

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

GENTAMICIN BELUPO 80 mg/2 ml otopina za injekciju
GENTAMICIN BELUPO 120 mg/2 ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju sadrži 40 ili 60 mg gentamicina u obliku gentamicinsulfata.
Jedna ampula s 2 ml otopine za injekciju sadrži 80 ili 120 mg gentamicina u obliku gentamicinsulfata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: 1 ml otopine sadrži 0,016 mmol (0,375 mg) natrija. 1 ml otopine za injekciju sadrži 1,8 mg metilparahidroksibenzoata (E218) i 1,5 mg natrijevog metabisulfita (E223).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.
Bistra, bezbojna do slabo žućkasta otopina, bez mehaničkih onečišćenja.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Gentamicin je aminoglikozidni antibiotik koji ima širok spektar baktericidnog djelovanja. Obično je djelotvoran protiv sljedećih uzročnika: *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Staphylococci*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter spp.* i *Providencia spp.*

Primjena gentamicin injekcija indicirana je u infekcijama urinarnog trakta, infekcijama dišnog sustava, bakterijemijama, septicemijama, teškim neonatalnim infekcijama i drugim sustavnim infekcijama uzrokovanim osjetljivim organizmima.

U obzir se moraju uzeti službene smjernice za odgovarajuću primjenu antibiotika.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje ovisi o težini infekcije, dobi bolesnika i bubrežnoj funkciji. Shema doziranja jednaka je za intramuskularnu i intravensku primjenu.

Doziranje u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom Odrasli

vrsta infekcije	ukupna dnevna doza	razmaci između pojedinačnih doza
sustavne infekcije urinarne infekcije*	3 do 5 mg/kg/dan u podijeljenim jednakim dozama	6-8 sati
infekcije opasne po život	u početku, do znakova kliničkog poboljšanja, 5 mg/kg/dan, a zatim 3 mg/kg/dan	6-8 sati

* Moguće je doziranje od 160 mg jednom dnevno.

Preporučuje se primjena gentamicina tijekom najdulje 7 dana kad god je to moguće.

Djeca i adolescenti

dob	ukupna dnevna doza/način primjene	razmaci između pojedinačnih doza
0-4 tjedna	4-7 mg/kg/dan im.	jednom dnevno zbog duljeg poluvijeka
4 tjedna-1 godina	4,5-7,5 mg/kg/dan im.	12 sati*
1 godina-12 godina, adolescenti	3-6 mg/kg/dan im.	12 sati*

* Preferira se doziranje jednom dnevno.

Stariji

Stariji bolesnici skloni su razvoju aminoglikozidne ototoksičnosti bez obzira radi li se o prethodnom sekundarnom oštećenju statoakustičkog živca ili graničnom oštećenju bubrega. U skladu s tim, potrebno je učestalo pratiti razinu gentamicina u serumu, funkciju bubrega i znakove ototoksičnosti te prema tim podacima prilagoditi terapiju.

Doziranje u bolesnika s poremećenom bubrežnom funkcijom

U bolesnika s poremećajem funkcije bubrega, preporučena dnevna doza se mora smanjiti i prilagoditi funkciji bubrega.

Gentamicin se izlučuje glomerularnom filtracijom pa je stoga potrebno prilagoditi doziranje gentamicina u ovoj skupini bolesnika. Nomogrami su dostupni za izračunavanje doze, što ovisi o dobi bolesnika, tjelesnoj težini i funkciji bubrega. Sljedeća tablica se može koristiti za liječenje odraslih.

razina ureje u krvi		klirens kreatinina (GFR)	doza i razmaci između pojedinačnih doza
(mg/100 ml)	(mmol/l)	ml/min	
< 40	6-7	> 70	80 mg* svakih 8 sati
40-100	6-17	30-70	80 mg* svakih 12 sati
100-200	17-34	10-30	80 mg* dnevno
> 200	> 34	5-10	80 mg* svakih 48 sati
Dijaliza dva puta tjedno		< 5	80 mg* nakon dijalize

H A L M E D
09 - 05 - 2024
O D O B R E N O

*60 mg bolesnicima koji su lakši od 60 kg. Učestalost doziranja u satima može se približno odrediti kao vrijednost kreatinina u serumu (mg%) puta broj 8 ili u SI jedinicama kao vrijednost kreatinina u serumu ($\mu\text{mol/l}$) podijeljeno s brojem 11. Ako se koriste ove upute za doziranje, vršne koncentracije u serumu moraju se mjeriti.

