

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gentamicin B. Braun, 1 mg/ml, roztwór do infuzji

Gentamicin B. Braun, 3 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Roztwór do infuzji 1 mg/ml

1 ml roztworu do infuzji zawiera 1 mg gentamycyny (*Gentamicinum*) w postaci siarczanu gentamycyny.

1 butelka 80 ml zawiera 80 mg gentamycyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 butelka 80 ml zawiera 283 mg (12 mmol) sodu (w postaci chlorku).

Roztwór do infuzji 3 mg/ml

1 ml roztworu do infuzji zawiera 3 mg gentamycyny (*Gentamicinum*) w postaci siarczanu gentamycyny.

1 butelka 80 ml zawiera 240 mg gentamycyny.

1 butelka 120 ml zawiera 360 mg gentamycyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 butelka 80 ml zawiera 283 mg (12 mmol) sodu (w postaci chlorku);

1 butelka 120 ml zawiera 425 mg (12 mmol) sodu (w postaci chlorku).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przeźrzysty bezbarwny roztwór wodny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie ciężkich zakażeń wywołanych przez bakterie wrażliwe na gentamycynę, gdy mniej toksyczne leki przeciwbakteryjne są nieskuteczne.

We wszystkich zakażeniach, z wyjątkiem powikłanych zakażeń dróg moczowych, roztwór do infuzji Gentamicin B. Braun należy stosować w skojarzeniu z innymi odpowiednimi antybiotykami (przeważnie z antybiotykami beta-laktamowymi lub antybiotykami działającymi na bakterie beztlenowe).

Uwzględniając powyższe zastrzeżenia, roztwór do infuzji Gentamicin B. Braun można stosować w leczeniu:

- powikłanych i nawracających zakażeń dróg moczowych;
- szpitalnych zakażeń dolnych dróg oddechowych, w tym w ciężkiego zapalenia płuc.
- zakażeń wewnętrzzbrusznych, w tym w zapalenia otrzewnej;
- zakażeń skóry i tkanek miękkich, w tym w ciężkich oparzeniach;
- posocznicy, w tym bakteriemii;
- bakteryjnego zapalenia wsierdza;
- zakażeń w związanych z zabiegami chirurgicznymi.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotycząc właściwego zastosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie u pacjentów z prawidłową czynnością nerek

Dorośli i młodzież

Leczenie zakażeń bakteryjnych

Dawka dobową zalecana u młodzieży i dorosłych z prawidłową czynnością nerek wynosi 3 do 6 mg/kg masy ciała w jednej dawce (zalecane) lub w dwóch dawkach podzielonych.

Maksymalna dawka dobową 6 mg/kg masy ciała może być konieczna w leczeniu ciężkich zakażeń oraz jeśli wrażliwość drobnoustroju chorobotwórczego jest stosunkowo słaba.

Gentamycyna wykazuje długotrwały efekt poantybiotykowy (patrz punkt 5.1). Ostatnie badania *in vitro* oraz *in vivo* wykazały, że wychwyt aminoglikozydów przez korę nerek jest ograniczone i w związku z tym przy wyższym maksymalnym stężeniu gentamycyny w surowicy (po jednorazowej dawce dobowej) mniej aminoglikozydów jest magazynowanych w nerkach niż podczas tradycyjnego podawania dawki wielokrotnej.

Podczas leczenia skojarzonego (np. z antybiotykiem beta-laktamowym w zwykłej dawce) również można podać całkowitą dawkę dobową w pojedynczej dawce, raz na dobę.

Ze względu na konieczność modyfikacji dawek nie zaleca się podawania gentamycyny raz na dobę pacjentom z osłabioną odpornością (np. neutropenią), ciężką niewydolnością nerek, wodobrzuszem, bakteryjnym zapaleniem wsierdza, u pacjentów z rozległymi oparzeniami (powyżej 20% powierzchni skóry) oraz w czasie ciąży.

Czas trwania leczenia należy ograniczyć do 7-10 dni. W trudnych i powikłanych zakażeniach może być konieczne dłuższe leczenie.

Dzieci

Dawka dobową u noworodków wynosi 4 do 7 mg/kg masy ciała. Ze względu na dłuższy okres półtrwania noworodkom podaje się wymaganą dawkę dobową w jednej dawce.

Dawka dobową u niemowląt po pierwszym miesiącu życia wynosi 4,5 do 7,5 mg/kg masy ciała w jednej dawce (zalecane) lub dwóch pojedynczych dawkach.

Dawka dobową zalecaną u starszych dzieci z prawidłową czynnością nerek wynosi 3-6 mg/kg masy ciała na dobę w 1 (zalecane) lub w dwóch pojedynczych dawkach.

