

2008 -11- 07

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gentamycin KRKA, 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań i infuzji zawiera 40 mg gentamycyny (*Gentamicinum*) w postaci siarczanu.

Substancje pomocnicze biologicznie czynne: parahydroksybenzoesan metylu, parahydroksybenzoesan propylu, pirosiarczyn sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań i infuzji.

Roztwór jest klarowny, bezbarwny lub lekko żółtawy, bez widocznych zanieczyszczeń mechanicznych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Gentamycynę stosuje się w leczeniu ciężkich zakażeń, wywołanych przez tlenowe bakterie Gram-ujemne wrażliwe na jej działanie. Są to następujące zakażenia:

- posocznica i inne ciężkie zakażenia ogólnoustrojowe,
- zakażenia w obrębie jamy brzusznej: zapalenie otrzewnej, ropnie, zapalenie dróg żółciowych (zwykle w skojarzeniu z metronidazolem lub klindamycyną),
- zakażenia układu moczowego,
- zakażenia układu oddechowego,
- wtórne zakażenia oparzeń oraz ran pourazowych i pooperacyjnych,
- ciężkie zakażenia u noworodków.

Podejmując decyzję o leczeniu produktem Gentamycin KRKA należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u pacjentów z prawidłową czynnością nerek

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat: domięśniowo lub dożylnie 5 mg na kg masy ciała na dobę, w trzech lub czterech dawkach podzielonych.

Dzieci w wieku od 2 tygodni do 12 lat: domięśniowo lub dożylnie 6 mg na kg masy ciała na dobę, w trzech dawkach podzielonych.

Wcześnieiki i noworodki do 14. dnia życia: domięśniowo lub dożylnie 6 mg na kg masy ciała na dobę, w dwóch dawkach podzielonych.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Dawka początkowa jest jednakowa jak u osób z prawidłową czynnością nerek. W dalszym ciągu leczenia należy przedłużyć odstęp między poszczególnymi dawkami leku lub zmniejszyć jego dawki.

Dawki gentamycyny u pacjentów z niewydolnością nerek:

Stężenie mocznika w surowicy		Klirens kreatyniny		Stężenie kreatyniny w surowicy		Dawki i odstęp między dawkami
mg/100 ml	μmol/l	ml/min	ml/s	mg/100 ml	μmol/l	
<40	<6-7	>70	>1,16	<1,4	<124	80 mg* co 8 godzin
40-100	6-17	30-70	0,5-1,16	1,4-1,9	124-168	80 mg* co 12 godzin
				1,9-2,8	168-248	80 mg* co 18 godzin
100-200	17-34	10-30	0,16-0,5	2,8-3,7	248-327	80 mg* co 24 godziny
				3,7-5,3	327-469	80 mg* co 36 godzin
>200	>34	5-10	0,08-0,16	5,3-7,2	469-636	80 mg* co 48 godzin

* pacjentom o masie ciała mniejszej niż 60 kg podaje się 60 mg gentamycyny

Zmniejszenie dawki leku lub przedłużenie odstępów między poszczególnymi dawkami jest jednakowo stosowne, przy czym należy wiedzieć, że dawki określone w ten sposób są tylko przybliżone i że mimo podawania jednakowych dawek leku, stężenia substancji czynnej w surowicy mogą być różne u różnych pacjentów. Z tego powodu u pacjentów w ciężkim stanie klinicznym należy kontrolować stężenie gentamycyny w surowicy i odpowiednio korygować dawki. Stężenie gentamycyny w surowicy po 30 do 60 minutach po podaniu dożylnym lub domięśniowym powinno wynosić co najmniej 5 μg/ml.

Po zakończeniu hemodializy należy podać gentamycynę w dawce od 1 do 1,5 mg/kg masy ciała.

Pacjentom poddawanych dializie otrzewnowej podaje się 1 mg gentamycyny/kg masy ciała w 2 litrach płynu dializacyjnego.

Sposób podawania

Gentamycynę podaje się domięśniowo lub dożylnie. W obu przypadkach dawka leku jest jednakowa.

