ceea ce reflectă o eliminare modestă pe cale biliară.

În cazul afectării funcției renale, timpul de înjumătățire plasmatică este prelungit, în funcție de gradul de insuficiență renală. Menținerea schemei terapeutice cu doza obișnuită duce la acumulare. Gentamicina este dializabilă în totalitate.

În timpul hemodializei extracorporale, în funcție de durata dializei, 50-80% din gentamicină este eliminată din ser. Este posibilă, de asemenea, și dializa peritoneală; în acest caz, timpii de înjumătățire plasmatică se încadrează într-un interval de 12,5 – 28,5 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate cronică

În cadrul studiilor de toxicitate cronică (aplicare i.m.) efectuate la varii specii animale s-au observat reacții nefrotoxice și ototoxice la doze mari.

Potențial mutagen și tumorigen

Gentamicina nu a demonstrat potențial mutagen în diferitele sisteme de testare (*in vitro* și *in vivo*).

Nu s-au efectuat studii la animale pe termen lung privind potențialul tumorigen al gentamicinei.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Categoria antibioticelor aminoglicozide prezintă risc potențial de lezare a urechii interne și de deteriorare renală la făt. Există raportări de deteriorare renală fetală la șobolan și cobai după tratarea mamelor cu gentamicină.

Afectarea fertilității

Gentamicina a demonstrat efecte negative asupra parametrilor spermei și apoptoză testiculară la șobolan.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Edetat disodic

Metabisulfid de sodiu (E223)

Hidroxid de sodiu 1 N (pentru ajustarea pH-ului)

Acid sulfuric 0,5 M (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În general, preparatele cu gentamicină nu trebuie amestecate. În special, următoarele substanțe sunt incompatibile cu soluții mixte care conțin preparate cu gentamicină: peniciline, cefalosporine, eritromicină, heparine, bicarbonat de sodiu. * Diluarea în organism va elimina pericolul unei incompatibilități fizice și chimice și va permite administrarea concomitentă a gentamicinei cu medicamentele enumerate mai sus, fie sub formă de injecție în bolus în tubul perfuziei, cu spălare adecvată, fie în locuri diferite. În cazul carbenicilinei, administrarea se va efectua exclusiv într-un loc diferit.

* La unirea celor două soluții se poate produce eliberarea de dioxid de carbon. În mod normal, acesta se dizolvă în soluție, însă în anumite circumstanțe se pot forma mici bule.

Același lucru este valabil și în cazul unei combinații de gentamicină cu diazepam, furosemidă, acetat de flecainidă.

6.3. Perioada de valabilitate

3 ani

După prima deschidere, medicamentul trebuie utilizat imediat.

După diluarea în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg / ml (0,9 %) sau în soluție injectabilă de glucoză 50 mg / ml (5 %):

Stabilitatea chimică și fizică a soluției preparate a fost demonstrată timp de 24 ore, atât la 2 – 8 °C, cât și la 23 – 27 °C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare ale produsului în uz până la utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și, de regulă, nu trebuie să depășească 24 ore la 2 până la 8 °C, cu excepția cazului în care diluarea s-a realizat în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de depozitare. A nu se păstra la frigider sau congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

20 mg / ml: Fiecare fiolă de 2 ml de soluție injectabilă / perfuzabilă conține gentamicină 40 mg.

Fiole de sticlă transparentă, de tip I.

40 mg / ml: Fiecare fiolă de 2 ml de soluție injectabilă / perfuzabilă conține gentamicină 80 mg.

Fiole de sticlă transparentă, de tip I.

80 mg / ml: Fiecare fiolă de 2 ml de soluție injectabilă / perfuzabilă conține gentamicină 160 mg.

Fiole de sticlă transparentă, de tip I.

Mărimile de ambalaj: 5, 10 sau 20 fiole.

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Acest medicament este exclusiv de unică folosință și nu conține agenți antimicrobieni. Trebuie utilizate numai soluții limpezi, fără particule.

După deschidere, cantitățile neutilizate nu trebuie păstrate și trebuie eliminate imediat.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nicosia, Cipru

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16095/2025/01-03

16096/2025/01-03

16097/2025/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2025

