

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gentamicin-K 80 mg/2 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2 ml soluție injectabilă (1 fiolă) conține gentamicină 80 mg sub formă de sulfat de gentamicină 133,3 mg.

Excipienți:

	80 mg/2 ml
P-hidroxibenzoat de metil (E218)	3,60 mg
P-hidroxibenzoat de propil (E216)	0,40 mg
Metabisulfit de sodiu (E223)	6,40 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede, incoloră până la slab galbenă, practic lipsită de particule.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Gentamicin-K este indicat la adulți și copii din toate grupurile de vârstă (prematuri, nou-născuți, sugari, copii, adolescenți).

Gentamicin-K este indicat pentru tratamentul infecțiilor sistemice severe datorate unor bacterii aerobe gram-negative, sensibile la gentamicină. Aceste infecții includ:

- sepsis sau alte infecții sistemice severe,
- infecții intraabdominale: peritonită, abcese, colangită (de obicei, în asociere cu metronidazol sau clindamicină),;
- infecții neonatale severe,
- infecții ale tractului urinar și respirator,
- infecții secundare arsurilor, leziunilor traumatice sau chirurgicale,
- tularemie,
- endocardită (de obicei, în combinație cu un antibiotic beta-lactamic).

Gentamicin-K este indicat, de asemenea, pentru profilaxia infecțiilor postoperatorii intraabdominale, în special, după intervenții chirurgicale la nivelul tractului urinar sau intestinului. În caz de intervenții chirurgicale la nivelul intestinului se administrează o doză unică de gentamicină în combinație cu metronidazol sau clindamicină.

Trebuie luate în considerare recomandările oficiale locale cu privire la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Datorită efectului postantibiotic prelungit al gentamicinei, eficacitatea dozelor următoare, administrate în timpul acțiunii efectului postantibiotic, este redusă, deoarece în acest interval bacteriile sunt mai puțin sensibile la gentamicină. Respectiv, administrarea gentamicinei într-o doză zilnică unică conferă un dublu avantaj cu referire la eficacitatea antibacteriană a gentamicinei:

- acțiune bactericidă mai puternică, rezultată din concentrația plasmatică inițială înaltă de gentamicină,
- efect antibacterian mai bun al dozelor următoare, rezultat din prelungirea intervalului de timp dintre doze.

Administrarea în doză zilnică unică a gentamicinei nu este indicată pacienților cu sistemul imunitar compromis (neutropenie), insuficiență renală severă, fibroză cistică, ascită, endocardite infecțioase, pacienți cu combustii pe suprafețe extinse (care implică mai mult de 20% din aria suprafeței corporale) și femeilor gravide.

Adulți

Doza zilnică recomandată la adulți cu funcție renală normală este de 4-7 mg per kg greutate corporală, intramuscular sau intravenos, într-o administrare (preferabil) sau 3 administrări.

Dacă gentamicină este administrată în mai multe doze zilnice, doza inițială pentru adulți, indiferent de funcția renală, este de 1,5-2 mg/kg greutate corporală, care asigură crearea concentrațiilor plasmatice maxime corespunzătoare.

Vârstnici

La pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani), doza trebuie ajustată în dependență de funcția renală (vezi *Pacienți cu insuficiență renală*).

Există unele dovezi că pacienții vârstnici pot fi mai sensibili la toxicitatea aminoglicozidelor, dacă prezintă o tulburare anterioară a perechii a opta de nervi cranieni sau o funcție renală la limită. În consecință, tratamentul trebuie monitorizat cu atenție, prin determinarea frecventă a concentrațiilor serice de gentamicină, evaluarea funcției renale și a semnelor de ototoxicitate.

Pacienții pediatrici

Copii și adolescenți

Doza zilnică recomandată la copii și adolescenți cu funcție renală normală este de 3-6 mg pe kg greutate corporală, intramuscular sau intravenos, sub formă de doză unică (preferabil) sau fracționată în 2 doze.

Sugari (cu vârsta peste 1 lună)

Doza zilnică recomandată la sugari după vârsta de o lună este de 4,5-7,5 mg pe kg greutate corporală, intramuscular sau intravenos, sub formă de doză unică (preferabil) sau fracționată în 2 doze.