Z powodu długiego działania poantybiotykowego gentamycyny, działanie każdej następnej dawki, podanej w okresie poantybiotykowego działania, jest słabsze, ponieważ bakterie są w tym czasie mniej wrażliwe na działanie gentamycyny. Z tego powodu jednorazowa dawka dobową ma z punktu widzenia działania przeciwbakteryjnego leku podwójną przewagę:

- z powodu dużego stężenia początkowego gentamycyny w surowicy jej działanie bakteriobójcze jest silniejsze,

- z powodu dłuższego odstępu między dwiema dawkami siła działania przeciwbakteryjnego następnej dawki jest większa.

Nie zaleca się podawania gentamycyny w jednorazowych dawkach dobowych pacjentom z osłabioną odpornością (neutropenią), ciężką niewydolnością nerek, mukowiscydozą, wodobrzuszem, zakaźnym zapaleniem wsierdza, osobom z rozległymi oparzeniami (obejmującymi powyżej 20% powierzchni ciała) i kobietom w ciąży.

Jeśli podaje się gentamycynę w kilku dawkach dobowych, u dorosłych należy zawsze, niezależnie od czynności nerek, rozpoczynać leczenie od dawki 1,5 do 2 mg na kg masy ciała, co zapewnia odpowiednie maksymalne stężenie leku w surowicy.

U noworodków, niemowląt i u dzieci, po podaniu gentamycyny w takich samych dawkach, określonych w stosunku do masy ciała, jak u dorosłych, stężenia gentamycyny w surowicy są mniejsze niż u dorosłych. Dlatego dawki lecznicze są u nich nieco wyższe. Ze względu na bezpieczeństwo leczenia zaleca się u dzieci codzienne badanie stężenia gentamycyny w surowicy. W godzinę po podaniu gentamycyny jej stężenie w surowicy musi wynosić co najmniej 4 $\mu\text{g/ml}$.

Jeśli podaje się dawkę dobową gentamycyny w kilku dawkach, jej stężenie w surowicy przed następną dawką nie powinno być większe od 2 $\mu\text{g/ml}$. Jeśli dawkę dobową gentamycyny podaje się w dawce jednorazowej, stężenie gentamycyny w surowicy przed następną dawką nie powinno być większe od 1 $\mu\text{g/ml}$.

Podanie dożylne

Gentamycynę podaje się bezpośrednio do żyły lub przez cewnik umiejscowiony w żyłę. Czas podania wynosi 2 do 3 minut. Jeśli podaje się dobową dawkę gentamycyny w jednorazowej dawce, należy ją wstrzykiwać przez 30 do 60 minut.

Przed podaniem gentamycyny w krótkim wlewie dożylnym, należy rozcieńczyć ją w 100 do 200 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań. Stężenie gentamycyny w roztworze nie powinno być większe od 1 mg/ml.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na gentamycynę lub którykolwiek ze składników leku, albo na inne antybiotyki aminoglikozydowe. Miastenia.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas stosowania gentamycyny mogą wystąpić objawy ototoksyczności, zwłaszcza u dzieci, osób w podeszłym wieku i pacjentów z niewydolnością nerek.

Pacjentów leczonych gentamycyną należy ściśle obserwować, ponieważ, podobnie jak inne antybiotyki aminoglikozydowe, uszkadza nerki, narząd słuchu i równowagi oraz hamuje przekazywanie nerwowo-mięśniowe. Należy kontrolować czynność nerek, czynność narządu równowagi i słuchu (zwrócić uwagę czy nie występuje osłabienie słuchu, zawroty głowy i szumy uszne).

Podczas leczenia gentamycyną, zwłaszcza długotrwałego lub większymi dawkami, należy kontrolować jej stężenia w surowicy: maksymalne stężenie wynosi 10 mg/l, a minimalne stężenie między dawkami około 2 mg/l.

U pacjentów z hipokalcemią należy zachować ostrożność.

U osób z ciężką niewydolnością nerek i pacjentów w podeszłym wieku (ponad 65 lat) należy dostosować dawkowanie leku do czynności nerek. Należy dbać o prawidłowe nawodnienie pacjenta.

U pacjentów z osłabieniem mięśni lub chorobą Parkinsona należy zachować szczególną ostrożność, ponieważ może u nich dojść do blokady przekaźnictwa nerwowo-mięśniowego. Dzięki powolnemu wstrzykiwaniu leku dożylnie można uniknąć blokady.

