

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Gentamicin Krka 40 mg/ml soluție injectabilă

Gentamicin Krka 80 mg/2 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare 1 ml soluție injectabilă (1 fiolă) conține gentamicină 40 mg sub formă de sulfat de gentamicină 66,65 mg.

Fiecare 2 ml soluție injectabilă (1 fiolă) conține gentamicină 80 mg sub formă de sulfat de gentamicină 133,3 mg. 1 ml soluție injectabilă conține gentamicină 40 mg sub formă de sulfat de gentamicină 66,65 mg.

Excipienți(ți) cu efect cunoscut:

	40 mg/1 ml	80 mg/2 ml
p-hidroxibenzoat de metil (E 218)	1,80 mg	3,60 mg
p-hidroxibenzoat de propil (E 216)	0,20 mg	0,40 mg
Metabisulfid de sodiu (E 223)	3,20 mg	6,40 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede, incoloră până la slab galbenă, fără particule în suspensie.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Gentamicin Krka este indicată pentru tratamentul infecțiilor sistemice severe datorate unor bacterii Gram-negative aerobe. Aceste infecții includ:

- sepsis sau alte infecții sistemice severe;

- infecții intraabdominale: peritonită, abcese, colangită (de obicei în combinație cu metronidazol sau clindamicină);
- infecții neonatale severe;
- infecții ale tractului urinar și respirator;
- infecții secundare arsurilor, leziunilor traumatiche sau chirurgicale;
- tularemie;
- endocardită (de obicei în combinație cu un antibiotic β -lactamic).

Gentamicin Krka este indicată de asemenea în profilaxia infecțiilor postoperatorii intraabdominale, în special atunci când este implicat tractul urinar sau intestinul. Când intervenția chirurgicală se face pe intestin, se administrează o doză de gentamicină în combinație cu metronidazol sau clindamicină.

Trebuie luate în considerare recomandările oficiale locale cu privire la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Datorită efectului post-antibiotic al gentamicinei, eficacitatea dozelor următoare, administrate în timpul acțiunii efectului post-antibiotic, este redusă, întrucât în acest interval bacteriile sunt mai puțin sensibile la gentamicină. În vederea asigurării unei eficacități maxime, administrarea gentamicinei într-o doză zilnică unică conferă un dublu avantaj:

- acțiune bactericidă mai puternică, rezultată din concentrația plasmatică inițială înaltă de gentamicină,
- efect bactericid mai bun al dozelor următoare, rezultat din prelungirea intervalului de timp dintre doze.

Administrarea gentamicinei într-o doză zilnică unică este contraindicată pacienților cu imunodeficiențe (neutropenie), insuficiență renală severă, fibroză chistică, ascită, endocardită infecțioasă, arsuri extinse (peste 20% din suprafața corpului) sau în timpul sarcinii.

Dozare pentru pacienții cu funcție renală normală

Adulți

Doza zilnică recomandată pentru adulții cu funcție renală normală este de 3-6 mg/kg greutate corporală, într-o singură doză (de preferat) sau în două subdoze.

Când gentamicina este administrată în mai multe doze zilnice, doza inițială pentru adulți, indiferent de funcția renală, este de 1,5 până la 2 mg / kg greutate corporală, care asigură concentrațiile plasmatiche maxime corespunzătoare.

Copii și adolescenți

Doza zilnică recomandată la copii și adolescenți cu funcție renală normală este de 3-6 mg pe kg greutate corporală, sub formă de doză unică (de preferat) sau fracționată în 2 doze.

Sugari cu vârsta între o lună și un an

Doza zilnică recomandată la sugari după vârsta de o lună este de 4,5-7,5 mg pe kg greutate corporală sub formă de doză unică (de preferat) sau fracționată în 2 doze.

Nou-născuți cu vârsta până la o lună

Doza zilnică recomandată la nou-născuți este de 4-7 mg/kg pe zi. Datorită timpului de înjumătățire prelungit, doza zilnică la nou-născuți trebuie administrată în doză unică.

