

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gentamicin Krka 80 mg/2 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katri 2 ml šķīduma injekcijām (1 ampula) satur 80 mg gentamicīna (*gentamicinum*), kas atbilst 133,3 mg gentamicīna sulfāta. 1 ml šķīduma injekcijām satur 40 mg gentamicīna, kas atbilst 66,65 mg gentamicīna sulfāta.

Palīgvielas:

	80 mg/2 ml
Metilparahidroksibenzoāts (E218)	3,60 mg
Propilparahirdoksibenzoāts (E216)	0,40 mg
Nātrija metabisulfīts (E223)	6,40 mg

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām vai infūzijām.

Bezkrāsains līdz gaiši dzeltens, dzidrs šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Gentamicin Krka (gentamicīns) tiek lietots jutīgu gramnegatīvu aerobu baktēriju izraisītu smagu sistēmisku infekciju ārstēšanai. Šīs infekcijas ir:

- sepse un citas smagas sistēmiskas infekcijas,
- intra-abdominālas infekcijas: peritonīts, abscess, holangīts (parasti kombinācijā ar metronidazolu vai klindamicīnu),
- smagas jaundzimušo infekcijas,
- urīnceļu un elpceļu infekcijas,
- apdegumu, traumatisku un ķirurģisku brūču sekundāras infekcijas,
- tularēmija,
- endokardīts (parasti kombinācijā ar beta-laktāmu antibiotikām).

Gentamicin Krka tiek lietots arī pēcoperācijas infekciju profilaksei pēc operācijas vēdera dobumā, īpaši, ja operācijā iesaistīti arī urīnceļi vai zarnas. Zarnu operācijām tiek lietota vienreizēja deva kombinācijā ar metronidazolu vai klindamicīnu.

Jāievēro vietējās oficiālās vadlīnijas par pareizu pretmikrobu līdzekļu lietošanu.

4.2 Devas un lietošanas veids

Gentamicīns tiek lietots intramuskulāri vai intravenozi. Abos gadījumos tiek lietota vienāda deva. Gentamicīnu var ievadīt tieši vēnā vai intravenozā katetrā. Tas jāievada vismaz 2 – 3 minūšu laikā. Ja gentamicīna kopējā dienas deva tiek lietota vienreizējas devas veidā, tā jāinjicē 30 – 60 minūšu laikā.

Gentamicīna ilgstošās pēcantibiotiku darbības dēļ katras nākamās pēcantibiotiku darbības laikā lietotās devas efekts ir vājāks, jo baktērijas ir mazāk jutīgas pret gentamicīnu šajā periodā. Tāpēc no antibakteriālās darbības viedokļa vienreizējai dienas devai ir divkārtšas priekšrocības:

- spēcīgāks baktericīdais efekts lielas gentamicīna sākuma koncentrācijas serumā dēļ un
- labāks nākamās devas antibakteriālais efekts garāka devu intervāla dēļ.

Vienreizēja gentamicīna deva dienā nav ieteicama pacientiem ar imūndeficītu (neitropēniju), smagiem nieru darbības traucējumiem, cistisko fibrozi, ascītu, infekciozo endokardītu, plašiem apdegumiem (vairāk par 20% no ādas virsmas) un grūtniecēm.

Devas pacientiem ar normālu nieru funkciju

Bērniem, pusaudžiem un pieaugušajiem ar normālu nieru darbību ieteicamā deva ir 3 – 6 mg/kg ķermeņa masas dienā, ievadot vienā (vislabāk) vai divās reizēs.

Zīdaiņiem pēc pirmā dzīves mēneša dienas deva ir 4,5 – 7,5 mg/kg ķermeņa masas dienā, ievadot vienā (vislabāk) vai divās reizēs.

Jaundzimušajiem dienas deva ir 4 – 7 mg/kg ķermeņa masas dienā. Ilgākā pusperioda dēļ jaundzimušajiem nepieciešamā dienas deva jāievada vienā reizē.

Lietojot gentamicīnu vairākās devās, sākumdevai pieaugušiem jābūt 1,5 – 2 mg/kg ķermeņa masas neatkarīgi no nieru darbības, jo šī deva nodrošina lielāko piemēroto koncentrāciju serumā.