Nou-născuți

Doza zilnică recomandată la nou-născuți este de 4-7 mg/kg pe zi. Datorită timpului de înjumătățire prelungit, doza zilnică la nou-născuți trebuie administrată în doză unică.

La nou-născuți, sugari și copii, aceleași doze, raportate la greutatea corporală, vor determina concentrații plasmatice de gentamicină mai mici decât la adulți. De aceea, la aceste grupe de

vârstă sunt necesare doze terapeutice mai mari. Din motive de siguranță, la copii se recomandă determinarea zilnică a concentrației plasmatice a gentamicinei. La 1 oră de la administrarea gentamicinei, concentrația plasmatică a gentamicinei trebuie să fie de cel puțin 4 mcg/ml.

Când doza zilnică de gentamicina se administrează în câteva doze, concentrația plasmatică, determinată înaintea administrării dozei următoare, nu trebuie să depășească 2 mcg/ml.

Când administrarea dozei zilnice se face în doză unică, concentrația plasmatică, determinată înaintea administrării dozei următoare, nu trebuie să depășească 1 mcg/ml.

Pacienți cu insuficiență renală

În caz de insuficiență renală, doza zilnică recomandată trebuie redusă și ajustată conform funcției renale.

Regimul de dozare al gentamicinei pentru pacienții cu insuficiență renală

Urea		Clearance-ul creatininei		Creatinina serică		Doze și interval între administrări
mg/100 ml	mmol/l	ml/min	ml/s	mg/100 ml	mcmol/l	
<40	<6.8	>70	>1.16	<1.4	<124	80 mg* fiecare 8 ore
40–100	6.8–17	30–70	0.5–1.16	1,4–1,9	124–168	80 mg* fiecare 12 ore
				1,9–2,8	168–248	80 mg* fiecare 18 ore
100–200	17–34	10–30	0.16–0.5	2,8–3,7	248–327	80 mg* fiecare 24 ore
				3,7–5,3	327–469	80 mg* fiecare 36 ore
>200	>34	5–10	0.08–0.16	5,3–7,2	469–636	80 mg* fiecare 48 ore

*60, dacă greutatea corporală <60 kg.

Reducerea dozelor și prelungirea intervalului dintre administrări sunt măsuri la fel de adecvate pentru ajustarea dozei; cu toate acestea, trebuie de reținut, că dozele determinate în acest mod sunt aproximative și că administrarea acelorași doze la diferiți pacienți poate determina concentrații diferite ale medicamentului. De aceea, la pacienții cu tablou clinic complex, trebuie determinate concentrațiile serice ale gentamicinei, iar dozele trebuie ajustate în mod corespunzător. Nivelul plasmatic al gentamicinei, determinat la 30-60 minute de la administrarea intravenoasă sau intramusculară, trebuie să fie de cel puțin 5 mcg/ml.

După o ședință completă de hemodializă, gentamicina se administrează în doză de 1-1,5 mg/kg greutate corporală.

În caz de dializă peritoneală, trebuie adăugate 1 mg/kg greutate corporală gentamicină la 2 litri lichid de dializă.

Durata tratamentului: 7-10 zile sau mai prelungit în cazul infecțiilor foarte severe și complicate.

Recomandări de monitorizare:

Se recomandă monitorizarea concentrației serice de gentamicină, în special la vârstnici, nou-născuți și pacienți cu disfuncție renală. Probele de sânge trebuie recoltate la sfârșitul intervalului de dozare (concentrație minimă). Concentrațiile minime nu trebuie să depășească 2 mcg/ml la administrarea gentamicinei de două ori pe zi și 1 mcg/ml la administrarea unei doze zilnice unice.

Mod de administrare

Gentamicina se administrează intramuscular sau intravenos. În ambele cazuri trebuie utilizate aceleași doze. Gentamicina trebuie injectată timp de 2-3 minute, atât prin injectare intravenoasă directă, cât și printr-un cateter intravenos.

Atunci când doza zilnică totală de gentamicină este administrată sub formă de doză unică, timpul de injectare va fi de 30-60 minute.

Pentru perfuzia intravenoasă de scurtă durată, gentamicina va fi dizolvată în 100-200 ml de soluție fiziologică sterilă sau în soluție sterilă de glucoză 50 mg/ml (5%). Concentrația de gentamicină din soluție nu trebuie să depășească 1 mg/ml.