La nou-născuți, sugari și copii, aceleași doze, raportate la greutatea corporală, vor determina concentrații plasmatică de gentamicină mai mici decât la adulți. De aceea, la aceste grupe de vârstă sunt necesare doze terapeutice mai mari. Din motive de siguranță, la copii se recomandă determinarea zilnică a concentrației plasmatică a gentamicinei. La 1 oră de la administrare, concentrația plasmatică a gentamicinei trebuie să fie de cel puțin 4 μg/ml.

Când gentamicina se administrează în doze multiple, concentrația plasmatică, determinată înaintea administrării dozei următoare, nu trebuie să depășească 2 μg/ml. Când administrarea se face într-o doză unică, concentrația plasmatică, determinată înaintea administrării dozei următoare, nu trebuie să depășească 1 μg/ml.

Insuficiență renală

În caz de disfuncție renală, doza zilnică recomandată trebuie scăzută și ajustată conform funcției renale. Doza inițială va fi aceeași ca la pacienții cu funcția renală normală. În continuarea tratamentului, doza va fi ajustată fie prin prelungirea intervalului dintre administrări, fie prin reducerea dozelor.

Dozarea gentamicinei la pacienții cu insuficiență renală

Ureea mg/100 ml mmol/l		Clearance-ul creatininei ml/min ml/s		Creatininemia mg/100 ml μmol/l		Doze și intervalul dintre doze
<40	<6,8	>70	>1,16	<1.4	<124	
40-100	6,8-17	30-70	0,5-1,16	1,4-1,9	124-168	80 mg* la 12 ore
				1,9-2,8	168-248	80 mg* la 18 ore
100-200	17-34	10-30	0,16-0,5	2,8-3,7	248-327	80 mg* la 24 ore
				3,7-5,3	327-469	80 mg* la 36 ore
>200	>34	5-10	0,08-0,16	5,3-7,2	469-636	80 mg* la 48 ore

*Pacienții cu greutatea sub 60 kg vor primi 60 mg gentamicină.

Reducerea dozelor și prelungirea intervalului dintre doze sunt măsuri la fel de adecvate pentru ajustarea dozajului, dar trebuie subliniat faptul că aceste doze sunt aproximative și că administrarea aceluiași doze la pacienți diferiți poate determina concentrații diferite ale medicamentului. De aceea, la pacienții cu stări clinice deosebite, trebuie determinate concentrațiile serice ale gentamicinei, iar dozele trebuie ajustate în concordanță. Nivelul plasmatic al gentamicinei, determinat la 30-60 minute de la administrarea i.v. sau i.m., trebuie să fie de cel puțin 5 μg/ml.

După o hemodializă, gentamicina se administrează în doză de 1-1,5 mg/kg greutate corporală. În dializa peritoneală, la 2 litri de lichid de dializă se adaugă o doză de gentamicină de 1 mg/kg greutate corporală.

Durata tratamentului

7-10 zile, iar în cazul infecțiilor foarte severe și complicate se poate prelungi.

Recomandări de monitorizare:

Se recomandă monitorizarea concentrației serice de gentamicină, în special la vârstnici, nou-născuți și pacienți cu disfuncție renală. Probele de sânge trebuie recoltate la sfârșitul intervalului de dozare (concentrație minimă). Concentrațiile minime nu trebuie să depășească 2 µg/ml la administrarea gentamicinei de două ori pe zi, și 1 µg/ml la administrarea unei doze zilnice unice.

Mod de administrare

Gentamicina se administrează intramuscular sau intravenos, în aceleași doze. Gentamicina poate fi administrată intravenos direct, sau printr-un cateter intravenos. Timpul de injectare va fi de 2-3 minute. Atunci când doza zilnică totală este administrată într-o doză unică, timpul de injectare va fi de 30-60 minute.