Jaundzimušajiem, zīdaiņiem un bērniem tādas pašas devas, kas pielāgotas atbilstoši ķermeņa masai, dos mazāku gentamicīna koncentrāciju serumā nekā pieaugušajiem, tāpēc nepieciešamas nedaudz lielākas terapeitiskās devas. Drošībai ieteicams gentamicīna līmeni serumā bērniem noteikt katru dienu. Vienu stundu pēc lietošanas gentamicīna līmenim serumā jābūt vismaz 4 µg/ml.

Lietojot gentamicīna dienas devu vairākās devās, gentamicīna līmenis serumā, kas noteikts pirms nākamās devas lietošanas, nedrīkst pārsniegt 2 µg/ml. Ja dienas deva tiek lietota vienreizējas devas veidā, līmenis serumā, kas noteikts pirms nākamās devas lietošanas, nedrīkst pārsniegt 1 µg/ml.

Īsai intravenozai infūzijai gentamicīns jāizšķīdina 100 – 200 ml sterilā fizioloģiskā sāls šķīdumā vai sterilā 5% glikozes šķīdumā. Gentamicīna koncentrācija šķīdumā nedrīkst pārsniegt 1 mg/ml.

Devas pacientiem ar nieru mazspēju

Nieru darbības traucējumu gadījumā ieteicamā dienas deva jāsamazina un jāpielāgo atbilstoši nieru darbībai.

Gentamicīna deva pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Urīnviela		Kreatinīna klīrenss		Seruma kreatinīns		Devas un devu lietošanas intervāli
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* ik pēc 8 stundām
40–100	6,8–17	30–70	0,5–1,16	1,4–1,9	124–168	80 mg* ik pēc 12 stundām
				1,9–2,8	168–248	80 mg* ik pēc 18 stundām
100–200	17–34	10–30	0,16–0,5	2,8–3,7	248–327	80 mg* ik pēc 24 stundām
				3,7–5,3	327–469	80 mg* ik pēc 36 stundām
>200	>34	5–10	0,08–0,16	5,3–7,2	469–636	80 mg* ik pēc 48 stundām

*Pacientiem ar ķermeņa masu zem 60 kg jālieto 60 mg gentamicīna.

Devas samazināšana un devu lietošanas intervāla palielināšana ir vienādi piemērotas, taču jāatceras, ka šādā veidā noteiktas devas ir tikai aptuvenas un vienādas devas var izraisīt dažādu zāļu koncentrāciju dažādiem pacientiem. Tāpēc pacientiem ar sarežģītu klīnisko stāvokli nepieciešams novērot gentamicīna koncentrāciju serumā un atbilstoši piemērot devu. Gentamicīna līmenim serumā, kas noteikts 30 – 60 minūtes pēc pabeigtas intravenozas vai intramuskulāras ievadīšanas, jābūt vismaz 5 µg/ml.

Pēc hemodialīzes beigām gentamicīns jālieto pa 1 – 1,5 mg/kg ķermeņa masas.

Peritoneālas dialīzes gadījumā gentamicīns pa 1 mg/kg ķermeņa masas jāpievieno 2 litriem dialīzes šķidrums.

Ārstēšanas ilgums: 7 - 10 dienas vai ilgāk ļoti smagu un komplikētu infekciju gadījumā.

Ieteikums par kontroli

Ieteicams kontrolēt gentamicīna koncentrāciju serumā, īpaši gados veciem pacientiem, jaundzimušajiem un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Minimālās aktīvās vielas koncentrācijas noteikšanai nepieciešamie paraugi jāņem tieši pirms nākamās devas. Ja gentamicīnu ievada divas reizes dienā, tā minimālā koncentrācija nedrīkst pārsniegt 2 µg/ml, bet ja gentamicīna devu ievada vienu reizi dienā, tā minimālā koncentrācija nedrīkst pārsniegt 1 µg/ml.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret gentamicīnu vai kādu no zāļu sastāvdaļām, paaugstināta jutība pret citiem aminoglikozīdiem un *myasthenia gravis*.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai izvairītos no nevēlamām blakusparādībām, ieteicams nepārtraukti (pirms devas ievades, tās laikā un pēc ievades beigām) novērot nieru darbību (kreatinīna koncentrāciju serumā un kreatinīna klīrensu) un kontrolēt auss labirinta un gliemeža funkciju, kā arī aknu darbību raksturojošos un laboratoriskos parametrus.