4.3. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la alte aminoglicozide sau la oricare dintre excipienții medicamentului, enumerați la pct. 6.1.
- Miasthenia gravis.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții tratați cu gentamicină trebuie să fie monitorizați clinic îndeaproape, întrucât, ca și alte aminoglicozide, gentamicina manifestă efecte nefrotoxice, dăunează sistemului auditiv și vestibular și inhibă conductibilitatea neuromusculară. Se va acorda atenție apariției hipoacuziei, vertijului și tinitusului.

A fost raportată ototoxicitate (inclusiv pierderea ireversibilă a auzului) în urma utilizării aminoglicozidelor, inclusiv gentamicina. Datorită potențialului de ototoxicitate, se recomandă monitorizarea funcției vestibulare și auditive înaintea, în timpul și la scurt timp după tratament (vezi pct. 4.8).

Riscul de afectare a auzului este mai mare dacă concentrațiile serice de gentamicină depășesc constant 2 mcg/ml. Concentrațiile ocazionale mai mari sunt irelevante pentru apariția afectării, cu excepția cazului în care sunt mai mari de 10 mcg/ml. Deficiența de auz a fost stabilită prin audiometrie la 22% dintre pacienți. Pacienții cu risc mai mare de disfuncție auditivă și vestibulară sunt cei care au avut deja o astfel de disfuncție, pacienții cu insuficiență renală, pacienții care au fost tratați cu alte medicamente ototoxice, pacienții care nu sunt hidratați adecvat sau cei care au fost tratați cu doze mai mari de gentamicina o perioadă mai îndelungată de timp.

Nefrotoxicitatea gentamicinei este mai frecventă dacă concentrațiile serice ale gentamicinei depășesc constant 2 mcg/ml, la pacienții vârstnici, femei, pacienți cu insuficiență renală, pacienți slab hidratați, pacienți cu sindrom nefrotic, pacienți cu nefropatie diabetică și la cei tratați cu alți agenți nefrotoxici. Afectarea este reversibilă. Se caracterizează prin creșterea nivelului creatininei serice. Poate fi evitată prin asigurarea unei hidratări adecvate.

La pacienții cu insuficiență renală severă și la pacienții vârstnici (cu vârsta peste 65 de ani), doza trebuie ajustată în funcție de funcția renală. Se recomandă o hidratare bună a pacientului. Pentru a evita reacțiile adverse, se recomandă monitorizarea continuă (înaintea, în timpul și după tratament) a funcției renale (creatininemia, clearance-ul creatininei), controlul funcției vestibulare și auditive, precum și monitorizarea parametrilor hepatici și a altor investigații de laborator.

Se recomandă precauție în caz de administrare pacienților cu hipocalcemie.

Tratamentul cu gentamicină poate provoca multiplicarea excesivă a microorganismelor rezistente la medicament. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie inițiat un tratament adecvat.

S-au observat diaree și colită pseudomembranoasă atunci când gentamicina este asociată cu alte antibiotice. Aceste diagnostice trebuie luate în considerare la fiecare pacient care dezvoltă diaree în timpul sau imediat după tratament. Administrarea gentamicinei trebuie întreruptă dacă pacientul suferă de diaree severă și/sau diaree cu sânge în timpul tratamentului și trebuie inițiat un tratament adecvat. Nu trebuie administrate medicamente care inhibă peristaltismul intestinal (vezi pct. 4.8).

Se recomandă precauții speciale la pacienții cu sindrom miastenic sau boală Parkinson, deoarece poate surveni blocajul conductibilității neuromusculare. Blocajul poate fi evitat prin reducerea vitezei de administrare intravenoasă.

La pacienții supraponderali se recomandă monitorizarea îndeaproape a concentrațiilor serice și se va lua în considerare reducerea dozelor.

Gentamicin-K conține parahidroxibenzoat de propil (E216) și parahidroxibenzoat de metil (E218), care pot provoca reacții alergice (chiar întârziate) și, în mod excepțional, bronhospasm.

Metabisulfitul de sodiu (E223) poate provoca rar reacții de hipersensibilitate grave și bronhospasm.