Pentru o perfuzie i.v. de scurtă durată, gentamicina va fi dizolvată în 100-200 ml de ser fiziologic steril sau în soluție sterilă de glucoză 5%. Concentrația de gentamicină din soluție nu trebuie să depășească 1 mg/ml.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la gentamicină, la alte aminoglicozide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Miastenia gravis.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru evitarea reacțiilor adverse, se recomandă monitorizarea continuă (înaintea, în timpul și după tratament) a funcției renale (creatininemia, clearance-ul creatininei), controlul funcției vestibulare și auditive, precum și monitorizarea parametrilor hepatici și a altor investigații de laborator.

Pacienții tratați cu gentamicină trebuie să fie monitorizați îndeaproape, întrucât, ca și alte aminoglicozide, gentamicina poate fi nefrotoxică, poate exercita un efect dăunător asupra organelor auzului, echilibrului și asupra conductibilității neuromusculare. Se va acorda atenție apariției hipoacuziei, vertijului și tinitusului. Când este necesar un tratament prelungit sau cu doze mai mari, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatiche ale gentamicinei, funcțiilor renală, vestibulară și auditivă.

Se recomandă precauție la administrare pacienților cu hipocalcemie.

La pacienții cu insuficiență renală severă și la cei vârstnici (peste 65 de ani), doza va fi ajustată în concordanță cu funcția renală. La acești pacienți este necesară asigurarea unei bune hidratații.

Sunt necesare precauții speciale atunci când gentamicina este administrată pacienților cu sindrom miastenic sau boală Parkinson, întrucât poate surveni blocarea conductibilității neuromusculare. Acesta poate fi evitată prin reducerea ratei de administrare i.v.

Gentamicin Krka conține parahidroxibenzoați E 216 și E 218, care pot provoca reacții alergice (chiar întârziate) și, în mod excepțional, bronhospasm.

Gentamicin Krka conține metabisulfit de sodiu (E 223), care poate provoca rar reacții severe de hipersensibilitate și bronhospasm.

Acest medicament conține sodiu <1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Anumite diuretice puternice (acidul etacrinic și furosemidul) pot potența reacțiile adverse ale gentamicinei, deoarece administrarea concomitentă crește concentrația plasmatică și tisulară a gentamicinei. Administrarea i.v. de diuretice poate crește riscul de afectare renală, auditivă și vestibulară.

Administrarea concomitentă cu blocați neuromusculari (succinilcolină și tubocurarină) poate duce la agravarea blocului neuromuscular și la paralizie respiratorie. Antidoturile sunt calciul și neostigmina.

Trebuie evitată asocierea cu toxina botulinică, deoarece aminoglicozidele cresc riscul reacțiilor adverse ale acesteia.

Gentamicina nu trebuie administrată concomitent cu alte medicamente neurotoxice și nefrotoxice, în special cu amikacină, tobramicină, vancomicină, cefaloridină, viomicină, polimixină B, netromicină, neomicină și streptomycină.

Administrarea concomitentă cu amfotericina B, ciclosporină, cisplatin, clindamicină, piperacilină, metoxifluran, foscarnet și substanțe de contrast administrate i.v. sporește riscul de afectare renală, auditivă și vestibulară.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Gentamicina traversează bariera placentară și poate afecta aparatul auditiv și vestibular al fătului. Gentamicin Krka va fi administrată femeilor gravide numai în situații de urgență, când nu este disponibil alt antibiotic, mai adecvat.

Alăptarea

Gentamicina este excretată în laptele matern, astfel încât se recomandă întreruperea alăptatului în timpul tratamentului.

Fertilitatea

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului.

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

Gentamicina nu afectează abilitățile psihofizice. În cazuri individuale, pot apărea modificări tranzitorii ale echilibrului. Această stare poate apărea și după întreruperea tratamentului, de aceea pacientul trebuie avizat în acest sens.

