

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Garamycin 80 mg/2 ml otopina za injekciju  
*gentamicin*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Garamycin 80 mg/2 ml otopina za injekciju: 2 ml otopine za injekciju sadrži 80 mg gentamicina u obliku 133,3 mg gentamicin-sulfata.

1 ml otopine za injekciju sadrži 40 mg gentamicina u obliku 66,65 mg gentamicin-sulfata.  
(INN: gentamicin)

Pomoćne supstance:

|                                  |            |
|----------------------------------|------------|
|                                  | 80 mg/2 ml |
| metilparahidroksibenzoat (E218)  | 3,60 mg    |
| propilparahidroksibenzoat (E216) | 0,40 mg    |
| natrij metabisulfit (E223)       | 6,40 mg    |

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bezbojna do lagano žuta, bistra otopina.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Garamycin je indiciran kod odraslih i djece u svim dobnim skupinama (nedonoščad, tek rođena novorođenčad, novorođenčad, djeca, adolescenti).

Lijek Garamycin (gentamicin) upotrebljavamo za liječenje teških sistemskih infekcija koje su uzrokovale aerobne, gram-negativne bakterije koje su osjetljive na njega. Takve infekcije su:

- sepsa i druge teške sistemske infekcije,
- infekcije u truhu: peritonitis, apscesi, kolangitis (obično u kombinaciji s metronidazolom ili klindamicinom)
- teške neonatalne infekcije,
- infekcije mokraćnih i dišnih organa,
- sekundarne infekcije opekline, traumatskih i irurških rana,
- tularemija,
- endokarditis (obično u kombinaciji s betalaktamskim antibiotikom).

Upotrebljava se i za sprečavanje infekcija nakon operacije u trbušnoj šupljini, osobito na mokraćnim organima i na crijevima. Kod operacije na crijevima dajemo jednokratnu dozu u kombinaciji s metronidazolom ili klindamicinom.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Zbog dugog postantibiotičkog djelovanja gentamicina, učinak svake sljedeće doze dane za vrijeme postantibiotičkog djelovanja je slabiji jer su bakterije u tom razdoblju manje osjetljive na djelovanje gentamicina. Zbog toga jednokratna doza, s obzirom na antibakterijsko djelovanje, ima dvostruku prednost:

- jači baktericidni učinak zbog velike početne koncentracije gentamicina u serumu,
- bolji antibakterijski učinak sljedeće doze zbog duljeg vremenskog razmaka između dviju doza.

Jednokratnu dnevnu dozu gentamicina ne preporučujemo bolesnicima s oslabljenim imunitetom (neutropenijom), teškim oštećenjem bubrežne funkcije, cističnom fibrozom, ascitesom, infekcijskim endokarditisom, bolesnicima s opsežnim opeklinama (više od 20 % površine kože) i trudnicama.

#### *Odrasli*

Preporučena dnevna doza kod odraslih sa normalnom bubrežnom funkcijom je 3 mg do 6 mg na kg tjelesne težine na dan, intramuskularno ili intravenozno u 1 (poželjno) do 2 doze.

#### *Stariji*

Kod starijih pacijenata (65), doza se mora prilagoditi bubrežnoj funkciji (vidjeti odjeljak *Pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom*).

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**6.3.2023.**

Postoje dokazi da su stariji pacijenti više osjetljivi na aminoglikozidnu toksičnost, bilo sekundarno zbog ranijeg pogoršanja osmog nerva ili oslabljene renalne funkcije. U skladu sa tim, terapija se treba pratiti čestim određivanjem nivoa gentamicina u serumu, procjenom renalne funkcije ili znakovima ototoksičnosti.

#### Pedijatrijska populacija

##### Djeca i adolescenti

Preporučena dnevna doza kod djece i adolescenata sa normalnom bubrežnom funkcijom je 3 mg do 6 mg na kg tjelesne težine na dan, intramuskularno ili intravenozno u 1 (poželjno) do 2 doze.

##### Novorođenčad starija od jednog mjeseca

Dnevna doza kod novorođenčadi nakon prvog mjeseca života je 4.5 mg do 7.5 mg gentamicina po kg tjelesne težine intramuskularno ili intravenozno kao 1 (poželjno) do dvije doze.

