

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Gentamicin Krka, 40 mg/mL, rastvor za injekciju/infuziju

INN: gentamicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora za injekciju/infuziju (1 ampula) sadrži 40 mg gentamicina u obliku gentamicin-sulfata.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

- metilparahidroksibenzoat (E218) 1,8 mg/mL
- propilparahidroksibenzoat (E216) 0,2 mg/mL
- natrijum-metabisulfit (E223) 3,2 mg/ml

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju/infuziju.

Bistar, bezbojan do slabo žut rastvor, bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Gentamicin je aminoglikozidni antibiotik sa širokim baktericidnim spektrom dejstva. Indikovano je za lečenje teških infekcija izazvanih bakterijama osetljivim na gentamicin, kao što su, ali ne samo u slučajevima:

- infekcije urinarnog trakta,
- infekcije respiratornog trakta,
- intraabdominalne infekcije,
- infekcije CNS-a,
- teške neonatalne infekcije.

Obično je aktivan protiv većine sojeva sledećih bakterija: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp* (indol pozitivni i indol negativni), *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococci*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.* i *Providencia spp.*

Potrebno je pratiti lokalne vodiče za pravilnu upotrebu antibiotika.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza za odrasle sa očuvanom funkcijom bubrega je 3 - 5 mg/kg/dnevno, u zavisnosti od težine infekcije, primenjena u jednoj pojedinačnoj dozi (preporučeno) ili podeljena u dve doze. Doza bi trebalo da

bude prilagođena u skladu sa kliničkim odgovorom i koncentracijom leka u serumu (videti u nastavku). Preračun doze se vrši u skladu sa telesnom masom. Upotreba leka češće od dva puta dnevno može se primenjivati za neke specifične patogene ili mesta infekcije po preporuci nacionalnih i lokalnih vodiča.

Doziranje jednom dnevno se ne preporučuje u slučajevima endokarditisa, u zavisnosti od uzročnika. Kod terapije endokarditisa potrebno je uzeti u obzir nacionalne i lokalne vodiče za upotrebu gentamicina, i pratiti koncentraciju gentamicina u serumu.

Kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega, može da se koristi 160 mg jednom dnevno za lečenje infekcija urinarnog trakta.

Pedijatrijska populacija

Deca uzrasta od godinu dana i starija, kao i adolescenti sa očuvanom funkcijom bubrega

Preporučena dnevna doza je 3 - 6 mg/kg/dan, kao jedna pojedinačna doza (poželjno), ili podeljena u dve doze.

Odojčad starija od mesec dana

Dnevna doza je 4,5 - 7,5 mg/kg telesne mase, kao jedna pojedinačna doza (poželjno), ili podeljena u dve doze.

Nedonoščad i novorođenčad (0 - 4 nedelje starosti)

Dnevna doza je 4 - 7 mg/kg telesne mase. Zbog produženog poluvremena eliminacije, potrebna dnevna doza se kod novorođenčadi primenjuje u jednoj pojedinačnoj dozi.

Stariji pacijenti

Postoje podaci da stariji pacijenti mogu biti osetljiviji na toksičnost aminoglikozida, bilo zbog već postojećeg oštećenja osmog kranijalnog živca, ili postojanja granične bubrežne disfunkcije. S tim u vezi, potrebno je periodično praćenje koncentracije gentamicina u serumu, procena funkcije bubrega ili pojave znakova ototoksičnosti.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, preporučene dnevne doze se moraju smanjiti i prilagoditi stepenu oštećenja funkcije bubrega. Ovo može biti postignuto smanjenjem doze ili produžavanjem intervala doziranja.

Kod svih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, najveću i najmanju koncentraciju gentamicina u serumu kao i funkciju bubrega treba pratiti redovno (videti u nastavku).

Dostupni su nomogrami za izračunavanje doze gentamicina, u zavisnosti od starosti pacijenta, telesne mase i funkcije bubrega. Treba uzeti u obzir nacionalne vodiče, ako su dostupni.