4.8 Reacții adverse

Gentamicina are un efect toxic asupra aparatelor vestibular, auditiv și renal, precum și un efect inhibitor asupra transmisiei neuromusculare.

Alte reacții adverse posibile sunt: reacții de hipersensibilitate, creșterea temperaturii corpului, proteinurie, cefalee, oboseală, paretezii, tulburări vizuale, palpitații, creșterea valorilor ureei, creatininei, bilirubinei și a activității transaminazelor. S-a raportat, de asemenea, posibilitatea apariției unei diarei persistente, datorată suprainfecției cu bacterii rezistente (colită pseudomembranoasă).

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ la $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10000$ la $< 1/1000$)
- Foarte rare ($< 1/10000$),
- Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			Eozinofilie, neutropenie, trombocitopenie, anemie, scăderea hemoglobinemiei	
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții de hipersensibilitate (erupție cutanată tranzitorie)	Reacție anafilactică	
Tulburări metabolice și de nutriție		Hipocalcemie, hipokaliemie, hipomagneziemie		
Tulburări psihice				
Tulburări ale sistemului nervos		Blocaj neuromuscular **	Cefalee, fatigabilitate, paretezii	
Tulburări oculare			Tulburări vizuale	
Tulburări acustice și vestibulare	Tulburări de auz și de echilibru*, senzație de presiune în urechi,			Pierdere ireversibilă a auzului, surditate*

	nistagmus, vertij			
Tulburări gastro-intestinale	Greață, vărsături, diaree		Diaree persistentă (colită pseudomembranoasă)	
Tulburări hepatobiliare			Creșterea bilirubinemiei și a activității transaminazelor; aceste reacții adverse reprezintă indicatori ai insuficienței hepatice	
Tulburări renale și ale căilor urinare	Creșterea uremiei și creatininemiei***, proteinurie		Insuficiență renală acută, sindrom asemănător cu sindromul Fanconi la pacienții cu tratament prelungit, cu doze mari	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Hipertermie, palpitații	

*Riscul afectării auzului este crescut dacă concentrațiile plasmatiche ale gentamicinei depășesc în mod constant 2 µg/ml. Concentrațiile crescute ocazional nu determină apariția tulburărilor auditive decât dacă sunt de peste 10 µg/ml. Disfuncția vestibulară și auditivă nu este frecventă, însă este importantă, deoarece este, de obicei, ireversibilă. Aceasta se poate exacerba chiar după ce administrarea gentamicinei este întreruptă. Inițial este afectată perceperea frecvențelor înalte. Disfuncția auditivă este detectată prin audiometrie înaintea apariției semnelor clinice. Primele simptome sunt tinitus și senzația de presiune în urechi. Disfuncția vestibulară se manifestă clinic prin greață, vărsături, vertij sau nistagmus. Disfuncția auditivă a fost stabilită prin audiometrie la 22% dintre pacienți. Pacienții cu risc crescut de disfuncție auditivă și vestibulară sunt cei cu istoric de disfuncție auditivă și vestibulară, cei cu insuficiență renală, pacienții tratați cu alte medicamente ototoxice, pacienți hidratați neadecvat sau cei tratați cu doze crescute de gentamicină pentru o perioadă mai lungă de timp.

**Apare mai ales la administrarea rapidă i.v. sau la administrarea unor doze mari de gentamicină intrapleural sau intraperitoneal.

***Nefrotoxicitatea gentamicinei este mai frecventă dacă concentrația plasmatică a gentamicinei depășește în mod constant 2 µg/ml, la pacienți vârstnici, femei, pacienți cu insuficiență renală, pacienți hidratați neadecvat, pacienți cu sindrom nefrotic, cei cu nefropatie diabetică și la cei tratați cu alte medicamente nefrotoxice. Insuficiența este reversibilă. Se caracterizează prin creșterea creatininemiei. Poate fi evitată prin hidratare adecvată.

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 suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Supradozajul poate determina deteriorarea ireversibilă a aparatului auditiv și vestibular, afectarea tranzitorie a funcției renale și blocaj neuromuscular.