Jedna butelka 80 ml roztworu do infuzji o mocy 1 mg/ml zawiera 80 mg gentamycyny, a roztworu o mocy 3 mg/ml - 240 mg gentamycyny. Aby uniknąć przedawkowania, szczególnie u dzieci, roztworu do infuzji o mocy 1 mg/ml nie należy podawać dzieciom, którym trzeba podawać dawkę gentamycyny mniejszą niż 80 mg, a roztworu o mocy 3 mg/ml - dzieciom, którym trzeba podawać dawkę gentamycyny mniejszą niż 240 mg gentamycyny.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zalecaną dawkę dobową należy zmniejszyć i dostosować do czynności nerek.

Pacjentów z zaburzeniem czynności nerek należy monitorować w celu dostosowania stężenia terapeutycznego w osoczu krwi, co uzyskuje się albo poprzez zmniejszenie dawki albo zwiększenie odstępów między dawkami (patrz punkt 4.4).

Zmniejszenie dawki lub przedłużenie odstępów są równoważnymi odpowiednimi rozwiązaniami. Niemniej jednak należy pamiętać, że dawki wyznaczone w sposób opisany poniżej są tylko przybliżone oraz że taka sama dawka może prowadzić do różnych stężeń w organizmach różnych pacjentów. Z tego powodu należy oznaczyć stężenie gentamycyny w surowicy danego pacjenta, aby można było odpowiednio dostosować dawkę.

1. Wydłużone odstępy między dawkami i zwykła dawka

Ponieważ klirens gentamycyny jest wprost proporcjonalny do klirensu kreatyniny, można zastosować następujące przybliżone równanie:

$$\text{zwykły odstęp między dawkami} \times (\text{prawidłowy klirens kreatyniny} / \text{klirens kreatyniny danego pacjenta}) = \text{następny odstęp między dawkami}$$

Jeśli więc prawidłowy klirens kreatyniny wynosi 100 ml/min, a klirens kreatyniny danego pacjenta wynosi **30 ml/min**, odstęp między dawkami o niezmienionej wielkości wynosiłby **26 godzin** ($8 \times 100/30$ [h]).

Zwykła dawka (80 mg) i zwiększone odstępy między dawkami

Stężenie mocznika we krwi [mmol/l]	Klirens kreatyniny [ml/min]	Wielkość dawki i przerwy między dawkami
<6,7	>72	80 mg* co 8 godzin
6,7–16,7	30–72	80 mg* co 12 godzin
16,7–33,3	12–30	80 mg* co 24 godziny
>33,3	6–12	80 mg* co 48 godzin

*U pacjenta o masie ciała <60 kg dawkę należy zmniejszyć do 60 mg.

2. Zwykłe odstępy między dawkami i zmniejszona dawka

Po podaniu zwykłej dawki początkowej, można przyjąć podzielenie zwykle zalecanej dawki przez stężenie kreatyniny w surowicy, jako przybliżoną wytyczną do określenia zmniejszonej dawki, którą należy podawać co 8 godzin.

Zatem pacjentowi o masie ciała 60 kg ze stężeniem kreatyniny w surowicy wynoszącym 2,0 mg/100 ml, można po podaniu dawki początkowej 60 mg (1 mg/kg mc.; 60:2) podawać co 8 godzin dawkę 30 mg. Alternatywnie kolejne dawki podawane co 8 godzin po zwykłej dawce początkowej można obliczyć na podstawie wzoru:

$$\text{zwykła dawka} \times \text{klirens kreatyniny danego pacjenta} / \text{prawidłowy klirens kreatyniny (100 ml/min)} = \text{następna dawka}$$

Zmniejszona dawka i zwykłe odstępy między dawkami (8 godzin)

Stężenie kreatyniny w surowicy [mg/100 ml]	Przybliżony współczynnik klirensu kreatyniny [ml/min]	Odsetek zwykłej dawki [%]
≤1,0	>100	100
1,1–1,3	70–100	80
1,4–1,6	55–70	65
1,7–1,9	45–55	55
2,0–2,2	40–45	50
2,3–2,5	35–40	40
2,6–3,0	30–35	35
3,1–3,5	25–30	30
3,6–4,0	20–25	25
4,1–5,1	15–20	20
5,2–6,6	10–15	15
6,7–8,0	<10	10

Klirens kreatyniny należy traktować jako parametr zalecany, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów ze zmiennym stężeniem kreatyniny w surowicy, występującym w ciężkich zakażeniach (np. posocznicy).

Należy podkreślić, że czynność nerek może się zmieniać podczas leczenia gentamycyną.

Dawkowanie u pacjentów hemodializowanych

Gentamycyna podlega dializie. Podczas hemodializy trwającej 4-5 godzin spodziewane jest 50-60% zmniejszenie stężenia, a podczas hemodializy trwającej 8-12 godzin - 70-80% zmniejszenie stężenia. Dawkowanie należy dostosowywać indywidualnie po każdej dializie, na podstawie stężenia gentamycyny w surowicy w danym momencie.

Zwykle zalecana dawka po dializie wynosi 1 do 1,7 mg/kg masy ciała.

U pacjentów w podeszłym wieku może być konieczne podawanie mniejszych dawek podtrzymujących niż u młodszych dorosłych, z powodu zaburzonej czynności nerek.