Kontrola serumske razine gentamicina

Vršne vrijednosti gentamicina u serumu postižu se otprilike jedan sat nakon intramuskularne ili intravenske primjene lijeka. Analiza vršnih vrijednosti u serumu daje uvid o podešenosti doze i također pomaže u otkrivanju vrijednosti gentamicina iznad $10 \mu\text{g/ml}$ koje mogu imati ototoksični učinak. Jedan sat nakon primjene lijeka koncentracija gentamicina ne bi smjela preći $10 \mu\text{g/ml}$ (ali bi trebala doseći $4 \mu\text{g/ml}$), dok bi koncentracija gentamicina u serumu jedan sat prije sljedeće doze trebala biti manja od $2 \mu\text{g/ml}$.

Praćenje vrijednosti serumske razine gentamicina preporučuje se provoditi osobito u starijih osoba, u novorođenčadi i kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Uzorci se uzimaju na kraju jednog intervala doziranja. Koncentracija lijeka na kraju dozirnog intervala ne smije prelaziti $2 \mu\text{g/ml}$ uz primjenu gentamicina dva puta dnevno i $1 \mu\text{g/ml}$ za doziranje jedanput na dan (vidjeti dio 4.4.).

Način primjene

Gentamicin se uobičajeno primjenjuje intramuskularno. U slučajevima kada ga nije moguće dati intramuskularno (npr. šok ili teške opekline), gentamicin se može primijeniti i intravenski. U slučaju intravenske primjene gentamicin se mora davati sporo tijekom najmanje 3 minute izravno u venu ili kroz sustav za infuziju kako bi se izbjegle povećane, potencijalno neurotoksične koncentracije lijeka. Također je moguće razrijediti preporučenu dozu gentamicina fiziološkom otopinom ili 5%-tnom otopinom glukoze (do 100 ml) te tako pripremljenu otopinu davati u infuziji tijekom najviše 20 min. Doze koje prelaze 4 mg/kg moraju se aplicirati tijekom najmanje 1 sat.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aminoglikozidne lijekove, gentamicin ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Miastenia gravis.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kako bi se izbjegle nuspojave, potrebno je kontinuirano praćenje (prije, tijekom i nakon) funkcije bubrega (serumski kreatinin, klirens kreatinina), slušnog i vestibularnog sustava kao i jetrenih i laboratorijskih parametara.

Ototoksičnost je prijavljena uz primjenu gentamicina. Gentamicin je potrebno primjenjivati s oprezom u nedonoščadi, u bolesnika starije životne dobi te općenito u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega. Zbog toga je u tih bolesnika potrebno pratiti funkciju bubrega, slušnog i vestibularnog sustava te mjeriti vršne koncentracije gentamicina u serumu kako bi se izbjegle vršne koncentracije iznad $10 \mu\text{g/ml}$ i najniže koncentracije iznad $2 \mu\text{g/ml}$ kada se primjenjuje gentamicin dvaput dnevno i $1 \mu\text{g/ml}$ kada se primjenjuje jednom dnevno. Postoje dokazi kako je rizik za nastanak ototoksičnosti i nefrotoksičnosti povezan s ukupnom izloženošću lijeku, stoga je potrebno smanjiti trajanje primjene lijeka sukladno s kliničkim oporavkom. U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega može doći do prolaznog porasta uree i dušika u krvi koji se obično vrati na normalne vrijednosti tijekom ili nakon prestanka terapije. Važno je prilagoditi učestalost primjene lijeka prema stupnju bubrežne funkcije.

Postoji povećani rizik od ototoksičnosti u bolesnika s mutacijama mitohondrijske DNA (osobito u slučaju supstitucije nukleotida 1555 A u G u genu za 12S rRNA), čak i ako su razine aminoglikozida u serumu

unutar preporučenog raspona tijekom liječenja. U takvih bolesnika potrebno je razmotriti druge mogućnosti liječenja.