##### Tek rođena novorođenčad

Dnevna doza kod tek rođene novorođenčadi je 4 mg do 7 mg po kilogramu tjelesne mase. Zbog dužeg poluvremena života, dnevna doza se daje u jednoj dozi.

Budući da su serumske koncentracije gentamicina kod novorođenčadi, dojenčadi i djece manje nego kod odraslih, terapijske doze su nešto veće. Iz sigurnosnih razloga preporučuju da kod djece određujemo koncentraciju gentamicina u serumu svaki dan. Jedan sat nakon danog gentamicina njegova koncentracija u serumu mora biti barem 4 µg/ml.

Ako dnevnu dozu gentamicina dajemo u više doza, prije sljedeće doze ne smije u serumu biti više od 2 µg/ml gentamicina. Ako ga dajemo najedanput, ne smije ga biti više od 1 µg/ml.

##### Doziranje kod bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega

Kod pogoršane renalne funkcije, preporučena dnevna doza mora biti smanjena i prilagođena renalnoj funkciji.

Doze gentamicina kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom:

| Urea      |        | Klirens kreatinina |           | Serumski kreatinin |         | Doze i vremenski razmak između doza |
|-----------|--------|--------------------|-----------|--------------------|---------|-------------------------------------|
| mg/100 ml | mmol/l | ml/min             | ml/s      | mg/100 ml          | µmol/l  |                                     |
| < 40      | < 6,8  | > 70               | > 1,16    | < 1,4              | < 124   | 80 mg* svakih 8 sati                |
| 40-100    | 6,8-17 | 30-70              | 0,5-1,16  | 1,4-1,9            | 124-168 | 80 mg* svakih 12 sati               |
|           |        |                    |           | 1,9-2,8            | 168-248 | 80 mg* svakih 18 sati               |
| 100-200   | 17-34  | 10-30              | 0,16-0,5  | 2,8-3,7            | 248-327 | 80 mg* svaka 24 sata                |
|           |        |                    |           | 3,7-5,3            | 327-469 | 80 mg* svakih 36 sati               |
| > 200     | > 34   | 5-10               | 0,08-0,16 | 5,3-7,2            | 469-636 | 80 mg* svakih 48 sati               |

\*Bolesnicima koji su lakši od 60 kg dajemo 60 mg gentamicina

Iako su smanjivanje doze ili produženi razmak između dviju doza jednako prikladni, moramo znati da su tako određene doze samo približne i da jednake doze mogu uzrokovati različite koncentracije kod različitih bolesnika. Zbog toga kod bolesnika s kompliciranom kliničkom slikom moramo određivati koncentraciju gentamicina u serumu i doze odgovarajuće prilagoditi. Serumska koncentracija gentamicina 30 do 60 minuta nakon završenog intravenoznog ili intramuskularnog davanja neka bude barem 5 µg/ml.

Nakon završene hemodijalize dajemo 1 mg do 1,5 mg gentamicina na kg tjelesne mase.

Kod peritonealne dijalize dajemo 1 mg gentamicina na kg tjelesne mase u 2 l tekućine za dijalizu.

Trajanje liječenja: 7 do 10 dana, a kod veoma teških i kompliciranih infekcija i duže.

##### Savjeti za praćenje:

Preporučuje se praćenje serumske koncentracije gentamicina, posebno kod starijih, kod novorođenčadi i kod pacijenata sa pogoršanom renalnom funkcijom. Uzorci se uzimaju na kraju doznog intervala (kad je najniža koncentracija lijeka). Najniža koncentracija lijeka ne treba da pređe 2 µg/ml primijenjenog gentamicina dva puta dnevno i 1 µg/ml za jednodnevno doziranje.

##### Način primjene

Gentamicin dajemo intramuskularno, a može i intravenozno. Doza je u oba slučaja jednaka. Dajemo ga neposredno intravenozno ili u kateter, koji je postavljen u venu. Vrijeme davanja je 2 do 3 minute. Kada dajemo cjelodnevnu dozu gentamicina odjednom, injiciramo ga 30 do 60 minuta. Za kratkotrajniju intravenoznu infuziju, gentamicin otopimo u 100 ml do 200 ml sterilne fiziološke otopine ili sterilne 5-postotne glukoze. Koncentracija gentamicina u otopini neka ne bude veća od 1 mg/ml.

#### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na gentamicin ili bilo koju pomoćnu supstancu ili na druge aminoglikozide, te miastenija gravis.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Bolesnike liječene gentamicinom moramo brižno pratiti jer - kao i drugi aminoglikozidi - djeluje nefrotoksično, oštećuje funkciju organa za ravnotežu i sluh te inhibira neuromuskularni prijenos. Moramo biti pažljivi kod pogoršanja sluha, vrtoglavice i zvonjenja u ušima.

U cilju izbjegavanja neželjenih reakcija, kontinuirano praćenje (prije, za vrijeme i poslije) renalne funkcije (serumski kreatinin, klirens kreatinina), kontrola funkcije trijema i pužnice kao i praćenje jetrenih i laboratorijskih parametara se preporučuje.

Također je potreban oprez kod bolesnika s hipokalcijemijom.

Kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije i kod starijih bolesnika (iznad 65 godina) doziranje moramo prilagoditi radu bubrega. Bolesnici moraju biti dobro hidrirani.

Liječenje gentamicinom može dovesti do pretjeranog rasta mikroorganizama otpornih na lijekove. Ako se to dogodi, potrebno je započeti odgovarajući tretman.

Proljev i pseudomembranozni kolitis opaženi su kada se gentamicin kombinira s drugim antibioticima. Ovu dijagnozu treba uzeti u obzir kod svakog bolesnika koji razvije proljev tokom ili neposredno nakon liječenja. Gentamicin treba prekinuti ako bolesnik pati od teškog proljeva i/ili krvavog proljeva tokom liječenja te treba započeti odgovarajuće liječenje. Ne smiju se primjenjivati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku (vidjeti dio 4.8).

Kod bolesnika s miasteničnim sindromom i Parkinsonovom bolesti moramo biti posebno oprezni jer se može pojaviti blokada neuromuskularnog prijenosa. Sporijim intravenoznim davanjem blokadu možemo spriječiti.

Kod pacijenata sa prekomjernom tjelesnom težinom, serumske koncentracije gentamicina se trebaju pažljivo pratiti i smanjenje doze treba se razmotriti.

#### *Posebne informacije o nekim sastojcima lijeka*

Lijek Garamycin sadrži parahidroksibenzoate E216 i E218, koji mogu uzrokovati alergijske reakcije (moguće kasne) i iznimno bronhospazam.

Natrij metabisulfit (E223) rijetko može uzrokovati ozbiljne reakcije preosjetljivosti i bronhospazam. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, što u biti znači "bez natrija".

#### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Neki jaki diuretici povećavaju štetne nuspojave gentamicina (etakrinska kiselina i furosemid) jer se kod istovremene primjene povećava koncentracija antibiotika u serumu i tkivima. Intravenoznim davanjem diuretika povećava se opasnost oštećenja bubrežne funkcije te organa za ravnotežu i sluh.

Ako gentamicin dajemo istovremeno s neuromuskularnim blokatorima (sukcinilkolinom ili tubokurarinom), pojačava se blokada neuromuskularnog prijenosa i može doći do paralize disanja. Antidoti su kalcij i neostigmin.

Gentamicin ne smijemo davati zajedno s drugim neurotoksičnim i nefrotoksičnim lijekovima, naročito ne s amikacinom, tobramicinom, vankomicinom, cefaloridinom, viomicinom, polimiksinom B, netromicinom, neomicinom i streptomycinom.

Kod istovremenog davanja gentamicina s amfotericinom B, ciklosporinom, cisplatinom, klindamicinom, piperacilinom, metoksifluranom, foskarnetom ili intravenoznim rendgenskim kontrastnim sredstvima, povećava se opasnost oštećenja funkcije bubrega te organa za ravnotežu i sluh.

#### 4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

**Odobreno  
ALMBIH  
6.3.2023.**

Gentamicin prolazi kroz posteljicu te na plodu može uzrokovati oštećenja organa za ravnotežu i sluh. Trudnice ne smiju primati lijek Garamycin osim ako je nužno, a to je samo tada kad je njihov život ugrožen, a na raspolaganju nema drugog odgovarajućeg antibiotika.