U pacjentów otyłych dawkę początkową należy wyliczyć na podstawie idealnej masy ciała plus 40% nadwyżki masy.

W pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby nie ma konieczności modyfikacji dawki.

Wskazówka dotycząca monitorowania

Zaleca się monitorowanie stężenia gentamycyny w surowicy, szczególnie u osób w podeszłym wieku, noworodków i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Próbkę krwi są pobierane przed kolejną przerwą między dawkami (stężenie minimalne). Stężenie minimalne nie powinno przekraczać 2 µg/ml, jeśli gentamycynę podaje się dwa razy na dobę i 1 µg/ml, jeśli podaje się ją w jednej dawce na dobę. Patrz punkt 4.4.

Sposób podawania

Roztwory do infuzji Gentamicin B. Braun podaje się w infuzji dożylniej w ciągu 30-60 minut. Roztwory do infuzji Gentamicin B. Braun nie są przeznaczone do podawania domięśniowego ani do powolnych wstrzyknięć dożylnych.

Wyłącznie do podawania dożylnego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, na inny aminoglikozyd lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Miastenia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z zaawansowanym zaburzeniem czynności nerek lub występującą uprzednio głuchotą ucha wewnętrznego gentamycynę należy podawać tylko wtedy, gdy lekarz uzna, że jej zastosowanie jest niezbędne. Częstotliwość podawania lub dawkę należy zmniejszyć u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. (Patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek, takie jak zmniejszenie przesączania kłębuszkowego, obserwuje się u około 10% pacjentów leczonych gentamycyną. Zazwyczaj są one przemijające. Najważniejszymi czynnikami ryzyka są: duża dawka całkowita, długotrwałe leczenie, podwyższone stężenie w surowicy (duże stężenie minimalne); oprócz tego innymi czynnikami ryzyka są wiek, hipowolemia i wstrząs. Klinicznymi objawami przedmiotowymi uszkodzenia nerek są: białkomocz, wałeczkomocz, krwiomocz, podwyższone stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy. W odosobnionych przypadkach może wystąpić ostra niewydolność nerek. (Patrz również punkt 4.8)

Zaburzenia nerwowo-mięśniowe

Ponieważ gentamycyna wykazuje właściwości blokowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z występującymi uprzednio chorobami nerwowo-mięśniowymi (np. choroba Parkinsona). Niezbędne jest szczególnie staranne kontrolowanie pacjenta. (Patrz również punkt 4.8).

Odnotowano blokadę nerwowo-mięśniową i porażenie mięśni oddechowych podczas stosowania aminoglikozydów u pacjentów, którzy podczas znieczulenia otrzymali leki zwiotczające mięśnie o działaniu podobnym do kurary. Pacjentów tych należy bardzo starannie kontrolować. (Patrz również punkt 4.8).

Wpływ na nerw przedsionkowo-ślimakowy

Może nastąpić uszkodzenie nerwu przedsionkowo-ślimakowego (nerwu czaszkowego VIII), mogące mieć wpływ na narząd równowagi i słuch. Uszkodzenie przedsionka jest najczęściej występującym objawem ototoksyczności. Osłabienie słuchu przejawia się początkowo zmniejszeniem ostrości słyszenia wysokich tonów i zazwyczaj jest przemijające. Ważnymi czynnikami ryzyka są występujące wcześniej: zaburzenia czynności nerek lub uszkodzenie nerwu czaszkowego VIII. Dodatkowo ryzyko wzrasta proporcjonalnie do dawki całkowitej i dobowej lub w wyniku jednoczesnego stosowania z substancjami mogącymi działać ototoksycznie. Objawami działania ototoksycznego są: zawroty głowy, brzęczenie lub dzwonięcie w uszach (szumy uszne), zaburzenie równowagi i, rzadziej, utrata słuchu.

Gentamycyna może wpływać na mechanizm przedsionkowy, jeśli stężenie minimalne leku, występujące przed podaniem kolejnej dawki, jest większe niż 2 µg/ml. Wpływ ten zwykle ustępuje, jeśli jest szybko zauważony, a dawka odpowiednio skorygowana (patrz również punkt 4.8).

Ototoksyczność

Występuje zwiększone ryzyko ototoksyczności u pacjentów z mutacjami mitochondrialnego DNA (zwłaszcza z substytucją nukleotydu 1555 A na G w genie 12S rRNA), nawet jeśli stężenie aminoglikozydów w surowicy podczas leczenia mieści się w zalecanym zakresie. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie alternatywnych metod leczenia.

U pacjentów, u których w wywiadzie ze strony matki stwierdzono istotne mutacje lub głuchotę wywołaną przez aminoglikozydy, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych metod leczenia lub wykonanie badań genetycznych przed podaniem.

Biegunka zawiązana z podawaniem antybiotyku, rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego

Obserwowano występowanie biegunki oraz rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy po zastosowaniu gentamycyny w połączeniu z innymi antybiotykami. Należy wziąć to pod uwagę u każdego pacjenta, u którego pojawia się biegunka, zarówno w trakcie leczenia jak i bezpośrednio po nim. Gentamycynę należy odstawić, jeżeli u pacjenta podczas leczenia wystąpi ciężka i (lub) krwawa biegunka, i należy rozpocząć stosowne leczenie. Nie należy podawać leków, które hamują perystaltykę (patrz punkt 4.8).