Pacienti, kuri tiek ārstēti ar gentamicīnu, rūpīgi jānovēro, jo gentamicīnam, tāpat kā citiem aminoglikozīdiem, ir nefrotoksisks efekts, tas bojā līdzsvara un dzirdes sistēmu un inhibē neiromuskulāro pārvadi. Jāpievērš uzmanība dzirdes traucējumiem, reibonim un troksnim ausīs. Ja nepieciešama ilgstoša ārstēšana un lielākas devas, jānovēro gentamicīna koncentrācija serumā, nieru funkcija, līdzsvara funkcija un dzirde. Piesardzība jāievēro arī pacientiem ar hipokalcēmiju. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un gados vecākiem pacientiem (vecākiem par 65 gadiem) deva jāpiemēro atbilstoši nieru funkcijai. Pacientam jānodrošina laba hidratācija. Īpaša piesardzība jāievēro pacientiem ar miastēnijas sindromu un Parkinsona slimību, jo var rasties neiromuskulārās pārvades blokāde. Blokādi var novērst ar lēnāku intravenozu ievadīšanu.

Īpaši brīdinājumi par palīgvielām

Gentamicin Krka satur parahidroksibenzoātus E216 un E218, kuri var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams, aizkavētas) un ārkārtējos gadījumos - bronhospazmu.

Nātrija metabisulfīts (E223) reti var izraisīt smagas hipersensitivitātes reakcijas un bronhospazmu.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā,- būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Daži spēcīgi diurētiski līdzekļi (etakrīnskābe un furosemīds) pastiprina gentamicīna kaitīgās nevēlamās blakusparādības, jo vienlaicīga lietošana palielina antibiotiku koncentrāciju serumā un audos. Diurētisku līdzekļu intravenoza lietošana palielina nieru, līdzsvara un dzirdes aparāta bojājuma risku.

Ja gentamicīns tiek lietots vienlaicīgi ar neiromuskulāriem bloķējošiem līdzekļiem (sukcinilholīnu vai tubokurāriņu), neiromuskulārā blokāde tiek pastiprināta un var rasties elpošanas paralīze. Antidoti ir kalcijns un neostigmīns.

Gentamicīnu nedrīkst lietot kopā ar citām neirotoksiskām un nefrotoksiskām zālēm, īpaši ar amikacīnu, tobramicīnu, vankomicīnu, cefaloridīnu, viomicīnu, polimiksīnu B, netromicīnu, neomicīnu un streptomīnu.

Vienlaicīga gentamicīna un amfotericīna B, ciklosporīna, cisplatīna, klindamicīna, piperacilīna, metoksiflurāna, foskarneta un intravenozu rentgenkontrastvielu lietošana palielina nieru, līdzsvara un dzirdes aparāta bojājuma risku.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Gentamicīns šķērso placentas barjeru un var izraisīt augļa līdzsvara un dzirdes aparāta bojājumu. Grūtnieces drīkst ārstēt ar Gentamicin Krka tikai dzīvībai bīstamās situācijās, ja nav pieejamas citas piemērotas antibiotikas.

Gentamicīns izdalās mātes pienā, tāpēc mātēm nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav ziņots, ka gentamicīns vispārīgi ietekmē psihiskās un fiziskās spējas. Atsevišķos gadījumos tas var izraisīt pārejošus līdzsvara traucējumus. Stāvoklis var pasliktināties arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas, tāpēc pacienti par to jābrīdina.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Gentamicīnam ir toksiska ietekme uz līdzsvara un dzirdes aparātu, nierēm un tas inhibē neiromuskulāro pārvadi. Citas iespējamās blakusparādības ietver: paaugstinātas jutības reakcijas, paaugstinātu ķermeņa temperatūru, proteinūriju, galvassāpes, nogurumu, parestēzijas, redzes traucējumus, sirdsklauves, palielinātu urīnvielas, kreatinīna un bilirubīna daudzumu, palielinātu transamināzes aktivitāti. Ziņots arī par iespējamu nepārejošu caureju rezistentu baktēriju superinfekcijas dēļ (pseudomembranozs kolīts).