Acest medicament conține sodiu, < 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Unele diuretice puternice (acidul etacrinic și furosemidul) pot potența reacțiile adverse ale gentamicinei, deoarece administrarea concomitentă crește concentrația plasmatică și tisulară a gentamicinei. Administrarea intravenoasă de diuretice poate crește riscul de afectare renală, auditivă și vestibulară.

Dacă gentamicina este administrată concomitent cu blocați neuromusculari (succinilcolină sau tubocurarină) blocajul neuromuscular este potențat, ce poate duce la paralizie respiratorie. Antidoturile sunt calciul și neostigmina.

Gentamicina nu trebuie administrată concomitent cu alte medicamente neurotoxice și nefrotoxice, în special cu amikacină, tobramicină, vancomicină, cefaloridină, viomicină, polimixină B, netromicină, neomicină și streptomycină.

Administrarea concomitentă a gentamicinei cu amfotericină B, ciclosporină, cisplatină, clindamicină, piperacilină, metoxifluran, foscarnet și substanțe de contrast administrate intravenos sporește riscul de afectare renală, auditivă și vestibulară.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Gentamicina traversează bariera placentară și poate afecta aparatul auditiv și vestibular al fătului. Gentamicin-K nu trebuie administrat femeilor gravide, cu excepția cazurilor de strictă necesitate, de exemplu, în situații de urgență, când nu este disponibil alt antibiotic mai adecvat.

Alăptarea

Gentamicina este excretată în laptele matern. Femeile care alăptează sunt sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului.

Fertilitatea

Studiile la animale au arătat că gentamicina nu afectează fertilitatea și funcția de reproducere (vezi pct. 5.3).

Nu există date clinice privind efectul Gentamicin-K asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Gentamicina nu afectează abilitățile psihofizice. În cazuri individuale, poate cauza modificări tranzitorii ale echilibrului. Această stare se poate agrava chiar și după întreruperea tratamentului, de aceea, pacientul trebuie avizat în acest sens.

4.8 Reacții adverse

Gentamicina are un efect toxic asupra aparatelor auditiv, vestibular și renal, inhibă transmisia neuromusculară.

Alte reacții adverse posibile includ: reacții de hipersensibilitate, creșterea temperaturii corpului, proteinurie, cefalee, oboseală, parestezii, tulburării vizuale, palpitații, creșterea valorilor ureei, creatininei, bilirubinei și a activității transaminazelor. S-a raportat, de asemenea, posibilitatea apariției diareei persistente, datorată suprainfecției cu bacterii rezistente (colită pseudomembranoasă).

Reacțiile adverse, care pot apărea în timpul tratamentului cu gentamicină, sunt clasificate în următoarele grupe, conform frecvenței:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ la $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10000$ la $< 1/1000$)
- Foarte rare ($< 1/10000$)
- Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt enumerate în ordinea descreșterii severității.

	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscu tă
Tulburări hematologice și limfatice			eozinofilie, neutropenie, trombocitopenie, anemie, scăderea hemoglobinemiei	
Infecții și infectări				superinfecții (cauzate de bacterii rezistente la gentamicin ă), colită

				pseudomembranoasă
Tulburări ale sistemului imunitar		reacții de hipersensibilitate (erupție cutanată tranzitorie)	reacție anafilactică	reacție anafilactică (inclusiv șoc anafilactic) și hipersensibilitate (erupții cutanate tranzitorii)
Tulburări metabolice și de nutriție		hipocalcemie, hipokaliemie, hipomagnezemie		
Tulburări psihice				depresie, halucinații, confuzie
Tulburări ale sistemului nervos		blocaj de transmitere neuromusculară**	cefalee, fatigabilitate, parestezii	neuropatie centrală (inclusiv convulsii, letargie, encefalopatie), neuropatie periferică
Tulburări oculare			tulburări vizuale	
Tulburări acustice și vestibulare	tulburări de auz și de echilibru (vezi pct. 4.4), senzație de presiune în urechi, nistagmus, vertij			pierderea tranzitorie a auzului, pierderea ireversibilă a auzului, surditate (vezi pct. 4.4)
Tulburări gastrointestinale	greață, vărsături, diaree		diaree persistentă (colită pseudomembranoasă)	stomatită
Tulburări hepatobiliare			creșterea bilirubinemiei și a activității transaminazelor; aceste 2 reacții adverse reprezintă indicatori ai insuficienței hepatice	
Afecțiuni cutanate și al țesutului subcutanat				sindrom Stevens-Johnson,