Ciąża i laktacja

Gentamycynę można podawać kobietom w ciąży i matkom karmiącym wyłącznie po przeprowadzeniu oceny ryzyka i korzyści (patrz punkt 4.6).

Dawkowanie gentamycyny raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku

Doświadczenie dotyczące dawkowania gentamycyny raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone. Z uwagi na to, że podawanie gentamycyna raz na dobę może być nieodpowiednie, konieczne jest dokładne kontrolowanie tych pacjentów.

Monitorowanie

W celu uniknięcia zdarzeń niepożądanych zaleca się ciągle (przed rozpoczęciem, podczas i po zakończeniu leczenia) kontrolowanie czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny), czynności przedsionka i ślimaka, a także parametrów czynności wątroby i laboratoryjnych.

Nadkażenia

Leczenie gentamycyną może powodować nadmierny wzrost lekoopornych drobnoustrojów. W takim przypadku należy rozpocząć stosowne leczenie.

Nadwrażliwość krzyżowa, oporność krzyżowa

Może występować oporność krzyżowa i nadwrażliwość krzyżowa na aminoglikozydy.

Nefrotoksyczność i ototoksyczność

W celu zmniejszenia ryzyka nefrotoksyczności i ototoksyczności, należy wziąć pod uwagę przedstawione poniżej zalecenia.

- Szczególnie konieczna jest regularna ocena słuchu, czynności przedsionka i czynności nerek u pacjentów obarczonych dodatkowymi czynnikami ryzyka. Donoszono, że zaburzenia czynności wątroby lub słuchu, bakteriemia i gorączka zwiększają ryzyko ototoksyczności. Dodatkowymi czynnikami ryzyka nefrotoksyczności są hipowolemia i niedociśnienie, a także choroba wątroby.
- Kontrolowanie czynności nerek przed rozpoczęciem, w czasie i po zakończeniu leczenia.
- Dawkowanie ściśle według klirensu kreatyniny (lub stężenia kreatyniny w surowicy). U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek dawkowanie należy modyfikować zgodnie z czynnością nerek (patrz punkt 4.2).
- U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek należy również wziąć pod uwagę dawkę gentamycyny wchłanianą po podaniu miejscowym (inhalacja, podawanie dotchawicze, zakraplanie), w celu modyfikacji dawki podawanej w leczeniu ogólnoustrojowym.
- Kontrolowanie stężenia gentamycyny w surowicy podczas leczenia, w celu uniknięcia sytuacji, w której podczas konwencjonalnego dawkowania kilka razy na dobę stężenia maksymalne przekraczają 10-12 µg/ml (granica toksyczności dla układu ślimakowo-przedsionkowego), a stężenia minimalne przekraczają 2 µg/ml (patrz punkt 4.2).
- U pacjentów z uprzednio występującym uszkodzeniem ucha wewnętrznego (zaburzenia słuchu lub równowagi) lub jeśli leczenie jest długotrwałe, konieczne jest dodatkowe kontrolowanie narządu równowagi i słuchu.
- Należy unikać leczenia długotrwałego. W miarę możliwości okres leczenia należy ograniczyć do 7-10 dni (patrz punkt 4.2).
- Unikać leczenia aminoglikozydami wkrótce po leczeniu antybiotykiem z grupy aminoglikozydów. W miarę możliwości należy zachować odstęp 7-14 dni między kuracjami.
- W miarę możliwości unikać równoczesnego stosowania innych substancji mogących działać ototoksycznie lub nefrotoksycznie. Jeśli jest to nieuniknione, wskazane jest szczególnie dokładne kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.5).
- Zapewnić odpowiednie nawodnienie i wytwarzanie moczu.

Substancje pomocnicze

Tylko Gentamicin B. Braun, 1 mg/ml, roztwór do infuzji:

Produkt leczniczy zawiera 283 mg sodu na butelkę z roztworem do infuzji co odpowiada 14,2% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Tylko Gentamicin B. Braun, 3 mg/ml, roztwór do infuzji:

Produkt leczniczy zawiera 283 mg/425 mg sodu na butelkę z roztworem do infuzji 80 ml/120 ml co odpowiada 14,2%/21,3% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Środki zwiotczające mięśnie i eter

Hamowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego aminoglikozydów jest nasilane przez eter i leki zwiotczające mięśnie.

Jeśli gentamycynę stosuje się podczas trwania lub wkrótce po zakończeniu zabiegu chirurgicznego, blokada nerwowo-mięśniowa może się nasilić i przedłużyć, jeśli są stosowane niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie. Takie interakcje mogą spowodować blokadę nerwowo-mięśniową i porażenie mięśni oddechowych. Pacjentów tych należy kontrolować szczególnie uważnie, z powodu zwiększonego ryzyka. Podanie chlorku wapnia we wstrzyknięciu może odwrócić blokadę nerwowo-mięśniową wywołaną przez aminoglikozydy.