Šādas nevēlamās blakusparādības ir novērotas ārstēšanas ar gentamicīnu laikā un to biežums ir šāds:

- ļoti bieži ($\geq 1/10$);
- bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);
- retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$);
- reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$);
- ļoti reti ($< 1/10000$);
- nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Blakusparādības un to sastopamības biežums norādīts pēc orgānu sistēmām:

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

- ļoti reti: eozinofīlija, neitropēnija, trombocitopēnija, anēmija, pazemināts hemoglobīna līmenis.

Vielmaiņas un uztures traucējumi

- reti: hipokalcēmija, hipokalēmija, hipomagnēmija.

Nervu sistēmas traucējumi

- reti: neiromuskulārās pārvades blokāde **;
- ļoti reti: galvassāpes, nogurums, parestēzijas.

Acu bojājumi

- ļoti reti: redzes traucējumi.

Ausu un labirinta bojājumi

- retāk: dzirdes un līdzsvara aparāta traucējumi*, spiediena sajūta ausīs, nistagms, vertigo.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

- retāk: slikta dūša, vemšana, caureja;
- ļoti reti: persistējoša caureja (pseudomembranozs kolīts).

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

- retāk: palielināts urīnvielas un kreatinīna līmenis***, proteinūrija.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

- ļoti reti: paaugstināta ķermeņa temperatūra, sirdsklauves.

Imūnās sistēmas traucējumi

- reti: paaugstinātas jutības reakcijas (izsitumi);
- ļoti reti: anafilaktiskas reakcijas.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

- ļoti reti: paaugstināts bilirubīna līmenis un transamināžu aktivitāte; šīs abas blakusparādības norāda par aknu mazspēju.

*Dzirdes traucējumu risks ir lielāks, ja gentamicīna koncentrācija serumā nepārtraukti pārsniedz 2 $\mu\text{g/ml}$. Koncentrācijas, kas augstākas periodiski un nepārsniedz 10 $\mu\text{g/ml}$, saistībā ar traucējumu attīstību nav nozīmīgas. Vestibulārās sistēmas un dzirdes traucējumi ir reti, tomēr nozīmīgi, jo tie parasti ir neatgriezeniski. Tie var saasināties pat tad, ja gentamicīna lietošana ir pārtraukta. Vispirms parādās ietekme uz augstfrekvences skaņu dzirdi. Pirms klīnisko pazīmju parādīšanās traucējumus iespējams diagnosticēt audiometriski. Pirmās to pazīmes ir troksnis un spiediena sajūta ausīs. Vestibulārās sistēmas traucējumu klīniskās izpausmes ir slikta dūša, vemšana, vertigo vai nistagms.

Dzirdes traucējumi audiometriski konstatēti 22% pacientu. Lielākam dzirdes un vestibulārās sistēmas traucējumu riskam ir pakļauti pacienti ar jau esošiem šāda veida traucējumiem, pacienti ar nieru darbības traucējumiem, pacienti, kurus ārstē ar citām ototoksiskām zālēm, pacienti ar nepietiekamu organisma hidratāciju vai pacienti, kuri ilgstoši ārstēti ar lielākām gentamicīna devām.

**Galvenokārt parādās pēc straujas intravenozas ievades vai pēc lielu gentamicīna devu ievades pleiras vai peritoneālajā dobumā.

***Gentamicīna nefrotoksicitāti biežāk novēro tad, ja gentamicīna koncentrācija serumā nepārtraukti pārsniedz 2 µg/ml, kā arī gados vecākiem pacientiem, sievietēm un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, pacientiem ar nepietiekamu organisma hidratāciju, pacientiem ar nefrotisko sindromu un pacientiem ar diabētisku nefropātiju, kā arī pacientiem, kurus ārstē ar citiem nefrotoksiskiem līdzekļiem. Šie traucējumi ir atgriezeniski. Tie raksturīgi ar paaugstinātu kreatinīna koncentrāciju serumā. No tiem iespējams izvairīties, nodrošinot pietiekamu organisma hidratāciju.

Ja novēro smagas blakusparādības, ārstēšana jāpārtrauc.

4.9 Pārdozēšana

Pārdozēšana var izraisīt neatgriezeniskus dzirdes un līdzsvara aparāta traucējumus, pārejošu nieru funkciju pasliktināšanos un neiromuskulāru blokādi. Rūpīgi jānovēro elpošana, audiogramma, vestibulogramma, diurēze, gentamicīna, urīnvielas, kreatinīna, kalcija, magnija un kālija koncentrācija serumā. Pacientam jānodrošina laba hidratācija. Neiromuskulāro blokādi var pārtraukt, injicējot kalciju un neostigmīnu. Gentamicīna elimināciju no organisma, īpaši nieru mazspējas gadījumā, var paātrināt ar hemodialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi aminoglikozīdi, ATĶ kods: J01GB03.