W przypadku ciężkich i utrzymujących się biegunek należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego, które może być groźne dla życia. Podczas stosowania antybiotyków o szerokim zakresie działania zaobserwowano w pojedynczych przypadkach występowanie rzekomobłoniastego zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy. Należy wówczas zakończyć leczenie gentamycyną i w razie konieczności natychmiast podjąć odpowiednie leczenie (np. podanie specjalnych antybiotyków lub chemioterapeutyków, których skuteczność jest potwierdzona klinicznie). Nie należy podawać leków hamujących perystaltykę jelit.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt zawiera parahydroksybenzoesan metylu i propylu i może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego, np. kontaktowe zapalenie skóry) i wyjątkowo skurcz oskrzeli.

Produkt zawiera pirosiarczyn sodu i rzadko może powodować ciężkie reakcje uczuleniowe i skurcz oskrzeli, zwłaszcza u chorych na astmę oskrzelową lub z alergiami w wywiadzie.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Niektóre silnie działające leki moczopędne nasilają szkodliwe działania gentamycyny (kwas etakrynowy i furosemid), ponieważ podczas ich jednoczesnego stosowania zwiększa się stężenie antybiotyku w surowicy i tkankach. Podczas dożylnego podawania leków moczopędnych wzrasta ryzyko uszkodzenia nerek oraz narządu słuchu i równowagi.

Podczas jednoczesnego podawania gentamycyny i leków hamujących przekaźnictwo nerwowo-mięśniowe (sukcynylocholina lub tubokuraryna) dochodzi do nasilenia blokady nerwowo-mięśniowej, co może doprowadzić do zahamowania czynności oddechowej. Odtrutkami są wapń i neostygmina.

Nie należy jednocześnie stosować gentamycyny i innych leków oto-, neuro- i nefrotoksycznych, zwłaszcza amikacyny, tobramycyny, wankomycyny, cefalorydyny, wiomycyny, polimiksyne B, netromycyny, neomycyny i streptomycyny.

Podczas jednoczesnego podawania gentamycyny i amfoterycyny B, cyklosporyny, cysplatyny, klindamycyny, piperacyliny, metoksyfluranu, foskarnetu oraz środków cieniujących zwiększa się ryzyko uszkodzenia nerek lub narządu słuchu i równowagi.

Indometacyna może zwiększyć stężenie gentamycyny w osoczu u noworodków.

Jednoczesne stosowanie gentamycyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych może powodować nasilać niedobór trombiny we krwi.

Jednoczesne stosowanie gentamycyny i bifosfonianów może zwiększa ryzyko hipokalcemii.

Jednoczesne stosowanie gentamycyny i toksyny botulinowej może powodować zwiększenie ryzyka jej toksycznego działania poprzez nasilanie blokady nerwowo-mięśniowej.

Podczas jednoczesnego stosowania gentamycyny oraz neostygminy lub pirydostygminy może wystąpić antagonistyczne działanie leków.

4.6. Cięża lub laktacja

Antybiotyki aminoglikozydowe przenikają przez barierę łożyska i mogą uszkadzać narząd słuchu i równowagi płodu. U kobiet w ciąży gentamycynę stosuje się tylko w stanach zagrożenia życia, jeśli brak innych odpowiednich, bardziej bezpiecznych antybiotyków.

Gentamycyna przenika do mleka matki, dlatego odradza się karmienie piersią w czasie jej stosowania.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Gentamycyna na ogół nie wpływa na sprawność psychofizyczną. W pojedynczych przypadkach może powodować przemijające zaburzenia równowagi. Stan ten może się pogorszyć nawet po zakończeniu leczenia, na co należy pacjentowi zwrócić uwagę.

4.8. Działania niepożądane

Gentamycyna działa ototoksycznie, nefrotoksycznie i hamuje przekaźnictwo nerwowo-mięśniowe. Możliwość uszkodzenia słuchu i nerek jest większa, jeśli stężenie gentamycyny w surowicy jest stale wyższe niż 2 µg/ml. Okresowe wzrosty stężenia nie mają istotnego wpływu na rozwój uszkodzeń.