Znieczulenie metoksyfluranem

Aminoglikozydy mogą nasilać uszkadzające nerki działanie metoksyfluranu. Podczas równoczesnego stosowania mogą wystąpić skrajnie ciężkie nefropatie. Przed zabiegiem chirurgicznym należy poinformować anestezjologa o stosowaniu aminoglikozydów.

Leki mogące działać nefrotoksycznie lub ototoksycznie

Z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych, konieczne jest dokładne kontrolowanie pacjentów, którym równocześnie lub jeden po drugim podaje się leki mogące działać nefrotoksycznie lub ototoksycznie, takie jak amfoterycyna B, kolistyna, cyklosporyna, cisplatyna, wankomycyna, streptomycyna, wiomycyna, aminoglikozydy, niektóre cefalosporyny oraz takie diuretyki pętlowe, jak kwas etakrynowy i furosemid.

Należy zwrócić uwagę, że nefrotoksyczność gentamycyny może być zwiększona nawet przez 3-4 tygodnie po podaniu leków zawierających cisplatynę.

Inne antybiotyki

Stwierdzono, że u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, otrzymujących jednocześnie gentamycynę i karbenicylinę, okres półtrwania gentamycyny w surowicy zmniejsza się.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania gentamycyny u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną (patrz punkt 5.3). Gentamycyna przenika przez łożysko. Z powodu ryzyka uszkodzenia u płodu ucha wewnętrznego i nerek, gentamycyny nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że ze wskazań dotyczących ratowania życia i jeśli nie ma innych dostępnych rozwiązań terapeutycznych.

Jeśli w czasie ciąży występowało narażenie na gentamycynę, zaleca się u noworodka kontrolę czynności ucha wewnętrznego i nerek.

Karmienie piersią

Gentamycyna przenika do mleka matki i wykryto ją w małym stężeniu w surowicy dzieci karmionych piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać lub wstrzymać stosowanie gentamycyny. U niemowląt karmionych piersią może wystąpić biegunka lub grzybicze zakażenie błon śluzowych i wtedy karmienie będzie trzeba przerwać. Należy również pamiętać o możliwości wystąpienia uczulenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zaleca się, aby pacjenci leczeni ambulatoryjnie zachowali ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ze względu na możliwe działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i zaburzenia równowagi.

4.8 Działania niepożądane

W określonych warunkach gentamycyna wykazuje działanie ototoksyczne i (lub) nefrotoksyczne. Zaburzenie czynności nerek często obserwuje się u pacjentów leczonych gentamycyną i zazwyczaj ustępuje ono po odstawieniu leku. W większości przypadków nefrotoksyczność jest związana z nadmiernie dużą dawką lub przedłużonym leczeniem, wcześniej występującymi zaburzeniami czynności nerek lub jest związana z innymi substancjami, znanymi jako nefrotoksyczne.

Działania niepożądane uznane przynajmniej za prawdopodobnie związane z leczeniem są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. Częstość występowania jest określona następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$);

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);
 rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$);
 bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);
 częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					Nadkażenie (spowodowane bakteriami opornymi na gentamycynę), rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Dyskrazja		Małopłytkowość, retikulocytopenia, leukopenia, eozynofilia, granulocytopenia, niedokrwistość	
Zaburzenia układu immunologicznego					Reakcja anafilaktyczna (w tym wstrząs anafilaktyczny) i reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hipokaliemia, hipokalcemia, hipomagnezemia, rzekomy zespół Barttera u pacjentów leczonych dużymi dawkami przez długi czas (ponad 4 tygodnie), utrata łaknienia, zmniejszenie masy ciała	Hipofosfatemia	
Zaburzenia psychiczne				Stan splątania, omamy, depresja	
Zaburzenia układu nerwowego			Polineuropatie, parestezje obwodowe	Encefalopatia, drgawki, blokada nerwowo-mięśniowa ¹ , zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego ¹ , zaburzenia równowagi, ból głowy (patrz też punkt 4.4)	
Zaburzenia oka				Zaburzenia widzenia	
Zaburzenia ucha i błędnika				Uszkodzenie przedsionka, utrata słuchu, choroba Meniere'a, szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia obwodowego (patrz też punkt 4.4)	Nieodwracalne ubytki słuchu, utrata słuchu
Zaburzenia naczyniowe				Niedociśnienie, nadciśnienie	
Zaburzenia żołądka i jelit			Wymioty, nudności, zwiększone wydzielanie śliny, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Przemijające zwiększenie: aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT),		

			fosfatazy zasadowej (ALP), stężenia bilirubiny w surowicy		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Alergiczne wykwity skórne	Zaczerwienienie skóry	Rumień wielopostaciowy ² , łysienie	Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból mięśni	Drżenia mięśni utrudniające utrzymanie pozycji stojącej lub koordynację ruchów	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek		Przemijające zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi	Ostra niewydolność nerek, nadmiar fosforanów w moczu, aminoacyduria, zespół przypominający zespół Fanconi'ego u pacjentów leczonych przez dłuższy czas dużymi dawkami, patrz też punkt 4.4.	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Podwyższona temperatura ciała	Ból w miejscu podania	

¹ Mogą wystąpić jako reakcje nadwrażliwości.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Gentamycyna ma wąski przedział terapeutyczny. W wyniku kumulacji (np. będącej skutkiem zaburzenia czynności nerek) może wystąpić uszkodzenie nerek i uszkodzenie nerwu przedsionkowo-ślimakowego.