				necroliză epidermică toxică
Tulburări renale și ale căilor urinare	creșterea uremiei și creatininemiei (vezi pct. 4.4), proteinurie		insuficiență renală acută, sindrom de tip Fanconi la pacienții tratați cu un ciclu terapeutic prelungit cu doze mari	nefrotoxici tate (de obicei, reversibilă)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			temperatura ridicată a corpului, palpitații	

* Disfuncția vestibulară și auditivă nu este frecventă, însă este importantă, deoarece este, de obicei, ireversibilă. Aceasta se poate exacerba chiar după ce administrarea gentamicinei este întreruptă. Inițial este afectată perceperea frecvențelor înalte. Disfuncția auditivă este detectată prin audiometrie înaintea apariției semnelor clinice. Primele simptome sunt tinitus și senzația de presiune în urechi.

Disfuncția vestibulară se manifestă clinic prin greață, vărsături, vertij sau nistagmus.

**Apare mai ales la administrarea rapidă intravenoasă sau la administrarea unor doze mari de gentamicină intrapleural sau intraperitoneal.

Dacă apar reacții adverse severe, tratamentul trebuie sistat.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau prin e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md.

4.9 Supradozaj

Supradozajul poate determina **deteriorarea ireversibilă a aparatului auditiv și vestibular**, afectarea tranzitorie a funcției renale și blocaj neuromuscular. Se recomandă monitorizarea atentă a pacientului, în special a funcției respiratorii, audiogramei, vestibulogramei, a diurezei, a concentrației plasmatice de gentamicină, uree, creatinină, calciu, magneziu și potasiu. Trebuie menținută hidratarea corectă a pacientului. Blocajul neuromuscular poate fi redus prin administrarea parenterală a calciului și neostigminei. Hemodializa poate ajuta la îndepărtarea gentamicinei din organism, în special în caz de insuficiență renală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice aminoglicozidice. Alte aminoglicozide. Codul ATC: J01GB03.

Mecanism de acțiune

Gentamicina inhibă sinteza de proteine în peretele bacterian, prin atașarea la subunitățile mari și mici ale ribozomilor. De asemenea, probabil, penetrează activ prin peretele bacterian în

celulă. Astfel, în celula bacteriană se realizează concentrații foarte mari de gentamicină, ce depășesc semnificativ pe cele din vecinătatea celulei bacteriene, care determină acțiunea bactericidă.

În condiții anaerobe, la creșterea osmolarității și valori scăzute ale pH-ului, gradientul este scăzut, penetrarea este împiedicată și apare o rezistență relativă a bacteriei față de gentamicină. Trecerea gentamicinei în bacterie este inhibată, de asemenea, și de concentrații crescute de calciu și magneziu.

În concentrațiile atinse în cortexul renal și fluidul perilimfatic din urechea internă, gentamicina poate reduce, de asemenea, sinteza proteinelor microsomale, acest lucru constituind explicația toxicității la om.

Efecte farmacodinamice

Gentamicina exercită acțiune bactericidă.

Eficacitate clinică

Gentamicina acționează asupra bacteriilor aerobe Gram-negative, stafilococi și *Listeria monocytogenes*.

Bacterii Gram-negative sensibile la gentamicină:

- Aproape toate enterobacteriile: *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella*, *Proteus* (indol-pozitive, indol-negative), *Salmonella*, *Shigella*, *Providencia*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Hafnia*, *Edwardsiella* and *Arizona* spp.,
- *Pseudomonas aeruginosa*,
- *Brucella*, *Moraxella*, *Pasteurella multocida*, *Francisella tularensis*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Aeromonas* spp.,
- *Campylobacter pylori*, *C. jejuni*.

Gentamicina este, de asemenea, activă împotriva următoarelor bacterii Gram-pozitive:

- *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* spp. (inclusiv tulpini rezistente la penicilină și meticilină),
- *Listeria monocytogenes*.