Tratament

Se recomandă monitorizarea atentă a pacientului, în special a funcțiilor respiratorie, auditivă, vestibulară, a diurezei, a concentrației plasmatică de gentamicină, uremia, creatininemia, calcemia, magnezemia și potasemia. Trebuie menținută hidratarea corectă a pacientului. Blocajul neuromuscular poate fi redus prin administrarea parenterală a calciului și neostigminei. Hemodializa poate ajuta la îndepărtarea gentamicinei din corp, în special în caz de insuficiență renală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice aminoglicozidice, codul ATC: J01GB03.

Mecanism de acțiune

Gentamicina este un antibiotic bactericid. Inhibă sinteza de proteine în peretele bacterian, prin atașarea la subunitățile mari și mici ale ribozomilor, dar această acțiune nu explică activitatea bactericidă a gentamicinei. Semnificația cea mai mare o are, probabil, penetrarea activă a gentamicinei prin peretele bacterian în celulă. Astfel, în celula bacteriană se realizează concentrații foarte mari de gentamicină, ce depășesc semnificativ pe cele din vecinătatea celulei bacteriene.

În condiții anaerobe, la creșterea osmolarității și valori scăzute ale pH-ului, gradientul este scăzut, penetrarea este împiedicată și apare o rezistență relativă a bacteriei față de gentamicină. Trecerea gentamicinei în bacterie este inhibată și de concentrații crescute de calciu și magneziu.

În concentrațiile atinse în cortexul renal și fluidul perilimfatic din urechea internă, gentamicina poate reduce sinteza proteinelor microsomale, acest lucru constituind explicația toxicității la om.

Eficacitate antibacteriană

Gentamicina acționează asupra bacteriilor aerobe gram-negative, stafilococi și *Listeria monocytogenes*.

Gentamicina acționează asupra următoarelor bacterii gram-pozitive:

- Aproape toate enterobacteriaceele: *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella*, *Proteus* (indol-pozitiv și indol-negativ), *Salmonella*, *Shigella*, *Providencia*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Hafnia*, *Edwardsiella* și *Arizona* spp..
- *Pseudomonas aeruginosa*,
- *Brucella*, *Moraxella*, *Pasteurella multocida*, *Francisella tularensis*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Aeromonas* spp.,
- *Campylobacter pylori*, *C. jejuni*.

Gentamicina este, de asemenea, activă împotriva următoarelor bacterii gram-pozitive:

- *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* spp. (inclusiv tulpini rezistente la penicilină și meticilină),
- *Listeria monocytogenes*.

CMI pentru unele bacterii:

Bacterie	CMI (μg/ml)
<i>E. coli</i>	1,0–4,0
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1,0–2,0
<i>Klebsiella</i> (alte spp.)	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

Rezistența

Rezistența bacteriană la gentamicină se bazează pe cel puțin 3 mecanisme: *mutație ribozomală*, *transport ineficient al gentamicinei în celulă* și *degradarea gentamicinei prin diferite enzime*.

La introducerea gentamicinei în terapie, existau puține bacterii rezistente. Datorită utilizării frecvente a gentamicinei, mai ales în unitățile de terapie intensivă și de tratamentul arsurilor, numărul de enterobacteriacee rezistente a crescut. Este un lucru cunoscut că prin restricția utilizării gentamicinei în anumite unități spitalicești, rezistența bacteriană este redusă rapid.

În timpul tratamentului cu gentamicină, rezistența apare foarte rar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Administreată intramuscular, gentamicina prezintă o absorbție rapidă și completă. Nivelul maxim al concentrației plasmatice apare la 30-90 de minute. Vascularizarea slabă a mușchilor reduce resorbția gentamicinei.

Atunci când gentamicina se administrează într-o perfuzie de 20-30 de minute, concentrațiile plasmatice sunt egale cu acelea obținute prin administrarea intramusculară a unei doze egale.