Postępowanie po przedawkowaniu

Przerwać podawanie leku. Nie ma specyficznego antidotum. Gentamycynę można usunąć z krwi podczas hemodializy (eliminacja w wyniku dializy otrzewnowej jest wolniejsza i nieciągła).

Leczenie blokady nerwowo-mięśniowej

Jeśli wystąpi blokada nerwowo-mięśniowa (zazwyczaj spowodowana interakcjami, patrz punkt 4.5), wskazane jest podanie chlorku wapnia oraz zastosowanie oddychania wspomaganego, jeśli konieczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne aminoglikozydy.
Kod ATC: J01GB03

Gentamycyna jest antybiotykiem z grupy aminoglikozydów, wyizolowanym z *Micromonospora purpurea*. Jest to mieszanina strukturalnie bardzo podobnych homologów gentamycyny C1, C1a i C2. Homolog gentamycyny C2 jest sklasyfikowany jako składnik o największej toksyczności. Aktywność przeciwbakteryjna siarczanu gentamycyny określa się zarówno za pomocą jednostek, jak i masy. Zachodzi następująca zależność:

1 mg jest równoważny 628 j.m. lub 1 j.m. jest równoważna 0,00159 mg siarczanu gentamycyny.

W odniesieniu do międzynarodowej substancji wzorcowej, WHO określa działanie swoiste jako 614 j.m./mg siarczanu gentamycyny.

Mechanizm działania

Gentamycyna wykazuje działanie bakteriobójcze zarówno w fazie rozrostu, jak i w fazie spoczynkowej bakterii. Tworzy wiązanie z białkami podjednostek 30S rybosomów bakterii, co powoduje "błędny odczyt" mRNA.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Aminoglikozydy wykazują działanie przeciwbakteryjne zależne od stężenia.

Gentamycyna i inne aminoglikozydy wykazują wyraźny efekt poantybiotyczny zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* w większości doświadczalnych modeli zakażeń. Jeśli stosuje się wystarczająco duże dawki, leki te są skuteczne w zakażeniach wywołanych przez kilka wrażliwych drobnoustrojów, nawet jeżeli stężenie w osoczu i tkankach pozostaje poniżej MIC w przerwie między dawkami. Dzięki występowaniu efektu poantybiotycznego można wydłużyć przerwy pomiędzy dawkami bez utraty skuteczności przeciwko większości pałeczek Gram-ujemnych.

Mechanizm oporności

Oporność może powstawać w wyniku braku przenikania, małego powinowactwa do rybosomu bakterii lub inaktywacji gentamycyny przez enzymy bakteryjne. Pojawienie się oporności podczas leczenia jest niezwykle.

Wartości graniczne

Wartości graniczne stężeń gentamycyny ustalone przez EUCAST są następujące:

Bakterie	Wrażliwość	Oporność
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤2 mg/l	>4 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤4 mg/l	>4 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤4 mg/l	>4 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 mg/l	>1 mg/l
Wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem*	≤2 mg/l	>4 mg/l

Występowanie oporności nabytej może być zmienne u różnych gatunków, w zależności od regionu geograficznego i od czasu. Korzystne jest uzyskanie informacji o lokalnej oporności, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, gdy występowanie oporności w danym regionie jest tak duże, że przydatność leku w niektórych rodzajach zakażeń jest wątpliwa, należy zasięgnąć porady specjalisty. Szczególnie w takich wypadkach należy pobrać próbki w celu identyfikacji patogenu i określenia jego wrażliwości na gentamycynę.

Gatunki zwykle wrażliwe (według EUCAST)
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u>
<i>Campylobacter coli</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Salmonella enterica subsp. enterica</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>

Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u>
<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Gatunki o oporności naturalnej
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Bakterie beztlenowe</u>
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<u>Inne</u>
Bakterie atypowe
<i>Chlamydia spp.</i>

Chlamydomytila spp.

Mycoplasma spp.

Ureaplasma urealyticum

Skróty:

MSSA = gronkowiec złocisty wrażliwy na metycylinę,

MRSA = gronkowiec złocisty oporny na metycylinę

Zakażenia wywołane przez *Streptococcus spp.* lub *Enterococcus spp.*

Aminoglikozydy nadają się do kojarzenia z innymi antybiotykami w leczeniu zakażeń wywołanych przez ziarniaki Gram-dodatnie. W niektórych wskazaniach (posocznica, zapalenie wsierdza), opisano działanie synergiczne beta-laktamów. Takie synergiczne działanie występuje wtedy, gdy szczepy z rodzajów *Streptococcus* lub *Enterococcus* wykazują wysoki poziom nabytej odporności na gentamycynę.