#### Dojenje

Budući da se gentamicin izlučuje mlijekom, majkama savjetujemo da ne doje.

#### **4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Gentamicin nema utjecaja na psihofizičke sposobnosti. U pojedinim slučajevima može uzrokovati prolazne poremećaje ravnoteže. Budući da se stanje i nakon prekida liječenja može pogoršati, potrebno je na to upozoriti bolesnika.

#### **4.8 Nuspojave**

Gentamicin djeluje toksično na organ ravnoteže i sluha te na bubrege i koči nervno-mišićni prijenos. Druge nuspojave do kojih još može doći jesu: reakcije preosjetljivosti, povišena tjelesna temperatura, proteinurija, glavobolja, umor, parestezije, poremećaji vida, palpitacije, povećane vrijednosti mokraćevine, kreatinina, bilirubina i povećana aktivnost transaminaza. Također navode mogućnost upornih proljeva zbog superinfekcije otpornim bakterijama (pseudomembranozni kolitis).

Nuspojave koje se mogu pojaviti tokom liječenja gentamicinom, razvrstane su prema učestalosti u sljedeće skupine:

- veoma česte ( $\geq 1/10$ ),
- česte ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- povremene ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),
- rijetke ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ),
- veoma rijetke ( $< 1/10.000$ ), nepoznate (nije moguće ocijeniti iz raspoloživih podataka),
- nepoznate (ne mogu se procijeniti iz raspoloživih podataka) U razvrstavanju učestalosti, nuspojave su navedene prema padajućoj ozbiljnosti.

Učestalost nuspojava na pojedine organske sisteme:

##### *Bolesti krvi i limfnog sistema*

- veoma rijetke: eozinofilija, neutropenija, trombocitopenija, anemija, smanjene vrijednosti hemoglobina.

##### *Infekcije i infestacije*

- nepoznato: *superinfection (caused by gentamicin-resistant bacteria), pseudomembranous colitis*

##### *Poremećaji metabolizma i prehrane*

- rijetke: hipokalcijemija, hipokalgemija, hipomagnezija.

##### *Bolesti nervnog sistema*

- rijetke: blokada neuromuskularnog prijenosa\*\*;
- veoma rijetke: glavobolja, umor, parestezije.

##### *Očne bolesti*

- veoma rijetke: poremećaji vida.

##### *Bolesti uha, uključujući poremećaje labirinta*

- povremene: oštećenje sluha i ravnoteže\*, osjećaj pritiska u ušima, nistagmus, vrtoglavica;
- nepoznate: nepovratan gubitak sluha, gluhoća

##### *Bolesti probavnih organa*

- povremene: mučnina, povraćanje, proljev.

##### *Bolesti mokraćnih organa*

- povremene: povećane vrijednosti mokraćevine i kreatinina\*\*\*, proteinurija;
- veoma rijetke: akutno zatajenje bubrega, Fankonijev sindrom kod pacijenata koji su liječeni duže vrijeme sa visokim dozama. *Opće teškoće i promjene na mjestu aplikacije*
- veoma rijetke: povišene tjelesna temperatura, palpitacije.

##### *Imunološki sistem*

- nepoznato: anafilaktička reakcija (uključujući anafilaktički šok), reakcije preosjetljivosti (osip);

##### *Bolesti jetre, žučnog mjehura i žučovoda*

- veoma rijetke: povećane vrijednosti bilirubina i povećana aktivnost transaminaza; te dvije nuspojave ukazuju na oštećenje jetrene funkcije.