Tabelul de mai jos prezintă CMI pentru unele bacterii:

Bacterie	CMI (mcg/ml)
<i>E. coli</i>	1,0–4,0
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1,0–2,0
<i>Klebsiella</i> (alte 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</i> spp.	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

Rezistența

Rezistența bacteriană la gentamicină se bazează pe cel puțin 3 mecanisme: *mutație ribozomală*, *penetrare ineficientă a gentamicinei în celulă* și *degradarea gentamicinei prin intermediul diferitor enzime*.

La introducerea gentamicinei în terapie, existau puține enterobacterii rezistente la medicament. Datorită utilizării frecvente a gentamicinei, mai ales în unitățile de terapie intensivă și de tratament al arsurilor, numărul de enterobacteriacee rezistente a crescut. Este un lucru cunoscut că prin restricția utilizării gentamicinei în anumite unități spitalicești, rezistența bacteriană este redusă rapid.

În timpul tratamentului cu gentamicină, rezistența apare foarte rar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Administrată intramuscular, gentamicina prezintă o absorbție rapidă și completă. Nivelul maxim al concentrației plasmatice apare la 30-90 de minute. Vascularizarea slabă a mușchilor reduce absorbția.

Atunci când gentamicina se administrează într-o perfuzie de 20-30 de minute, concentrațiile plasmatice sunt egale cu acelea obținute prin administrarea intramusculară a unei doze echivalente.

Gentamicina se absoarbe rapid după administrarea intraperitoneală sau intrapleurală. După administrarea intratecală sau intraventriculară, aproape nu se absoarbe.

Valorile medii ale concentrației maxime după administrare intramusculară a unei doze de 80 mg gentamicină este de 7 mcg/ml, după 0,5-2 ore. Dublarea dozei duce la dublarea concentrației plasmatice maxime. Concentrația maximă optimă este de 7-10 mcg/ml.

La nou-născuți cu vârsta de până la 7 zile, concentrația maximă plasmatică de 4 mcg/ml este atinsă după 30-60 de minute de la administrarea unei doze de 2,5 mg/kg greutate corporală.

La administrare în doză zilnică unică, concentrațiile maxime sunt mai mari decât cele obținute prin fracționarea dozei în trei prize pe zi. Conform datelor, valoarea cea mai redusă a toxicității se înregistrează la concentrații între 10 până la 15 mcg/ml. Înaintea administrării dozei următoare, concentrația nu trebuie să depășească niciodată 2 mcg/ml.

Distribuție

Gradul de legare a gentamicinei de proteinele plasmatice este scăzut (25%); doar în cazul unei concentrații scăzute de calciu și magneziu în plasmă, legarea de proteine poate crește la 70%.

Volumul de distribuție al gentamicinei este aproximativ echivalent cu volumul lichidului extracelular. La nou-născuți apa reprezintă de la 70 până la 75% din greutatea corporală, comparativ cu 50 până la 55% la adulți. Compartimentul hidric extracelular este mai mare (40% din greutatea corporală la nou-născuți, comparativ cu 25% din greutatea corporală la adulți). De aceea, volumul de distribuție al gentamicinei pe kg greutate corporală se modifică și scade odată cu înaintarea în vârstă, de la 0,5 l până la 0,7 l pe kg greutate corporală la nou-născutul prematur, până la 0,25 l pe kg greutate corporală la adolescenți. Volumul de distribuție mai mare per kg greutate corporală înseamnă că pentru a atinge o concentrație serică maximă adecvată este necesară administrarea unei doze mai mari per kg greutate corporală.

Gentamicina trece în interstițiul aproape tuturor organelor. Penetreză bine în eritrocite și neutrofile, dar mai ales în celulele tubilor renali proximali, unde concentrația sa o depășește pe cea plasmatică.

Timpul de înjumătățire al gentamicinei este de 1,5-5,5 ore la subiecții tineri, sănătoși, 1 oră la copiii mai mari și 2,3-3,3 ore la nou-născuți.

În secreția bronșică, gentamicina atinge numai 25% din concentrația plasmatică.

Concentrația gentamicinei în lichidul cefalorahidian la adulți este foarte scăzută. Concentrații mai ridicate se înregistrează în cazul prezenței unei inflamații meningeale și la nou-născuți.