Nema jasnih preporuka za doziranje jednom dnevno, doziranje treba prilagođavati u skladu sa koncentracijom leka u serumu. Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega, kod kojih bi doziranje jednom dnevno bilo odgovarajuće da je funkcija bubrega očuvana, interval doziranja bi trebalo da bude najmanje 24 sata i duže u skladu sa stepenom oštećenja funkcije bubrega i praćenom koncentracijom gentamicina u serumu. Dostupni su ograničeni podaci kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) nakon primene leka jednom dnevno.

Sledeća tabela može biti od koristi za odrasle na režimima doziranja višestrukim dnevnim dozama:

Vrednosti uree u krvi		Klirens kreatinina	Doza i učestalost primene
(mg/100 mL)	(mmol/L)	(mL/min)	
< 40	6-7	>70	80 mg* na 8 sati
40- 100	6-17	30-70	80 mg* na 12 sati
100- 200	17-34	10-30	80 mg* na dan
>200	>34	5-10	80 mg* svakih 48 sati
hemodijaliza dvaput nedeljno		<5	80 mg* nakon dijalize

*60 mg ukoliko je telesna masa < 60 kg.

Savet za monitoring:

Preporučeno je praćenje koncentracija gentamicina u serumu za sve pacijente, posebno kod starijih pacijenata, novorođenčadi, gojaznih pacijenata ili pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, kao i kod pacijenata sa cističnom fibrozom. Gentamicin se ne sme propisivati ukoliko ne može da se prati koncentracija u serumu.

Nema univerzalno prihvaćenih preporuka za praćenje koncentracije gentamicina u terapiji. Praćenje i prilagođavanje doze bi trebalo vršiti u skladu sa nacionalnim vodičima, ukoliko su dostupni.

„Pre-dose” praćenje (“praćenje najmanje koncentracije”) se preporučuje da bi se osigurao pravilan interval doziranja. Najmanja koncentracija se meri na kraju intervala doziranja i ne bi trebalo da bude veća od 1 mg/L za doziranje jednom dnevno ili 2 mg/L za doziranje dva ili više puta dnevno. Ukoliko izmerene vrednosti prekoračuju navedene, potrebno je produžiti interval doziranja, a ne smanjivati dozu.

„Post-dose“ praćenje („praćenje najveće koncentracije“) se preporučuje radi provere adekvatnosti doze ili da bi se osiguralo da doza nije prekomerna i da može prouzrokovati toksičnost. Najveću koncentraciju treba meriti jedan sat nakon intravenske bolus ili intramuskularne bolus doze, ili 30 minuta nakon završetka primene infuzije. Koncentracija u plazmi <4 mg/L ukazuje da je doza neadekvatna i potrebno je razmotriti povećanje doze; koncentracija u plazmi >10 mg/L ukazuje na povećan rizik od toksičnosti, posebno ototoksičnosti, i potrebno je razmotriti smanjenje doze.

Svaku promenu doze bi trebalo preispitati u skladu sa najvećom i najmanjom koncentracijom u plazmi da bi se potvrdila adekvatnost nove doze i prikladnost intervala doziranja.

Način primene

Preporučena doza i mere opreza za intramuskularnu i intravensku primenu su identični. Gentamicin primenjen intravenski bi trebalo da se primeni direktno u venu ili u obliku infuzije u formi kap po kap tokom najmanje tri minuta. Ukoliko se primenjuje kao infuzija, trebalo bi da se završi u roku od 20 - 30 minuta, i u ne većem volumenu tečnosti od 100 mL. Duže vreme infuzije do 60 minuta može da se koristi, pogotovu u režimu doziranja jednom dnevno. Režim doziranja jednom dnevno bi trebalo primeniti samo putem intravenske primene.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci, navedenih u odeljku 6.1.
- Miastenija gravis.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Ototoksičnost i nefrotoksičnost