*Bolesti kože i potkožnog tkiva* nepoznato: Steven Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroza.\*Mogućnost oštećenja sluha je veća ako je koncentracija gentamicina u serumu stalno iznad 2  $\mu$ /ml. Povremene veće koncentracije, ako ne premašuju 10  $\mu$ g/ml, nisu važne za nastanak oštećenja. Iako oštećenja sluha i ravnoteže nisu česta, važna su jer su obično ireverzibilna. Mogu se pogoršati i nakon prestanka liječenja gentamicinom. Najprije je zahvaćen sluh za visoke frekvencije. Audiometrijom ustanovljujemo oštećenje prije nego što se pojavljuju klinički znakovi. Prvi znakovi su

šum i osjećaj pritiska u ušima. Oštećenje funkcije vestibularnog aparata klinički se očituje mučninom, povraćanjem, vrtoglavicom ili nistagmusom. Audiometrijom su ustanovili oštećenje sluha kod 22 % bolesnika. Veća mogućnost oštećenja organa za sluh i ravnotežu postoji kod bolesnika koji su te organe već imali oštećene, koji imaju oštećenu bubrežnu funkciju, koji su bili liječeni drugim ototoksičnim lijekovima, koji nisu bili odgovarajuće hidrirani i kod onih koji su dulje vrijeme bili liječeni većim dozama gentamicina.

\*\*Pojavljuje se osobito kod brzog intravenoznog davanja ili kad dajemo velike doze gentamicina u pleuralni ili peritonealni prostor.

\*\*\*Nefrotoksično djelovanje gentamicina je češće ako je koncentracija gentamicina u serumu stalno iznad 2 µg/ml, kod starijih bolesnika, kod žena, kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije, kod loše hidriranih, kod bolesnika s nefrotoksičnim sindromom, s dijabetičkom nefropatijom i kod onih koji se liječe drugim nefrotoksičnim lijekovima. Oštećenje je reverzibilno. Manifestira se povećanom koncentracijom kreatinina u serumu. Izbjegavamo ga odgovarajućom hidratacijom.

Dođe li do teških nuspojava, liječenje treba prekinuti.

#### 4.9 Predoziranje

Preveliko doziranje može uzrokovati ireverzibilno oštećenje sluha i ravnoteže, prolazno pogoršanje bubrežne funkcije i neuromuskularne blokade. Moramo brižno pratiti prije svega disanje, audiogram i vestibulogram, diurezu te serumske koncentracije gentamicina, mokraćevine, kreatinina, kalcija, magnezija i kalija. Bolesnik mora biti dobro hidriran. Neuromuskularnu blokadu možemo smanjiti injiciranjem kalcija i neostigmina. Izlučivanje gentamicina iz tijela možemo, osobito kod istovremenog smanjenog rada bubrega, ubrzati hemodijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapeutska skupina: drugi aminoglikozidni antibiotici, ATC šifra: J01GB03.

#### Mehanizam djelovanja

Gentamicin djeluje baktericidno. Inhibira sintezu bjelančevina u bakterijskoj stanici tako da se veže na veće i manje podjedinice ribosoma. Međutim, to vezanje još ne objašnjava baktericidno djelovanje gentamicina. Vjerojatno je najvažniji aktivni prijelaz gentamicina kroz staničnu stijenku u unutrašnjost bakterije, što omogućava veoma velike koncentracije gentamicina u bakterijskoj stanici. One su bitno veće od onih u okolini bakterije. Kod anaerobnog procesa, povećane osmolarnosti i niskog pH gradijent je manji, prolaz je ometan te nastaje relativna otpornost bakterije na gentamicin. Velike koncentracije kalcija i magnezija također koče prolaz gentamicina u bakteriju.

Gentamicin može, u koncentracijama koje dostiže u kori bubrega i perilimfnoj tekućini unutrašnjeg uha, smanjiti sintezu mikrosomalnih proteina. Time objašnjavamo toksičnost kod čovjeka.

#### Antibakterijska djelotvornost

Gentamicin djeluje na aerobne gram-negativne bakterije, na stafilokoke i *Listeriu monocytogenes*.

#### Gram-negativne bakterije na koje djeluje gentamicin su:

- skoro sve enterobakterije: *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella*, *Proteus* (indol pozitivni, indol negativni), *Salmonella*, *Shigella*, *Providencia*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Hafnia*, *Edwardsiella* i *Arizona* spp.,
- *Pseudomonas aeruginosa*,
- *Brucella*, *Moraxella*, *Pasteurella multocida*, *Francisella tularensis*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Aeromonas* spp.,
- *Campylobacter pylori*, *C. jejuni*.