U bolesnika koji u obiteljskoj anamnezi s majčine strane imaju relevantne mutacije ili gubitak sluha izazvan aminoglikozidom, potrebno je razmotriti druge mogućnosti liječenja ili genetsko testiranje prije primjene.

Primjena gentamicina u trudnoći dozvoljena je samo uz preporuku liječnika (vidjeti dio 4.6.).

Gentamicin je potrebno primjenjivati uz oprez u stanjima u kojima postoji mišićna slabost. U bolesnika prekomjerne tjelesne težine preporučuje se pojačano praćenje koncentracije gentamicina u serumu kao razmatranje smanjenja doze.

Liječenje gentamicinom može uzrokovati pretjerani rast mikroorganizama rezistentnih na lijek. Ukoliko se to dogodi, potrebno je započeti odgovarajuće liječenje.

Zabilježeni su slučajevi proljeva i pseudomembranoznog kolitisa kod primjene gentamicina s drugim antibioticima. Spomenute dijagnoze trebale bi se uzeti u obzir kod svakog bolesnika kod kojeg se javi proljev za vrijeme ili neposredno nakon liječenja. Liječenje gentamicinom treba prekinuti ukoliko se javi teški i/ili krvavi proljev za vrijeme liječenja te je potrebno primijeniti odgovarajuću terapiju. Ne smiju se davati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku (vidjeti dio 4.8.).

Ovaj lijek sadrži natrij u količini 0,016 mmol (0,375 mg) natrija u 1 ml otopine tj. 0,032 mmol (0,750 mg) natrija u 2 ml otopine za injekciju, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži metilparahidroskibenzoat (E218). Može uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene reakcije preosjetljivosti) i iznimno, bronhospazam.

Ovaj lijek sadrži natrijev metabisulfit (E223). Rijetko može uzrokovati teške reakcije preosjetljivosti i bronhospazam.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu gentamicina s drugim potencijalno ototoksičnim i nefrotoksičnim lijekovima. Sljedeći lijekovi primijenjeni istodobno s gentamicinom mogu dovesti do nepoželjnih interakcija:

- antibiotici: istodobna primjena cefalosporina, posebno cefaloridina s gentamicinom povećava rizik od nefrotoksičnosti. Preporučuje se praćenje funkcije bubrega u slučaju primjene ove kombinacije lijekova.
- oralni antikoagulansi: gentamicin pojačava učinak antikoagulansa kao što su varfarin i fenindion
- antimikotici: istodobna primjena amfotericina B s gentamicinom povećava rizik od nefrotoksičnosti
- bisfosfonati: povećan rizik za nastanak hipokalcemije
- botulinski toksin: istodobna primjena s gentamicinom povećava rizik od toksičnosti zbog povećane neuromuskularne blokade
- kolinergici: gentamicin ima antagonistički učinak na neostigmin i piridostigmin
- ciklosporin: povećan rizik od nefrotoksičnosti
- citotoksični lijekovi: istodobna primjena cisplatina s gentamicinom povećava rizik od nefrotoksičnosti
- diuretici: rizik od ototoksičnosti povećan je pri istodobnoj primjeni potentnih diuretika Henleove petlje (furosemda i etakrinske kiseline) s gentamicinom
- indometacin: u novorođenčadi povisuje koncentraciju gentamicina u plazmi

- mišićni relaksansi: gentamicin pojačava učinak kurare mišićnih relaksansa (kao što je tubokurarin) za vrijeme anestezije što za posljedicu može imati nastanak neuromuskularne blokade i paralizu disanja.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Budući da gentamicin prolazi kroz placentarnu barijeru, u trudnoći se može primjenjivati samo u strogo indiciranim slučajevima kada, prema procjeni liječnika, moguća korist za majku prevladava mogući rizik za fetus.

Dojenje

Gentamicin se izlučuje u majčino mlijeko. U izostanku gastrointestinalne upale, nije vjerojatno da će količine gentamicina unesene putem mlijeka postići značajne koncentracije u krvi dojenčadi.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Gentamicin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave uključuju vestibularno oštećenje ili gubitak sluha, posebice nakon izlaganja ototoksičnom lijeku ili u slučaju disfunkcije bubrega. Nefrotoksičnost (uglavnom reverzibilna) te akutno zatajenje bubrega, preosjetljivost, anemija, krvne diskrazije, purpura, stomatitis, konvulzije i učinci na funkciju jetre javljaju se povremeno. Ostale nuspojave:

Poremećaji probavnog sustava

- mučnina
- povraćanje
- *rijetko*: kolitis povezan s primjenom antibiotika.