Darbības mehānisms

Gentamicīns ir baktericīda antibiotika. Tas inhibē olbaltumvielu sintēzi baktērijas šūnā, saistoties ar ribosomu lielākām un mazākām apakšvienībām. Tomēr saistīšanās neizskaidro gentamicīna baktericīdo darbību. Visvairāk iespējams, ka pamatnozīme ir gentamicīna aktīvai penetrācijai caur baktērijas šūnas sienīgu. Baktērijas šūnā var rasties ļoti liela gentamicīna koncentrācija, kas ievērojami pārsniedz koncentrāciju baktērijas apkārtnē.

Anaerobā stāvoklī ar palielinātu osmolaritāti un zemu pH vērtību gradients ir zemāks, caurejamība traucēta un rodas relatīva baktērijas rezistence pret gentamicīnu. Arī lielas kalcija un magnija koncentrācijas inhibē gentamicīna iekļūšanu baktērijā.

Koncentrācijās, kas tiek sasniegtas nieru garozā un iekšējās auss perilimfas šķidrumā, gentamicīns var samazināt mikrosomālo olbaltumvielu sintēzi. Tas ir toksicitātes izskaidrojums cilvēkiem.

Antibakteriālā efektivitāte

Gentamicīns iedarbojas uz aerobām gramnegatīvajām baktērijām, stafilokokiem un *Listeria monocytogenes*.

Gentamicīns ir efektīvs pret šādām gramnegatīvām baktērijām:

- gandrīz visas enterobaktērijas: *E. coli*, *Enterobacter* sugas, *Klebsiella*, *Proteus* (indol-pozitīvas un indol-negatīvas), *Salmonella*, *Shigella*, *Providencia*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Hafnia*, *Edwardsiella* un *Arizona* sugas,
- *Pseudomonas aeruginosa*,
- *Brucella*, *Moraxella*, *Pasteurella multocida*, *Francisella tularensis*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Aeromonas* spp.,
- *Campylobacter pylori*, *C. jejuni*.

Gentamicīns iedarbojas uz šādām grampozitīvajām baktērijām:

- *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* sugas (arī pret penicilīnu un metilcīnu rezistenti celmi),
- *Listeria monocytogenes*.

Šajā tabulā parādītas MIK dažām baktērijām:

Baktērija	MIK (µg/ml)
<i>E. coli</i>	1,0–4,0
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1,0–2,0
<i>Klebsiella</i> (citas sugas)	0,06–1,0
<i>Proteus mirabilis</i>	2,0–8,0
<i>Proteus vulgaris</i>	1,0–4,0
<i>Morganella morganii</i>	1,0–4,0
<i>Providencia rettgeri</i>	0,5–4,0
<i>Salmonella</i> sugas	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

Rezistences mehānisms

Baktēriju rezistence pret gentamicīnu pamatojas vismaz uz trim mehānismiem: ribosomu mutācija, neefektīva gentamicīna penetrācija šūnās un gentamicīna noārdīšana ar dažādu enzīmu palīdzību.

Kad tika sākta gentamicīna izmantošana terapijā, tikai dažas enterobaktērijas bija rezistentas pret to. Tomēr bieža gentamicīna lietošana, galvenokārt intensīvās terapijas nodaļās un apdegumu ārstēšanas palātās, izraisīja palielinātu rezistentu enterobaktēriju skaita rašanos. Tipiski, ka rezistence strauji samazinās, ja noteikta slimnīca vai slimnīcas nodaļa ierobežo gentamicīna lietošanu.

Ārstēšanas laikā rezistence pret gentamicīnu rodas ļoti reti.