#### Gentamicin djeluje i na neke gram-pozitivne bakterije:

- *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* spp. (i sojevi koji su otporni na penicilin i meticilin);
- *Listeria monocytogenes*.

U tablici su prikazane MIK za neke bakterije:

| Bakterija                      | MIK µg/ml  |
|--------------------------------|------------|
| <i>E. coli</i>                 | 1,0 - 4,0  |
| <i>Klebsiella aerogenes</i>    | 1,0 - 2,0  |
| <i>Klebsiella</i> (druge 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 spp.</i>        | 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  |

### Rezistencija

*Rezistencija bakterija na gentamicin temelji se na najmanje trima mehanizmima: promjeni ribosoma, neefikasnom prijelazu gentamicina u stanicu i razgradnji gentamicina različitim enzimima.*

Kod uvođenja gentamicina za liječenje bilo je malo enterobakterija otpornih na njega. Čestom primjenom, osobito u jedinicama intenzivne skrbi i jedinicama odjela za opekline, njihov broj je porastao. Karakteristično je da se otpornost brzo smanjuje ako određena bolnička jedinica ili bolnica ograniči primjenu gentamicina.

Otpornost na gentamicin se veoma rijetko razvije tokom liječenja.

## **5.2 Farmakokinetičke karakteristike**

### Apsorpcija

Intramuskularno dani gentamicin se brzo i potpuno apsorbira i dostiže nakon 30 do 90 minuta najveću koncentraciju u serumu. Slaba prokrvljenost mišića smanjuje apsorpciju.

Nakon infuzije koja traje 20 do 30 minuta, koncentracija u serumu je jednaka kao nakon intramuskularnog davanja jednake doze.

Gentamicin se brzo apsorbira kada ga dajemo intraperitonealno ili intrapleuralno. Ako ga dajemo intratekalno ili intraventrikularno, skoro da se ne apsorbira.

Prosječna najveća koncentracija u serumu nakon doze 80 mg, dane intramuskularno, je 7 µg/ml nakon 0,5 do 2 sata. Ako dozu podvostručimo, najveća koncentracija se također podvostruči. Optimalna najveća koncentracija je 7 do 10 µg/ml.

Kod novorođenčeta u dobi do 7 dana dobivamo najveću serumsku koncentraciju 4 µg/ml kod doze od 2,5 mg/kg tjelesne mase, nakon 30 do 60 minuta.

Kod doziranja jedanput na dan, najveće koncentracije su veće od onih kod doziranja triput na dan. Prema izvještajima, toksičnost je najmanja kod koncentracija između 10 i 15 µg/ml. Koncentracija prije sljedeće doze nikad ne smije biti veća od 2 µg/ml.

### Distribucija

Vežanje gentamicina na bjelančevine je malo (25-postotno), samo kod malih koncentracija kalcija i magnezija u serumu može ga se vezati do 70 %.

Volumen distribucije gentamicina je skoro ekvivalentan volumenu ekstracelularne tekućine. Kod novorođenčadi voda čini 70% do 75% tjelesne težine, u poređenju sa 50 do 55% kod odraslih. Odjeljak ekstracelularne tekućine je veći (40% tjelesne težine u poređenju sa 25% tjelesne težine u odraslih). Zbog toga se volumen distribucije gentamicina po kg tjelesne mase smanjuje sa povećanjem godina od 0.5 do 0.7 L/kg za prijevremeno rođene do 0.25 L/kg za adolescente. Veći volume distribucije po kg tjelesne težine znači da za adekvatnu najveću koncentraciju u krvi treba biti primjenjena viša doza po kg tjelesne težine.

Gentamicin prelazi u intersticij skoro svih organa. Dobro prelazi u eritrocite, neutrofile, a osobito u stanice proksimalnih tubula bubrega, gdje premašuje serumske koncentracije.

Poluvrijeme je kod zdravih mladih osoba 1,5 do 5,5 sati, kod veće djece 1 sat, a kod novorođenčadi 2,3 do 3,3 sata.

U bronhalnom sekretu nalazi se samo 25 % serumske koncentracije gentamicina.

Kod odraslih nalazimo veoma male koncentracije u likvoru. Nešto veće su kod upaljenih meninga i kod novorođenčadi.