Inne informacje

Opisano synergizm z acyloaminopenicylinami (np. piperacylina) na *Pseudomonas aeruginosa* i z cefalosporynami na *Klebsiella pneumoniae*.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Jak wszystkie antybiotyki aminoglikozydowe, gentamycyna po podaniu doustnym powoli wchłania się przez zdrową błonę śluzową jelit. Dlatego przeznaczona jest do podawania parenteralnego.

Większe stężenie maksymalne i mniejsze stężenie minimalne występuje po podaniu całkowitej dawki dobowej w jednej infuzji. Po podaniu gentamycyny w dawce 4 mg/kg mc. na dobę w trzech dawkach podzielonych, podawanych w krótkiej, trwającej 30 minut infuzji dożylniej, średnie stężenie maksymalne i minimalne gentamycyny u pacjentów dorosłych wynosiło odpowiednio 4,7 µg/ml i 1,0 µg/ml. Po jednorazowym podaniu tej samej dawki dobowej, stężenie maksymalne i minimalne wynosiło odpowiednio 9,5 µg/ml i 0,4 µg/ml.

Terapeutyczne stężenia w surowicy zwykle mieszczą się w przedziale 2-8 µg/ml. Terapeutyczne stężenie maksymalne w surowicy mieści się w zakresie 5-10 µg/ml podczas wielokrotnego podawania w ciągu doby, a podczas dawkowania raz na dobę – w zakresie 20-30 µg/ml. Podczas dawkowania konwencjonalnego, w kilku dawkach w ciągu doby, nie należy przekraczać maksymalnego stężenia w surowicy wynoszącego 10-12 µg/ml. Podczas konwencjonalnego podawania w kilku dawkach w ciągu doby przed podaniem następnej dawki stężenie w surowicy powinno spaść poniżej 2 µg/ml.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji gentamycyny jest w przybliżeniu równa objętości wody pozakomórkowej. U noworodków woda stanowi do 70-75% masy ciała, a u dorosłych 50-55%. Przedział wody pozakomórkowej u noworodków jest większy (40% masy ciała, a u dorosłych 25%). Dlatego objętość dystrybucji gentamycyny na kilogram masy ciała zmniejsza się z wiekiem od 0,5 do 0,7 l/kg u wcześniaków do 0,25 l/kg u młodzieży. Większa objętość dystrybucji na kilogram masy ciała oznacza, że w celu uzyskania odpowiedniego stężenia maksymalnego we krwi należy podać większą dawkę na kilogram masy ciała.

W wyniku dystrybucji gentamycyny do poszczególnych narządów występują zmienne wartości stężenia w tkankach. Największe stężenie występuje w mięszu nerek. Mniejsze stężenie stwierdza się w wątrobie i pęcherzyku żółciowym, płucach i śledzionie.

Gentamycyna przenika przez łożysko. Stężenie u płodu może wynosić 30% stężenia w osoczu matki. Gentamycyna przenika w małych ilościach do mleka matki (stwierdza się tu 1/3 stężenia, tak jak w przypadku osocza matki).

Po wielokrotnym wstrzykiwaniu gentamycyny około 50% wartości stężenia osiągniętych w osoczu jest oznaczane w płynie maziowym, opłucnowym, osierdziowym i otrzewnowym. Przenikanie gentamycyny

do płynu mózgowo-rdzeniowego jest niewielkie, jeśli nie występuje stan zapalny. Jeśli występuje stan zapalny opon, stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym osiąga wartość 30% stężenia oznaczonego w osoczu.

Wiązanie z białkami osocza: mniej niż 10%.

Metabolizm

Gentamycyna nie jest metabolizowana w organizmie, ale jest wydalana w postaci niezmienionej substancji czynnej mikrobiologicznie.

Eliminacja

Gentamycyna jest wydalana w postaci niezmienionej substancji czynnej mikrobiologicznie, w moczu, w wyniku przesączania kłębuszkowego. Okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek wynosi 2-3 godziny.

U pacjentów w podeszłym wieku eliminacja gentamycyny zachodzi wolniej niż młodszych dorosłych.

U dzieci okres półtrwania jest krótszy, a klirens większy niż u pacjentów dorosłych.

U noworodków w wieku do 3 tygodni okres półtrwania w surowicy jest dłuższy o około 1/3, a stopień eliminacji jest zmniejszony ze względu na niedojrzałą czynność nerek. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi średnio około 8 godzin u noworodków w wieku ciążowym 26-34 tygodni i 6,7 godzin u noworodków w wieku ciążowym 35-37 tygodni. Odpowiednio wartości klirensu zwiększają się od około 0,05 l/h u noworodków w wieku ciążowym 27 tygodni do 0,2 l/h u noworodków w wieku ciążowym 40 tygodni.