Minēto mikroorganismu sugu rezistences sastopamība var mainīties atkarīgi no ģeogrāfiskā reģiona un laika. Tādēļ ir vēlama informācija par vietējo rezistences situāciju, īpaši ārstējot nopietnas infekcijas. Ja vietējā rezistences situācija vismaz dažu infekciju veidu gadījumā šo zāļu lietošanas lietderību liek uzskatīt par apšaubāmu, nepieciešamības gadījumā jāsaņem eksperta padoms.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Ievadot intramuskulāri, gentamicīns uzsūcas ātri un pilnīgi. Maksimālais līmenis serumā tiek sasniegts 30 – 90 minūšu laikā. Slikta muskuļa apasiņošana samazina uzsūkšanos.

Lietojot gentamicīnu infūzijas veidā 20 - 30 minūšu laikā, serumā sasniegtās koncentrācijas atbilst tām, kas tiek sasniegtas, ievadot tādu pašu devu intramuskulāri.

Pēc intraperitoneālas vai intrapleurālas ievadīšanas gentamicīns uzsūcas ātri. Pēc intratekālas vai intraventrikulāras ievadīšanas tā uzsūkšanās ir niecīga.

Vidējā maksimālā koncentrācija serumā pēc 80 mg gentamicīna ievadīšanas intramuskulāri ir 7 µg/ml pēc 0,5 - 2 stundām. Devas dubultošana izraisa maksimālās koncentrācijas dubultošanu. Optimālā maksimālā koncentrācija ir 7 – 10 µg/ml.

Jaundzimušiem līdz 7 dienu vecumam maksimālā koncentrācija serumā 4 µg/ml tiek sasniegta pēc 30 – 60 minūtēm, lietojot devu 2,5 mg/kg ķermeņa masas.

Lietojot vienu reizi dienā, maksimālā koncentrācija ir augstāka par to, ko iegūst, lietojot trīs reizes dienā. Saskaņā ar ziņojumiem, šī toksicitāte ir vismazākā, ja koncentrācija ir 10 - 15 µg/ml. Pirms nākamās devas ievades šī koncentrācija nekādā gadījumā nedrīkst būt augstāka par 2 µg/ml.

Izkliede

Gentamicīna saistīšanās pakāpe ar olbaltumvielām ir maza (25%); tikai gadījumā, ja serumā ir maza kalcija un magnija koncentrācija, saistīšanās ar olbaltumvielām var sasniegt 70%.

Gentamicīna izkļiedes tilpums ir aptuveni vienāds ar ekstracelulārā ūdens tilpumu. Salīdzinot ar pieauguša cilvēka ķermeni, kur ūdens veido 50 - 55% masas, jaundzimušā organismā ūdens veido

70 - 75% ķermeņa masas. Ekstracelulārā ūdens daļa ir lielāka (40% ķermeņa masas, salīdzinot ar 25% pieauguša cilvēka ķermeņa masas). Tādēļ tiek ieteikmēts gentamicīna izkliedes tilpums attiecībā pret ķermeņa masu un, palielinoties vecumam, tas samazinās no 0,5 līdz 0,7 l/kg (priekšlaikus dzimušiem jaundzimušajiem) līdz 0,25 l/kg (pusaudžiem). Šis lielākais izkliedes tilpums attiecībā pret ķermeņa masu nozīmē, ka tādēļ, lai nodrošinātu pietiekamu augstāko aktīvās vielas koncentrāciju asinīs, jāievada lielāka deva uz kilogramu ķermeņa masas.

Gentamicīns iekļūst gandrīz visu orgānu interstīcijā. Tas labi iekļūst eritrocītos, neitrofilajos leikocītos un īpaši proksimālo nieru kanāliņu šūnās, kur tā koncentrācija pārsniedz koncentrāciju serumā.

Gentamicīna pusperiods ir 1,5 – 5,5 stundas veseliem jauniem cilvēkiem, 1 stunda vecākiem bērniem un 2,3 – 3,3 stundas jaundzimušajiem.

Bronhu sekrētā gentamicīns sasniedz tikai 25% no tā koncentrācijas serumā.

Pieaugušiem gentamicīna koncentrācija likvorā ir ļoti maza. Nedaudz lielāku koncentrāciju var noteikt jaundzimušajiem un smadzeņu apvalku iekaisuma gadījumā.

Gentamicīns labi iekļūst radzenē un acs šķidrumā, taču slikti – stiklveida ķermenī.

Sinoviālā šķidrumā gentamicīns sasniedz 25 – 50% no tā koncentrācijas serumā.

Ļoti mazā daudzumā tas ir priekšdziedzerī un siekalās. Žultī tas sasniedz 25 – 88% no tā koncentrācijas serumā.