Gentamicina se absoarbe rapid după administrarea intraperitoneală sau intrapleurală. Prin administrarea intratecală sau intraventriculară, absorbția gentamicinei este neglijabilă.

Valorile medii ale concentrației maxime după administrare intramusculară a unei doze de 80 mg gentamicină este de 7 $\mu\text{g/ml}$, după 0,5-2 ore. Dublarea dozei duce la dublarea concentrației maxime plasmatice. Concentrația maximă optimă este de 7-10 $\mu\text{g/ml}$.

La nou-născuți cu vârsta de până la 7 zile, concentrația maximă plasmatică de 4 $\mu\text{g/ml}$ este atinsă după 30-60 de minute de la administrarea unei doze de 2,5 mg/kg greutate corporală.

La administrare în doză zilnică unică, concentrațiile maxime sunt mai mari decât cele obținute prin fracționarea dozei în trei prize pe zi. Conform datelor, valoarea cea mai redusă a toxicității se înregistrează la concentrații între 10 până la 15 $\mu\text{g/ml}$. Înaintea administrării dozei următoare, concentrația nu trebuie să fie niciodată peste 2 $\mu\text{g/ml}$.

Distribuție

Gradul de legare a gentamicinei de proteinele plasmatice este scăzut (25%); dar, în cazul unei concentrații scăzute de calciu și magneziu în plasmă, legarea de proteine poate crește la 70%.

Volumul de distribuție al gentamicinei este aproximativ echivalent cu volumul lichidului extracelular. La nou-născuți apa reprezintă de la 70 până la 75% din greutatea corporală, comparativ cu 50 până la 55% la adulți. Compartimentul hidric extracelular este mai mare (40% din greutatea corporală la nou-născuți, comparativ cu 25% din greutatea corporală la adulți). De aceea, volumul de distribuție al gentamicinei pe kg greutate corporală se modifică și scade odată cu înaintarea în vârstă, de la 0,5 l până la 0,7 l pe kg greutate corporală la nou-născutul prematur, până la 0,25 l pe kg greutate corporală la adolescenți. Când volumul de distribuție pe kg greutate corporală este mai mare, este necesară administrarea unei doze mai mari pe kg greutate corporală, pentru atingerea unei concentrații serice maxime adecvate.

Gentamicina trece în interstițiul aproape tuturor organelor. Penetreză bine în eritrocite și neutrofile, dar mai ales în celulele tubilor renali proximali, unde concentrația sa o depășește pe cea plasmatică.

Timpul de înjumătățire al gentamicinei este de 1,5-5,5 ore la subiecții tineri, sănătoși, 1 oră la copiii mai mari și 2,3-3,3 ore la nou-născuți.

În secreția bronșică, gentamicina atinge numai 25% din concentrația plasmatică.

Concentrația gentamicinei în lichidul cefalorahidian la adulți este foarte scăzută. Concentrații mai ridicate se înregistrează la nou-născuți și în cazul prezenței unei inflamații meningeale.

Gentamicina difuzează bine în cornee și umoarea apoasă, dar slab în corpul vitros.

În fluidul sinovial, gentamicina atinge 25-50% din concentrația plasmatică.

În prostată și salivă este prezentă în concentrații foarte mici. În bilă, atinge 25-88% din concentrația plasmatică.

În urină apar concentrații de gentamicină extrem de ridicate (de 25-100 ori mai mari decât cea plasmatică)

Gentamicina penetreză în mușchiul cardiac, ficat, mușchi și rinichi, unde se acumulează 40% din cantitatea totală de antibiotic din organism.

În plasma fetală se ating concentrații de gentamicină de până la 40% din concentrația plasmatică maternă. Gentamicina este excretată în cantități foarte mici în laptele matern.