U rožnicu i očnu vodicu prelazi dobro, a slabo u staklovinu.

U sinovijalnoj tekućini nalazi se 25 do 50 % serumske koncentracije.

U prostati i slini ima ga veoma malo. U žuči ga ima od 25 % do 88 % serumske koncentracije.

Izvanredno velike koncentracije nalaze se u urinu (25 do 100 puta veće koncentracije od onih u serumu). Gentamicin prelazi u srčani mišić, jetra, mišiće i bubrege, gdje se nakuplja 40 % cjelokupnog antibiotika u tijelu.

Do 40 % serumske koncentracije gentamicina kod majke nalazimo u serumu ploda. Veoma malo izlučuje ga se majčinim mlijekom.

### Metabolizam i izlučivanje

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 sedmice, poluvijek eliminacije dostiže prosjek oko 8 sati u poređenju s oko 6,7 sati u novorođenčadi u gestacijskoj dobi od 35 do 37 sedmica.

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

Gentamicin ostaje u tkivima još dugo nakon završenog liječenja.

Oštećena bubrežna funkcija koči izlučivanje. Hemodijaliza smanjuje koncentraciju gentamicina u serumu za približno polovinu. Peritonealnom dijalizom se također uklanja iz tijela.

Gentamicin ostaje u tkivima još dugo nakon završenog liječenja.

Oštećena bubrežna funkcija koči izlučivanje. Hemodijaliza smanjuje koncentraciju gentamicina u serumu za približno polovinu. Peritonealnom dijalizom se također uklanja iz tijela.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Pokusi akutne toksičnosti pokazali su malu toksičnost gentamicina kod miševa, štakora, kunića, morskih prašćića i majmuna: vrijednosti LD<sub>50</sub> nakon intravenoznog davanja bile su između 20 mg/kg i 180 mg/kg, a nakon intramuskularnog davanja između 430 mg/kg i 780 mg/kg. Nakon višekratnog davanja (do 50 dana) gentamicina štakorima, kunićima, psima, morskim prašćićima i majmunima u dozama do 200 mg/dan, ustanovili su da se toksični učinci pojavljuju osobito na bubrezima i ušima. Pretpostavljaju da se toksični učinci pojavljuju zbog nakupljanja gentamicina. Nakon višekratnog parenteralnog davanja injekcija, lokalni toksični učinci pojavljuju se na mjestu davanja.

Gentamicin ne utiče na fertilitet i reproduktivne funkcije, embriotoksično djelovanje ustanovljeno je kod laboratorijskih životinja.

Gentamicin ne uzrokuje mutageni i karcinogeni učinak.

Pretkliničke učinke opazili su samo kod izloženosti koja je jako premašila najveću izloženost kod čovjeka, što ukazuje na malu važnost kod kliničke primjene.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih supstanci**

metilparahidroksibenzoat (E218)

propilparahidroksibenzoat (E216)

dinatrij edetat

natrij metabisulfit (E223)

voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Budući da betalaktamski antibiotici *in vitro* mogu inaktivirati gentamicin, ne miješamo ih zajedno u boci za intravenozno davanje. Gentamicin također ne miješamo s eritromicinom, heparinom i natrij hidrogenkarbonatom.

Lijek ne smijemo miješati s drugim lijekovima osim s onima koji su spomenuti u poglavlju 6.6.

### **6.3 Rok trajanja**

5 godina

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvajte na temperaturi do 25 °C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara**

Ampula (prozirno hidrolitičko staklo, Ph. Eur. tip I): 10 ampula po 2 ml otopine za injekciju (80 mg/2 ml), u kutiji.

### **6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Gentamicin za kratkotrajniju intravenoznu infuziju otopimo u 100 do 200 ml sterilne fiziološke otopine ili sterilne 5-postotne glukoze. Koncentracija gentamicina u otopini ne smije biti veća od 1 mg/ml.

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

### **6.7 Režim izdavanja**

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**6.3.2023.**

**7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

**Proizvođač gotovog lijeka**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

**Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

04-07.3-2-2241/20 od 28.07.2021.

**9. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

06.03.2023.godine

**Odobreno  
ALMBIH  
6.3.2023.**