Ļoti liela gentamicīna koncentrācija ir urīnā (25 - 100 reizes lielāka par koncentrāciju serumā).

Gentamicīns iekļūst sirds muskulī, aknās, muskuļos un nierēs, kur uzkrājas 40% no kopējā antibiotikas daudzuma organismā.

Līdz 40% no koncentrācijas mātes serumā var atrast augļa serumā. Gentamicīns ļoti mazā daudzumā izdalās mātes pienā.

Eliminācija

Gentamicīns organismā nemetabolizējas un tiek izvadīts mikrobioloģiski aktīvā formā galvenokārt caur nierēm. Pacientiem ar normālu nieru darbību eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2 - 3 stundas. Nenobriedušās nieru funkcijas dēļ eliminācija no jaundzimušo organisma ir lēnāka. Salīdzinot ar jaundzimušajiem, kas dzimuši pēc 35 - 37 nedēļas ilgas grūtniecības un kuru organismā eliminācijas pusperiods ir aptuveni 6,7 stundas, jaundzimušajiem, kas dzimuši pēc 26 - 34 nedēļas ilgas grūtniecības, vidējais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 8 stundas. Attiecīgi klīrensu raksturojošās vērtības palielinās no aptuveni 0,05 l/h (jaundzimušajiem, kas dzimuši pēc 27 nedēļas ilgas grūtniecības) līdz 0,2 l/h (jaundzimušajiem, kas dzimuši pēc 40 nedēļas ilgas grūtniecības).

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Akūtās toksicitātes pētījumos ir pierādīts, ka pelēm, žurkām, trušiem, jūrascūciņām un pērtiķiem gentamicīns ir maztoksisks: pēc intravenozas ievades LD₅₀ vērtības ir starp 20 mg/kg un 180 mg/kg, bet pēc intramuskulāras ievades tās ir starp 430 mg/kg un 780 mg/kg. Pēc atkārtotas (līdz 50 dienas ilgas) līdz 200 mg/kg lielu dienas devu ievades žurkām, trušiem, suņiem, jūrascūciņām un pērtiķiem tika konstatēts, ka toksiskās parādības galvenokārt novērojamas nierēs un ausīs. Uzskata, ka šīs toksiskās parādības izraisa gentamicīna uzkrāšanās. Pēc atkārtotām parenterālām injekcijām ievadīšanas vietā attīstās lokālas toksiskas parādības.

Gentamicīns neietekmē fertilitāti un reprodukcijas funkciju. Ir konstatēts, ka laboratorijas dzīvniekiem tas ir embriotoksisks.

Gentamicīns nav ne mutagēns, ne kancerogēns.

Neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Metilparahidroksibenzoāts (E218)

Propilparahidroksibenzoāts (E216)

Dinātrijs edetāts
Nātrijs metabisulfīts (E223)
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

In vitro beta-laktāmu antibiotikas var inaktivēt gentamicīnu. Tāpēc tās nedrīkst jaukt kopā vienā pudelē intravenozai ievadīšanai. Gentamicīnu nedrīkst jaukt kopā arī ar eritromicīnu, heparīnu un nātrijs hidrogēnkarbonātu.

Zāles ar citiem preparātiem, izņemot apakšpunktā 6.6 minētos, sajaukt nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

Gentamicin Krka paredzēts izlietot tūlīt pēc ampulas atvēršanas, un tas nav paredzēts uzglabāšanai. Sagatavotais infūziju šķīdums jāuzglabā temperatūrā līdz 25° C un drīz jāizlieto (laikā, kas atbilst parastajam infūzijas ilgumam).

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Atšķaidītā preparāta uzglabāšanas apstākļus skatīt apakšpunktā 6.3.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Ampula (caurspīdīgs hidrolītisks stikls, I tips pēc Ph. Eur.): 10 ampulas pa 2 ml šķīduma injekcijām (80 mg/2 ml) kastītē.

6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu

Nav īpašu prasību.

Īsai intravenozai infūzijai gentamicīns jāizšķīdina 100 – 200 ml sterila fizioloģiskā sāls šķīdumā vai sterilā 5% glikozes šķīdumā. Gentamicīna koncentrācija šķīdumā nedrīkst pārsniegt 1 mg/ml.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

00-1028

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2011. gada janvārī