Nakon primene aminoglikozida, uključujući gentamicin zabeležena je ototoksičnost. Simptomi uključuju gubitak ravnoteže i sluha, koji mogu biti ireverzibilni (videti odeljak 4.8). Važne faktore rizika predstavljaju oštećenje funkcije bubrega, velike doze, produženo vreme trajanja terapije i uzrast (novorođenčad/odojčad i moguće stariji). Usled potencijalnog rizika od ototoksičnosti i nefrotoksičnosti, preporučuje se praćenje renalne, auditivne i vestibularne funkcije pre, tokom i neposredno nakon terapije (videti odeljak 4.8). Koncentracije gentamicina u serumu se određuju kako maksimalne koncentracije gentamicina ne bi prelazile 10 mg/L, a minimalne 1 mg/L (ukoliko se gentamicin primenjuje jednom dnevno), odnosno 2 mg/L (ukoliko se gentamicin primenjuje dva puta dnevno).

Kako postoje podaci koji ukazuju da je rizik od ototoksičnosti i nefrotoksičnosti u vezi sa vrednošću ukupne izloženosti, dužina trajanja terapije bi trebalo da bude što je moguće kraća u poređenju sa kliničkim oporavkom. Kod nekih pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega bilo je prolaznog povećanja koncentracije azota iz uree u krvi (engl. *blood-urea-nitrogen*, BUN), koji se obično vraćao na normalne

vrednosti tokom ili nakon prekida terapije. Važno je prilagoditi učestalost doziranja prema stepenu oštećenja funkcije bubrega.

Zabeleženi su slučajevi povećanog rizika od ototoksičnosti prilikom primene aminoglikozida kod pacijenata sa mitohondrijalnim mutacijama, posebno m.1555A>G mutacija, uključujući slučajeve gde su koncentracije aminoglikozida u serumu pacijenta bile unutar preporučenog opsega. Neki slučajevi su povezani sa istorijom gluvoće i/ili mitohondrijalne mutacije kod majke. Mitohondrijalne mutacije su retke i učestalost ovog efekta je nepoznata.

U slučajevima izražene gojaznosti, potrebno je pažljivo pratiti koncentracije gentamicina u serumu i razmotriti smanjenje doze. Da bi se izbegli neželjeni događaji, preporučuje se dugoročno praćenje (pre, tokom i nakon terapije) parametara funkcije jetre i laboratorijskih parametara.

Gentamicin treba primenjivati u trudnoći samo ukoliko lekar proceni da je neophodno (videti odeljak 4.6).

Lečenje gentamicinom može dovesti do prekomernog razvoja mikroorganizama rezistentnih na lek. Ukoliko se to dogodi, potrebno je započeti odgovarajuće lečenje.

Dijareja i pseudomembranozni kolitis su bili zabeleženi prilikom primene gentamicina u kombinaciji sa drugim antibioticima. Ove dijagnoze treba uzeti u obzir kod svakog pacijenta kod koga se javi dijareja tokom ili neposredno nakon lečenja. Primenu gentamicina treba prekinuti ukoliko se kod pacijenta javi teška i/ili krvava dijareja tokom terapije i treba započeti odgovarajuće lečenje. Lekovi koji inhibiraju peristaltiku ne smeju se primenjivati (videti odeljak 4.8).

Gentamicin je potrebno koristiti uz oprez u stanjima koja karakteriše mišićna slabost.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Gentamicin Krka sadrži metilparahidroksibenzoat (E218) i propilparahidroksibenzoat (E216). Mogu izazvati alergijske reakcije, čak i odložene, a izuzetno i bronhospazam.

Lek Gentamicin Krka sadrži natrijum-metabisulfit (E223). Retko može izazvati teške hipersenzitivne reakcije i bronhospazam.

Lek Gentamicin Krka sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Treba izbegavati istovremenu primenu gentamicina sa drugim potencijalno ototoksičnim ili nefrotoksičnim lekovima. Veruje se da jaki diuretici, kao etakrinska kiselina i furosemid, povećavaju rizik od ototoksičnosti, dok amfotericin B, cisplatin i ciklosporin mogu da povećaju nefrotoksičnost.