Gentamycyna kumuluje się w komórkach cewek kory nerek. Końcowy okres półtrwania wynoszący 100-150 godzin wynika z uwolnienia gentamycyny z tego głębokiego kompartmentu.

Eliminacja następuje niezależnie od dawki. Znacznie powyżej 90% substancji jest eliminowane przez nerki. Tylko około 2% podanej dawki jest wydalane pozanerkowo, jeśli czynność nerek jest prawidłowa. Klirens całkowity wynosi około $0,73 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$.

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek okres półtrwania w fazie eliminacji jest przedłużony w zależności od stopnia zaburzenia czynności nerek. Utrzymywanie standardowego sposobu dawkowania prowadzi do kumulacji leku.

Gentamycyna podlega dializie.

Podczas hemodializy pozaustrojowej, w zależności od czasu trwania dializy, 50%-80% gentamycyny jest usuwane z surowicy. Dializa otrzewnowa jest również możliwa. W tym przypadku okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 12,5-28,5 godziny, a 25% dawki usuwane jest w czasie od 48 do 72 godzin (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym (podawanie domięśniowe), przeprowadzonych na różnych gatunkach zwierząt, działanie nefrotoksyczne i ototoksyczne obserwowano podczas stosowania w dużych dawkach.

Genotoksyczność i rakotwórczość

Gentamycyna nie okazała się genotoksyczna zarówno w testach *in vitro*, jak i *in vivo*. Nie przeprowadzono na zwierzętach długoterminowych badań dotyczących działania rakotwórczego gentamycyny.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Występuje ryzyko uszkodzenia ucha wewnętrznego i nerek u płodu, co obserwowano w grupie antybiotyków aminoglikozydowych. Zaburzenia nerek u płodów udokumentowano u szczurów i świnek morskich po podaniu gentamycyny samicom.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Gentamicin B. Braun, 1 mg/ml, roztwór do infuzji

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

Gentamicin B. Braun, 3 mg/ml, roztwór do infuzji

Sodu chlorek

Disodu edetynian

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu z innymi lekami. W żadnym razie nie mieszać aminoglikozydów w roztworze do infuzji z antybiotykami beta-laktamowymi (np. penicylinami, cefalosporynami), erytromycyną czy lipifizanem (specjalna emulsja typu olej w wodzie do żywienia pozajelitowego), ponieważ może nastąpić inaktywacja fizykochemiczna. Dotyczy to także skojarzenia gentamycyny z diazepamem, furosemidem, octanem flekainidu lub heparyną sodową.

Substancje czynne lub roztwory do rozpuszczania lub rozcieńczania, których nie należy podawać jednocześnie

Gentamycyna jest niezgodna z amfoterycyną B, cefalotyną sodową, nitrofurantoiną sodową i tetracyklinami.

Dodanie gentamycyny do roztworów zawierających wodorowęglan może prowadzić do uwolnienia dwutlenku węgla.

6.3 Okres ważności

W nienaruszonym opakowaniu

3 lata

Po pierwszym otwarciu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli lek nie zostanie zużyty niezwłocznie, użytkownik ponosi całkowitą odpowiedzialność za czas przechowywania po otwarciu i warunki panujące przed zastosowaniem, zwykle nie należy jednak przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2 do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki LDPE (*Ecoflac plus*), zawierające 80 ml roztworu o mocy 1 mg/ml lub 3 mg/ml lub zawierające 120 ml roztworu o mocy 3 mg/ml.

Dostępne opakowania

Gentamicin B. Braun, 1 mg/ml, roztwór do infuzji:
10 lub 20 butelek po 80 ml, w tekturowym pudełku.

Gentamicin B. Braun, 3 mg/ml, roztwór do infuzji:
10 lub 20 butelek po 80 ml, w tekturowym pudełku;
10 lub 20 butelek po 120 ml, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór do infuzji Gentamicin B. Braun jest w postaci gotowej do użycia i nie należy go rozcieńczać przed podaniem.

Roztwór należy podawać za pomocą jałowego zestawu do infuzji, z zastosowaniem techniki aseptycznej. Zestaw do infuzji należy wypełnić roztworem, aby zapobiec przedostaniu się powietrza do systemu.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Nie należy ponownie podłączać częściowo zużytych pojemników. Resztki niewykorzystanego roztworu należy wyrzucić.

Przed podaniem należy obejrzeć, czy roztwór nie zawiera cząsteczek lub przebarwień. Roztwór można stosować tylko, jeśli jest klarowny i nie znajdują się w nim żadne cząsteczki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen, Niemcy

Adres do korespondencji:
34209 Melsungen, Niemcy

Telefon: +49-5661-71-0
Faks: +49-5661-71-4567

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gentamicin B. Braun, 1 mg/ml, roztwór do infuzji: 16478
Gentamicin B. Braun, 3 mg/ml, roztwór do infuzji: 16479

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2010-05-15
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2015-02-23

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05/2024