Uszkodzenia narządu słuchu i równowagi nie są częste, są jednak ważne, ponieważ są zwykle nieodwracalne. Mogą nasilić się nawet po przerwaniu leczenia gentamycyną. Najpierw pojawia się uszkodzenie słuchu w zakresie wysokich częstotliwości. Badania audiometryczne wykrywają uszkodzenie słuchu przed wystąpieniem objawów klinicznych. Pierwszymi objawami są szумы uszne i uczucie ciśnienia w uszach. Objawami klinicznymi uszkodzenia narządu równowagi są nudności, wymioty, zawroty głowy lub oczopląs. Badania audiometryczne wykazały uszkodzenie słuchu u 22% pacjentów.

Na większe ryzyko uszkodzenia słuchu i narządu równowagi narażeni są pacjenci:

- z wcześniej występującym takim uszkodzeniem,
- z niewydolnością nerek,
- leczeni innymi lekami ototoksycznymi,
- nie pijący w czasie leczenia wystarczającej ilości płynów,
- leczeni przez dłuższy czasu większymi dawkami gentamycyny.

Nefrotoksyczne działanie gentamycyny jest częstsze u

- kobiet,
- pacjentów w podeszłym wieku,
- pacjentów z niewydolnością nerek,
- pacjentów słabo nawodnionych,
- pacjentów z nerczycą,
- pacjentów nefropatią cukrzycową
- u leczonych innymi lekami nefrotoksycznymi.

Uszkodzenie nerek jest odwracalne. Jego objawem jest zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Można temu zapobiec przez odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Wpływ gentamycyny na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (blokada nerwowo-mięśniowa) jest rzadki. Pojawia się przede wszystkim w przypadku szybkiego dożylnego podania gentamycyny lub po jej doopłucnowym lub dootrzewnowym podawaniu w dużych dawkach.

Inne działania niepożądane, to: reakcje nadwrażliwości, podwyższona temperatura ciała, eozynofilia, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, białkomocz, zmniejszone stężenia hemoglobiny, hipokalcemia, hipokalemia, hipomagnezemia, bóle głowy, uczucie zmęczenia, parestezje, zaburzenia widzenia, kołatanie serca oraz zwiększenie stężenia mocznika, kreatyniny, bilirubiny i aktywności aminotransferaz. Donoszono również o uporczywych biegunkach z powodu nadkażenia opornymi bakteriami (rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego).

4.9. Przedawkowanie

Podawanie zbyt dużych dawek leku może doprowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia słuchu i narządu równowagi, przemijającego pogorszenia czynności nerek i blokady nerwowo-mięśniowej.

Należy kontrolować przede wszystkim czynność oddechową, audiogram i westybulogram, wydalanie moczu oraz stężenia gentamycyny, mocznika, kreatyniny, wapnia, magnezu i potasu w surowicy. Należy dbać o prawidłowe nawodnienie chorego.

Blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego można zmniejszyć przez wstrzyknięcie wapnia i neostygminy.

Wydalanie gentamycyny z organizmu, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek, można przyspieszyć za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, antybiotyki aminoglikozydowe

Kod ATC: J01GB03

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Gentamycyna działa bakteriobójczo. Wiąże się z większymi i mniejszymi podjednostkami rybosomów i w ten sposób hamuje syntezę białek w komórce bakteryjnej. To wiązanie nie tłumaczy jednak w całości bakteriobójczego działania gentamycyny. Najprawdopodobniej podstawową rolę odgrywa czynne przenikanie gentamycyny przez ścianę komórkową do

wnętrza bakterii. Dzięki temu możliwe są bardzo wysokie stężenia gentamycyny w komórce bakteryjnej. Stężenia te są znacznie wyższe od stężeń gentamycyny w otoczeniu bakterii. W warunkach beztlenowych, przy zwiększonej osmolarności i niskim pH, gradient ulega zmniejszeniu, przez co przenikanie gentamycyny jest hamowane, a to prowadzi do względnej oporności bakterii na gentamycynę. Również wysokie stężenia wapnia i magnezu hamują przenikanie gentamycyny do wnętrza bakterii.

Gentamycyna w stężeniach, które osiąga w korze nerkowej i przychłonce ucha wewnętrznego, może zmniejszać syntezę białek mikrosomowych. Tym tłumaczy się jej toksyczne działanie u ludzi.

Działanie przeciwbakteryjne

Gentamycyna działa na Gram-ujemne bakterie tlenowe, na gronkowce i bakterie *Listeria monocytogenes*.