U prisustvu gentamicina može doći do povećanja nefrotoksičnosti cefalosporina, posebno cefaloridina. Iz tog razloga u slučaju istovremene primene ovih lekova potrebno je praćenje stanja funkcije bubrega.

Aminoglikozidi, uključujući i gentamicin, mogu da izazovu neuromuskularnu blokadu i respiratornu paralizu kod pacijenata koji su primili miorelaksans (po tipu kurarea) u toku anestezije.

Indometacin može dovesti do povećanja koncentracija gentamicina u plazmi kod novorođenčadi.

Istovremena upotreba sa oralnim antikoagulansima može povećati hipotrombinemijski efekat.

Istovremena upotreba gentamicina sa bisfosfonatima može povećati rizik od hipokalcemije.

Istovremena primena gentamicina i botulinum toksina može povećati rizik od toksičnosti zbog pojačanja neuromuskularne blokade.

Gentamicin antagonizuje efekat neostigmina ili piridostigmina ukoliko se primenjuju istovremeno.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema potvrđenih slučajeva da primena gentamicina dovodi do intrauterinog oštećenja ploda. Međutim, imajući u vidu ono što je zajedničko za većinu lekova koji prolaze kroz placentu, primenu u trudnoći je potrebno razmotriti samo u životno ugrožavajućim situacijama kada očekivana korist prevazilazi potencijalni rizik.

Dojenje

Ukoliko odojče nema gastrointestinalno zapaljenje, malo je verovatno da gentamicin iz mleka može dovesti do značajnog porasta koncentracija gentamicina u serumu odojčeta.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije poznato da primena gentamicina utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Gde je primenjivo, učestalost je navedena prema sledećoj CIOMS konvenciji:

- Veoma često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Povremeno ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$)
- Retko ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$)
- Veoma retko ($< 1/10,000$)
- Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

	Veoma često	Veoma retko	Nepoznata učestalost
Infekcije i infestacije			superinfekcija (uzrokovana bakterijama rezistentnim na gentamicin), pseudomembranozni kolitis, kolitis povezan sa primenom antibiotika
Poremećaji krvi i limfnog sistema			anemija, krvne diskrazije
Poremećaji imunskog sistema			anafilaksa/anafilaktička reakcija (uključujući anafilaktički šok), preosetljivost
Poremećaji metabolizma i ishrane			hipomagnezemija prilikom produžene terapije
Psijhijatrijski poremećaji			depresija, halucinacije, konfuzija
Poremećaji nervnog sistema			centralna neuropatija (uključujući konvulzije, letargiju, encefalopatiju), periferna neuropatija
Poremećaji uha i labirinta			vestibularno oštećenje, prolazni gubitak sluha, trajan gubitak sluha, gluvoća*, posebno nakon izlaganja ototoksičnim lekovima ili u prisustvu oštećene funkcije bubrega (videti odeljak 4.4)
Gastrointestinalni poremećaji	povraćanje		stomatitis, mučnina
Hepatobilijarni poremećaji			poremećaj funkcije jetre, povećana vrednost transaminaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip, purpura, urtikarija, pruritus, Stevens-Johnson-ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		akutna insuficijencija bubrega, Fanconi-sličan sindrom kod pacijenata na produženoj terapiji velikim dozama leka	zabeležena je nefrotoksičnost (obično reverzibilna)
----------------------------------------	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Hemodijaliza i peritonealna dijaliza će pomoći u uklanjanju gentamicina iz krvi, s tim da je hemodijaliza delotvornija. Intravenska primena soli kalcijuma koristi se za uklanjanje neuromuskularne blokade uzrokovane gentamicinom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lekovi za sistemsku upotrebu; ostali aminoglikozidi

ATC šifra: J01GB03

Gentamicin je mešavina antibiotika dobijena iz aktinomicete *Micromonospora purpurea*. Baktericidan je i ima veću antibakterijsku aktivnost nego streptomycin, neomicin ili kanamicin.