Gentamicina difuzează bine în corneea și umoarea apoasă, dar slab în corpul vitros.

În fluidul sinovial, gentamicina atinge 25-50% din concentrația plasmatică.

În prostată și salivă este prezentă în concentrații foarte mici. În bilă, atinge 25-88% din concentrația plasmatică.

În urină apar concentrații de gentamicină extrem de ridicate (de 25-100 ori mai mari decât cea plasmatică).

Gentamicina, de asemenea, penetrează în mușchiul cardiac, ficat, mușchi și rinichi, unde se acumulează 40% din cantitatea totală de antibiotic din organism.

În plasma fetală se ating concentrații de gentamicină de până la 40% din concentrația plasmatică maternă. Gentamicina este excretată în cantități foarte mici în laptele matern.

Metabolizare și excreție

Gentamicina nu este metabolizată în organism, dar este excretată sub formă nemodificată, activă microbiologic, preponderent pe cale renală. La pacienții cu funcție renală normală, timpul normal de înjumătățire prin eliminare este de aproximativ 2 până la 3 ore. La nou-născuți, viteza de eliminare este mai redusă, datorită imaturității funcției renale. Valorile medii ale timpului de înjumătățire prin eliminare sunt de aproximativ 8 ore la nou-născuți prematuri cu vârstă gestațională de 26 până la 34 săptămâni, comparativ cu 6,7 ore la nou-născuții cu vârstă gestațională de 35 până la 37 săptămâni. Corespunzător, valorile clearance-ului cresc de la aproximativ 0,05 l pe oră la nou-născuți cu vârstă gestațională de 27 săptămâni, până la 0,2 l pe oră la nou-născuți cu vârstă gestațională de 40 săptămâni.

Gentamicina rămâne în țesuturi o perioadă îndelungată după întreruperea tratamentului.

Disfuncția renală reduce eliminarea gentamicinei. Hemodializa reduce concentrația plasmatică a gentamicinei la aproximativ jumătate. Gentamicina se elimină din organism prin dializă peritoneală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate acută au demonstrat un nivel scăzut de toxicitate al gentamicinei la șoareci, șobolani, iepuri, cobai și maimuțe: valorile LD₅₀ au fost între 20 mg/kg greutate corporală până la 180 mg/kg greutate corporală după administrare intravenoasă și între 430 mg/kg greutate corporală până la 780 mg/kg greutate corporală după administrare intramusculară. După administrare de doze repetate (pe o perioadă de până la 50 zile) de gentamicină în doze de până la 200 mg/kg greutate corporală pe zi la șobolani, iepuri, câini, cobai și maimuțe, s-a observat că efectele toxice apar mai ales la nivel renal și otic. Se presupune că efectele toxice s-au datorat acumulării gentamicinei. După administrare parenterală repetată, apar efecte toxice locale.

Gentamicina nu afectează fertilitatea și funcția de reproducere; la animalele de laborator s-a dovedit embriotoxică.

Gentamicina nu prezintă potențial mutagen și carcinogen.

În studiile pre-clinice au apărut efecte numai la concentrații considerate suficient de mari față de dozele maxime recomandate la om, ceea ce prezintă o importanță clinică minoră.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Parahidroxibenzoat de metil (E218)

Parahidroxibenzoat de propil (E216)

Edetat disodic

Metabisulfit de sodiu (E223)

Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

In vitro, beta-lactaminele pot inactiva gentamicina. De aceea, nu trebuie administrate în același recipient de perfuzie intravenoasă. De asemenea, gentamicina nu va fi amestecată cu eritromicina, heparina și hidrogenocarbonatul de sodiu.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

60 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiole (sticlă hidrolitică transparentă, tip I Ph. Eur): 10 fiole a câte 2 ml soluție injectabilă (80 mg/2 ml), în cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice produs neutilizat și material rezidual trebuie nimicite în conformitate cu reglementările legale.

Pentru perfuzie intravenoasă rapidă, gentamicina va fi diluată în 100-200 ml ser fiziologic sau soluție sterilă de glucoză 50 mg/ml (5%). Concentrația de gentamicină din soluție nu trebuie să fie mai mare de 1 mg/ml.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

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

8. NUMĂRUL(ELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

27324

9. DATA AUTORIZĂRII

29.11.2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>