Bakterie Gram-dodatnie wrażliwe na gentamycynę:

- *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* spp. (również szczepy odporne na penicylinę i metycylinę),
- *Listeria monocytogenes*.
-

Gentamycyna działa również na następujące bakterie Gram-ujemne:

- prawie wszystkie pałeczki jelitowe: *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella*, *Proteus* (indolo-dodatni i indolo-ujemny), *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*.

W tabeli przedstawione są minimalne stężenia hamujące (MIC) wzrost niektórych bakterii.

Bakteria	MIC [µg/ml]
<i>Escherichia coli</i>	1,0-4,0
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1,0-2,0
<i>Klebsiella</i> (inne gatunki)	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>	0,25-10

Oporność

Oporność bakterii na gentamycynę polega na co najmniej trzech mechanizmach: zmianach rybosomów, nieskutecznym przenikaniu gentamycyny do wnętrza komórki i rozkładaniu gentamycyny przez różnorodne enzymy.

Po wprowadzeniu gentamycyny do użycia klinicznego tylko nieliczne bakterie były odporne na jej działanie. Wraz z jej częstym stosowaniem, przede wszystkim na oddziałach intensywnej terapii i oddziałach oparzeniowych, ich liczba znacznie wzrosła.

Charakterystyczne jest to, że oporność szybko się zmniejsza, jeśli dany oddział lub szpital ograniczy użycie gentamycyny.

Do wystąpienia oporności w trakcie leczenia dochodzi bardzo rzadko.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu domięśniowym gentamycyna wchłania się dobrze i całkowicie i osiąga maksymalne stężenie w surowicy w ciągu 30 do 90 minut po podaniu. Słabe ukrwienie mięśnia zmniejsza wchłanianie. Po wlewie, trwającym 20 do 30 minut, stężenie w surowicy jest jednakowe jak po domięśniowym podaniu jednakowej dawki.

Po podaniu dootrzewnowym lub doopłucnowym gentamycyna wchłania się szybko, natomiast po podaniu dokanałowym lub dokomorowym prawie się nie wchłania.

Średnie maksymalne stężenie w surowicy po dawce 80 mg, podanej domięśniowo, wynosi $7 \mu\text{g/ml}$ w 0,5 do 2 godziny po podaniu. Podwojenie dawki powoduje podwojenie stężenia maksymalnego. Optymalne stężenie maksymalne wynosi 7 do $10 \mu\text{g/ml}$.

U siedmiodniowego noworodka maksymalne stężenie w surowicy po podaniu dawki $2,5 \text{ mg/kg}$ masy ciała wynosi $4 \mu\text{g/ml}$ i występuje w 30 do 60 minut po podaniu.

Dystrybucja

Gentamycyna wiąże się z białkami osocza w małym stopniu (25%). Jeśli jednak stężenia wapnia i magnezu w surowicy są małe, wiąże się z białkami w większym stopniu (do 70%).

Objętość dystrybucji wynosi około 25% masy ciała. Gentamycyna przenika do tkanek prawie wszystkich narządów. Dobrze wnika do wnętrza erytrocytów, granulocytów obojętnochłonnych i przede wszystkim komórek kanalików proksymalnych nerek, w których osiąga stężenia przewyższające stężenia w surowicy.

Biologiczny okres półtrwania wynosi u młodych, zdrowych osób 1,5 do 5,5 godzin, u większych dzieci 1 godzinę, a u noworodków 2,3 do 3,3 godziny.

Stężenie gentamycyny w wydzielinie oskrzelowej wynosi tylko 25% stężenia w surowicy. Stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym dorosłych osób są bardzo małe. Są one nieco większe w przypadku zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i u noworodków.

Gentamycyna dobrze przenika do rogówki i cieczy wodnistej oka, natomiast słabo przenika do komory szklistej.

Stężenie w płynie maziowym wynosi 25 do 50% stężenia w surowicy.

W gruczole krokowym i ślinie jest jej bardzo mało. Stężenie gentamycyny w żółci wynosi od 25 do 88% stężenia w surowicy.

Bardzo wysokie stężenia osiąga w moczu (od 25- do 100-krotnie wyższe niż w surowicy).

Gentamycyna przenika do mięśnia sercowego, wątroby, mięśni i nerek. W nerkach kumuluje się 40% całkowitej ilości antybiotyku w organizmie.