Gentamicin na nekoliko načina utiče na ćeliju osetljive bakterije. Utiče na integritet ćelijske membrane i metabolizam RNK, ali se kao njegov najznačajniji uticaj navodi inhibicija proteinske sinteze na nivou 30s ribozomalne subjedinice.

5.2. Farmakokinetički podaci

Gentamicin se ne resorbuje lako iz gastrointestinalnog trakta. 70-85% gentamicina se vezuje za albumine plazme i oko 90% se izlučuje u nepromenjenom obliku u urinu. Poluvreme eliminacije kod zdravih osoba je 2 do 3 sata.

Efektivna koncentracija leka u plazmi su 4-8 mikrograma/mL.

Volumen distribucije je 0,3 L/kg.

Konstanta brzine eliminacije:

1. 0,02 sat⁻¹ kod pacijenata sa anurijom*

2. 0,30 sat⁻¹ kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega.

*Iz tih razloga kod pacijenata sa anurijom potreban je oprez nakon primene uobičajene inicijalne doze i svako sledeće doziranje treba da bude redukovano u skladu sa koncentracijom gentamicina u serumu.

Pedijatrijska populacija (nedonoščad i novorođenčad)

Distribucija

Volumen distribucije gentamicina približno je ekvivalentan volumenu ekstracelularne tečnosti. Kod novorođenčadi voda čini 70-75% ukupne telesne mase, u poređenju sa odraslima kod kojih čini 50-55%. Prostor ekstracelularne tečnosti je veći (40% telesne mase u poređenju sa 25% kod odraslih). To utiče na volumen distribucije gentamicina po kilogramu telesne mase, koji se smanjuje s godinama i iznosi od 0,5 do 0,7 L/kg kod nedonoščadi, a do 0,25 L/kg telesne mase kod adolescenata. Veći volumen distribucije po kilogramu telesne mase znači da je za postizanje željene maksimalne koncentracije potrebno primeniti veću dozu leka po kilogramu telesne mase.

Eliminacija

Gentamicin se ne metaboliše i izlučuje se u nepromenjenom obliku u mikrobiološki aktivnoj formi uglavnom preko bubrega. Kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega poluvreme eliminacije iznosi približno 2-3 sata. Kod nedonoščadi je brzina eliminacije smanjena zbog nezrelosti funkcije bubrega.

Prosečno poluvreme eliminacije kod nedonoščadi starosti od 26 do 34 gestacijske nedelje je približno 8 sati, u poređenju sa 6,7 sati kod novorođenčadi starosti od 35 do 37 gestacijskih nedelja.

Vrednosti klirensa rastu sa 0,05 L/h kod nedonoščadi starosti 27 gestacijskih nedelja, do 0,2 L/sat kod novorođenčadi starosti 40 gestacijskih nedelja.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema značajnih pretkliničkih podataka o bezbednosti leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Metilparahidroksibenzoat (E218);
Propilparahidroksibenzoat (E216);
Dinatrijum-edetat;
Natrijum-metabisulfit (E223);
Voda za injekciju.

6.2. Inkompatibilnost

Beta laktamski antibiotici u *in vitro* uslovima mogu da učine gentamicin nekativnim; zbog toga se ne smeju mešati u boci za intravensku primenu. Gentamicin se ne sme mešati ni sa eritromicinom, heparinom i natrijum-hidrogenkarbonatom.

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja: 5 godina.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: Sa mikrobiološke tačke gledišta lek nakon prvog otvaranja treba odmah upotrebiti. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je ampula koja sadrži 1 mL rastvora za injekciju/infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 10 ampula sa po 1 mL rastvora za injekciju/infuziju u 2 plastična blistera (10 x 1 mL) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02463-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 20.10.2015.

Datum poslednje obnove dozvole: 13.05.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2021.