Poremećaji imunološkog sustava

- *nepoznato*: anafilaktička reakcija (uključujući anafilaktički šok) i preosjetljivost.

Infekcije i infestacije

- *nepoznato*: superinfekcije (uzrokovane bakterijama rezistentnim na gentamicin).
- *nepoznato*: pseudomembranozni kolitis.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- kožni osip
- *nepoznato*: Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza.

Poremećaji živčanog sustava

- neuromuskularna blokada
- *vrlo rijetko*: centralna neurotoksičnost s pojavom encefalopatije, konfuzije, letargije, mentalne depresije i halucinacija.

Poremećaji metabolizma i prehrane

- *rijetko*: hipomagnezija (pri produljenoj terapiji).

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

- *vrlo rijetko*: akutno zatajenje bubrega, sindrom nalik Fanconijevu sindromu u bolesnika koji su dugotrajno liječeni visokim dozama lijeka.

Poremećaji uha i labirinta

- *nepoznato*: nepovratni gubitak sluha, gluhoća.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja ili toksičnosti potrebno je bolesnika podvrgnuti peritonealnoj dijalizi ili hemodijalizi kako bi se smanjila serumska razina gentamicina. Neuromuskularna blokada uzrokovana gentamicinom otklanja se intravenskom primjenom kalcijevih soli.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu; Ostali aminoglikozidi
ATK oznaka: J01GB03

Gentamicin je hidrosolubilni antibiotik iz grupe aminoglikozidnih antibiotika koji se dobiva izolacijom iz kulture aktinomiceta *Micromonospora purpurea*. Prema svojem učinku gentamicin je baktericidni antibiotik sa snažnim antibakterijskim učinkom, snažnijim od učinaka streptomicina, kanamicina i neomicina.

Gentamicin pokazuje brojne učinke na stanični organizam osjetljivih bakterija. Utječe na integritet plazmatske membrane i na metabolizam RNK, ali je najvažniji učinak gentamicina inhibicija sinteze bjelančevina mikroorganizama na razini 30s podjedinice ribosoma.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Gentamicin se slabo apsorbira iz probavnog sustava, ali nakon im. injekcije resorpcija je brza. Sustavna apsorpcija zabilježena je nakon topikalne primjene s oštećene kože, opekline, nakon instilacije u ranu ili irigacije rane, tjelesnih šupljina i zglobova.

Distribucija

Nakon primjene 70-85% veže se za proteine plazme, dok se 90% izlučuje nepromijenjen putem urina. Nakon parenteralne primjene gentamicin prelazi uglavnom u ekstracelularne prostore, a slabo prodire u cerebrospinalni likvor. Volumen distribucije (vd) iznosi 0,3 l/kg. Učinkovita koncentracija u plazmi mu je između 4 i 8 µg/ml.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije iznosi 2–3 sata, a produljeno je u nedonoščadi i bolesnika s oštećenjem bubrega. Brzina eliminacije je konstantna i iznosi: 0,02/sat u bolesnika s anurijom* te 0,3/sat kod bolesnika s očuvanom funkcijom bubrega.

* U bolesnika s anurijom, potrebna je posebna pozornost oko primjene uobičajene pojedinačne doze lijeka. Potrebno je smanjiti svaku sljedeću dozu lijeka u skladu s koncentracijom gentamicina u serumu.

Pedijatrijski bolesnici - nedonoščad i novorođenčad

Distribucija

Volumen distribucije gentamicina je podjednak volumenu izvanstanične tekućine. U novorođenčeta tekućina čini 70 do 75% tjelesne težine u usporedbi s 50 do 55% u odraslih. Odjeljak izvanstanične tekućine je veći (40% tjelesne težine u usporedbi s 25% tjelesne težine u odraslih). Stoga ovo utječe na volumen distribucije gentamicina po kg tjelesne težine koji se smanjuje s porastom dobi (od 0,5 do 0,7 l/kg za nedonošče do 0,25 l/kg za adolescenta). Veći volumen distribucije po kg tjelesne težine znači da se za odgovarajuću vršnu koncentraciju u krvi treba primijeniti veća doza po kg tjelesne težine.