Stężenie gentamycyny w surowicy płodu osiąga wartości do 40% stężenia w surowicy matki. Bardzo małe jej ilości przenikają do mleka kobiecego.

Metabolizm i wydalanie

W organizmie człowieka gentamycyna nie jest metabolizowana. Jest wydalana w procesie przesączania kłębuszkowego. Część wydalanego leku ulega zwrotnemu wchłanianiu w proksymalnej części kanalików nerkowych. Klirens gentamycyny u osób z prawidłową czynnością nerek wynosi 60 ml/min. U noworodków w ciągu 12 godzin wydalą się 30% podanej dawki leku.

Gentamycyna pozostaje w tkankach jeszcze na długo po zakończeniu leczenia. Niewydolność nerek hamuje wydalanie leku. Hemodializa zmniejsza stężenie gentamycyny w surowicy w przybliżeniu o połowę. Również dializa otrzewnowa usuwa lek z organizmu.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie leku

Badania toksykologiczne po jednokrotnym podaniu wykazały niewielką toksyczność siarczanu gentamycyny u zwierząt laboratoryjnych. DL_{50} po podaniu doustnym była u myszy i szczurów większa niż 5 g/kg mc., po podaniu dootrzewnowym wynosiła 300 do 500 mg/kg mc. u szczurów i 180 do 430 mg/kg mc. u myszy, po podaniu podskórnym 485 do 560 mg/kg mc. oraz po podaniu dożylnym 83 do 98 mg/kg mc. u szczurów i 22 do 77 mg/kg mc. u myszy.

Badania toksykologiczne po dłuższym podawaniu doustnym szczurom (6, 60, 600 mg/kg mc., 93 dni) nie wykazały zmian powiązanych z substancją leczniczą, z wyjątkiem zwiększenia stężenia LDH i kwasu moczowego podczas podawania dwóch większych dawek. Przedłużone domięśniowe podawanie siarczanu gentamycyny szczurom (20, 40 i 160 mg/kg mc., 4 tygodnie) wywołało martwicę kanalików nerkowych i uszkodzenia mięśni w miejscu podania.

Działania nefrotoksyczne stwierdzono u szczurów (5, 10 i 15 mg/kg mc., 28 dni) i psów (3 i 30 mg/kg mc., 10 dni), którym podawano siarczan gentamycyny dożylnie.

Toksyczne działanie na narząd równowagi, dla którego charakterystyczna jest niezborność ruchów, stwierdzono u kotów już po piętnastu dniach podawania podskórnego (50 i 100 mg/kg mc.). Zwierzęta, którym podawano dawkę 100 mg/kg mc. padły w 18 dni od rozpoczęcia podawania.

W badaniach szkodliwego działania na rozmnażanie się szczurów, którym podawano dawki 75 mg/kg mc., stwierdzono poważne uszkodzenia nerek osesków. U osesków świnki morskiej siarczan gentamycyny (4 mg/kg mc.) wywoływał tylko przemijające zmiany w nerkach.

W piśmiennictwie brak doniesień o mutagennym i kancerogennym działaniu siarczanu gentamycyny.

6. DANE FARMACETYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Parahydroksybenzoesan metylu, parahydroksybenzoesan propylu, disodu edetynian, sodu pirosiarczyn, woda do wstrzykiwań.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Antybiotyki β -laktamowe mogą inaktywować gentamycynę *in vitro*, dlatego nie należy ich mieszać w tej samej butelce z płynem do podawania dożylnego.

Nie mieszać gentamycyny z erytromycyną, heparyną ani wodorowęglanem sodu.

6.3. Okres ważności

5 lat.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Lek należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki szklane z żółtym lub czerwonym pierścieniem.

Tekturowe pudełka zawierające:

- 10 ampulek z żółtym pierścieniem po 1 ml roztworu (40 mg/1 ml);
- 10 ampulek z czerwonym pierścieniem po 2 ml roztworu (80 mg/2 ml).

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak specjalnych zaleceń oprócz podanych w punkcie 4.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, Słowenia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/0957

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLNIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

29.03.1999 r. / 29.04.2004 r. / 29.04.2005 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TAKSTU CHARAKTERYSTYKI ŚRODKA FARMACEUTYCZNEGO

2008 -12- 12