Metabolizare și excreție

Gentamicina nu este metabolizată în organism, dar este excretată sub formă nemodificată, activă microbiologic, preponderent pe cale renală. La pacienții cu funcție renală normală, timpul normal de înjumătățire prin eliminare este de aproximativ 2 până la 3 ore. La nou-născuți, viteza de eliminare este mai redusă, datorită imaturității funcției renale. Valorile medii ale timpului de înjumătățire prin eliminare sunt de aproximativ 8 ore la nou-născuți prematuri cu vârstă gestațională de 26 până la 34 săptămâni, comparativ cu 6,7 ore la nou-născuții cu vârstă gestațională de 35 până la 37 săptămâni. Corespunzător, valorile clearance-ului cresc de la aproximativ 0,05 l pe oră la nou-născuți cu vârstă gestațională de 27 săptămâni, până la 0,2 l pe oră nou-născuți cu vârstă gestațională de 40 săptămâni.

Gentamicina rămâne în țesuturi o perioadă îndelungată după întreruperea tratamentului.

Insuficiență renală

Disfuncția renală reduce eliminarea gentamicinei. Hemodializa reduce concentrația plasmatică a gentamicinei la aproximativ jumătate din valoarea ei normală. Gentamicina se elimină din organism prin dializă peritoneală

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate acută au demonstrat nivelul scăzut de toxicitate al gentamicinei la șoareci, șobolani, iepuri, cobai și maimuțe: valorile DD₅₀ au fost între 20 mg/kg greutate corporală până la 180 mg/kg greutate corporală după administrare intravenoasă și între 430 mg/kg greutate corporală până la 780 mg/kg greutate corporală după administrare intramusculară. După administrare de doze repetate (pe o perioadă de până la 50 zile) de gentamicină de până la 200 mg/kg greutate corporală pe zi la șobolani, iepuri, câini, cobai și maimuțe, s-a observat că efectele toxice apar mai ales la nivel renal și otic. Se presupune că efectele toxice s-au datorat acumulării gentamicinei. După administrare parenterală repetată, apar efecte toxice locale.

Gentamicina nu afectează fertilitatea și funcția de reproducere; la animalele de laborator s-a dovedit embriotoxică.

Gentamicina nu prezintă potențial mutagen și carcinogen.

În studiile pre-clinice au apărut efecte numai la concentrații considerate suficient de mari față de dozele maxime recomandate la om, de aceea prezintă o importanță clinică minoră.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

p-hidroxibenzoat de metil (E 218)

p-hidroxibenzoat de propil (E 216)

Edetat disodic

Metabisulfid de sodiu (E 223)

Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

In vitro, beta-lactaminele pot inactiva gentamicina. De aceea, nu trebuie administrate în același recipient de perfuzie intravenoasă. De asemenea, gentamicina nu va fi amestecată cu eritromicina, heparina și carbonatul hidrogenat de sodiu.

Medicamentul nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A se păstra în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Gentamicin Kkra 40 mg/ml, soluție injectabilă

Cutie cu 10 fiole din sticlă incoloră a câte 1 ml soluție injectabilă

Cutie cu 50 fiole din sticlă incoloră a câte 1 ml soluție injectabilă

Gentamicin Krka 80 mg/2 ml, soluție injectabilă

Cutie cu 10 fiole din sticlă incoloră a câte 2 ml soluție injectabilă Cutie cu 50 fiole din sticlă incoloră a câte 2 ml soluție injectabilă

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

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

Instrucțiuni pentru utilizare

Pentru administrare rapidă intravenoasă, gentamicina va fi diluată în 100-200 ml ser fiziologic sau glucoză sterilă 5%. Concentrația de gentamicină din soluție nu trebuie să fie mai mare de 1 mg/ml.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA d.d. Novo mesto

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto,

Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gentamicin Krka 40 mg/ml soluție injectabilă: 13060/2020/01-02

Gentamicin Krka 80 mg/2 ml soluție injectabilă: 13061/2020/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reautorizare: Decembrie 2006

Reînnoire – Martie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2020