Eliminacija

Gentamicin se ne metabolizira u organizmu već se nepromijenjen izlučuje u mikrobiološki djelatnom obliku prvenstveno putem bubrega. U bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, poluvijek eliminacije je oko 2 do 3 sata. Brzina eliminacije u novorođenčadi je smanjena zbog nezrele bubrežne funkcije.

U novorođenčadi u gestacijskoj dobi od 26 do 34 tjedana, poluvijek eliminacije dostiže prosjek oko 8 sati u usporedbi s oko 6,7 sati u novorođenčadi u gestacijskoj dobi od 35 do 37 tjedana.

Sukladno tome, vrijednosti klirensa se povećavaju oko 0,05 l/h u novorođenčadi u gestacijskoj dobi od 27 tjedana do 0,2 l/h u novorođenčadi u gestacijskoj dobi od 40 tjedana.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Prema rezultatima ispitivanja toksičnosti pojedinačnih doza, gentamicin spada u skupinu blago toksičnih tvari ($LD_{50} > 5$ g/kg u štakora, odnosno > 11 g/kg u miša). U ovim, kao i u ispitivanjima toksičnosti na više vrsta pokusnih životinja (im. visoke doze), gentamicin je pokazao nefrotoksičan i ototoksičan učinak.

Gentamicin prolazi placentu, te u fetusa pokusnih životinja (pri visokim dozama) pokazuje afinitet prema istim organskim sustavima. Iako prolazi i u majčino mlijeko, do sada nema podataka o štetnom učinku gentamicina u mladunčadi.

U dosadašnjim nekliničkim ispitivanjima gentamicin nije pokazao mutagena ili kancerogena svojstva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Metilparahidroksibenzoat (E218)

Propilenglikol

Dinatrijev edetat

Natrijev metabisulfit

Sulfatna kiselina

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

H A L M E D

09 - 05 - 2024

O D O B R E N O

Aminoglikozidi se *in vitro* inaktiviraju penicilinima i cefalosporinima preko interakcije s beta-laktamskim prstenom, a opseg inaktivacije ovisi o temperaturi, koncentraciji i trajanju kontakta. Svaki pojedini aminoglikozid varira u svojoj stabilnosti te gentamicin pripada u srednje stabilnu grupu. Beta-laktami također variraju u svojoj sposobnosti produciranja inaktivacije: s ampicilinom, benzilpenicilinom i antipseudomonas penicilinima dolazi do jake inaktivacije. Inaktivacija je prisutna i s klavulanskom kiselinom.

Gentamicin je inkompatibilan i s furosemidom, heparinom, natrijevim hidrogenkarbonatom (kiseli pH otopine gentamicina može osloboditi ugljični dioksid) i nekim otopinama za parenteralnu prehranu. Reakcija je moguća s preparatima koji imaju alkalni pH ili s lijekovima nestabilnima u kiselom mediju. Zbog moguće inkompatibilnosti, gentamicin se ne smije miješati s drugim preparatima, niti se smije davati istim putem iv. Kada se daju s beta-laktamskim preparatima, injekcije ne smiju biti na istoj strani tijela.

6.3. Rok valjanosti

4 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

10 ampula od bezbojnog stakla I. hidrolitičke skupine s 2 ml otopine za injekciju.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Belupo lijekovi i kozmetika d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GENTAMICIN BELUPO 80 mg/2 ml otopina za injekciju: HR-H-829256333
GENTAMICIN BELUPO 120 mg/2 ml otopina za injekciju: HR-H-547428122

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

GENTAMICIN BELUPO 80 mg/2ml otopina za injekciju
Datum prvog odobrenja: 04.01.1994.
Datum posljednje obnove odobrenja: 29.05.2015.

GENTAMICIN BELUPO 120 mg/2ml otopina za injekciju
Datum prvog odobrenja: 04.01.1994.

H A L M E D
09 - 05 - 2024
O D O B R E N O

Datum posljednje obnove odobrenja: 29.05.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09. svibnja 2024.