

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gentamicin Krka, 40 mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml süstelahust sisaldab 40 mg gentamütsiini (gentamütsiinsulfaadina).

1 ampull sisaldab 1 ml või 2 ml süstelahust, ehk seega 40 mg või 80 mg gentamütsiini (gentamütsiinsulfaadina).

INN. *Gentamicinum*

Teadaolevat toimet omavad abiained Gentamicin Krka 40 mg/ml süstelahuses:

	1 ml lahus
Metüülparahüdroksübensoaat	1,80 mg
Propüülparahüdroksübensoaat	0,20 mg
Natriummetabisulfit	3,20 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus: värvusetu kuni kergelt kollakas, selge lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Gentamütsiinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud rasked infektsioonid (sageli kombinatsioonis beetalaktaamantibiootikumidega):

- endokardiit ja bakteriaalne septitseemia,
- meningiit,
- kuseteede komplitseeritud infektsioon,
- pneumoonia,
- kõhuõõne infektsioon,
- naha- ja pehmete kudede infektsioon,
- tulareemia,
- perioperatiivne antibiootikumprofülaktika tsefalosporiin-allergia korral.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Gentamütsiini manustatakse intramuskulaarselt, kuid seda võib manustada ka intravenoosselt. Mõlemal juhul kasutatakse sama annust. Gentamütsiini võib manustada otse veeni, aga ka veenikanüüli kaudu. Gentamütsiini tuleb süstida vähemalt 2...3 minuti kestel. Kui gentamütsiini ööpäevane koguanus manustatakse ühekorraga, tuleb süstimise kestust pikendada 30...60 minutini.

Ööpäevase koguannuse manustamine ühekorraga ei ole soovitatav immuunpuudulikkusega (neutropeeniaga) patsientidel, raske neerupuudulikkuse, tsüstilise fibroosi, astsiidi, infektsioosse endokardiidi ja ulatuslike põletustega (üle 20% nahapinnast) patsientidel ning rasedatel.

Annustamine normaalse neerufunktsiooniga patsientidel

Annustamine normaalse neerufunktsiooniga lastel, noorukitel ja täiskasvanutel on 3...6 mg/kg kehakaalule ööpäevas ühe annusena (eelistatult) või kuni kaheks annuseks jagatuna.

Annustamine imikutel pärast esimest elukuud on 4,5...7,5 mg/kg kehakaalule ööpäevas ühekordse annusena (eelistatult) või kuni kaheks annuseks jagatuna.

Annustamine vastsündinutel on 4...7 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas. Pikema poolväärtusaja tõttu antakse vastsündinutele ettenähtud ööpäevane annus ühekordse annusena.

Lühiajaliseks intravenoosseks infusiooniks tuleb gentamüsiin lahustada 100...200 ml steriilses füsioloogilises soolalahuses või steriilses 5% glükoosilahuses. Gentamüsiini kontsentratsioon sellises lahuses ei tohi ületada 1 mg/ml.

Annustamine neerupuudulikkusega patsientidel

Kahjustatud neerufunktsiooni puhul tuleb soovitatavat ööpäevast annust vähendada ja kohandada neerufunktsiooniga.

Gentamüsiini annustamine kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel

Uurea väärtus		Kreatiniini kliirens		Kreatiniini väärtus vereseerumis		Annused (protsent normaalse neerufunktsiooniga patsiendi annusest 1,7 mg/kg) ja annustamisintervallid
mg/100 ml	mmol/l	ml/min	ml/s	mg/100 ml	µmol/l	
< 40	< 6,8	> 70	> 1,16	< 1,4	< 124	90% iga 12 tunni järel
40...100	6,8...17	30...70	0,5...1,16	1,4...1,9	124...168	70% iga 12 tunni järel
				1,9...2,8	168...248	50% iga 12 tunni järel
100...200	17...34	10...30	0,16...0,5	2,8...3,7	248...327	50% iga 12 tunni järel
				3,7...5,3	327...469	30% iga 12 tunni järel
> 200	> 34	5...10	0,08...0,16	5,3...7,2	469...636	20...30% iga 24...48 tunni järel

Annuste vähendamine ja annustamisintervalli pikendamine on võrdselt sobilikud meetmed, kuid tuleks meeles pidada, et selliselt määratud annused on vaid ligikaudse täpsusega ning samad ravimiannused võivad erinevatel patsientidel anda erinevaid kontsentratsioone vereseerumis. Raskes kliinilises seisundis patsientidel on seetõttu soovitatav mõõta gentamüsiini kontsentratsioone vereseerumis ning täpsustada annuseid vastavalt määramiste tulemustele. 30...60 minutit pärast intravenoosse või intramuskulaarse manustamise lõppu määratud gentamüsiini kontsentratsioon vereseerumis peaks olema vähemalt 5 µg/ml.

Pärast igat hemodialüüsiseansi tuleb manustada 1 mg/kg gentamüsiini annus.

Peritoneaaldialüüsi korral tuleb 2 liitri dialüüsivedeliku kohta lisada gentamüsiini annuses 1 mg/kg.

Jälgimine

Gentamütsiini seerumikontsentratsiooni jälgimine on soovitatav eriti eakatel, vastündinutel ja kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel. Annustamisintervalli lõpus võetakse analüüsid (baaskontsentratsioon). Minimaalne kontsentratsioon ei tohi ületada 2 µg/ml gentamütsiini manustamisel 2 korda päevas ja 1 µg/ml üks kord päevas. Vt lõik 4.4

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus gentamütsiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine või teiste aminoglükosiidide suhtes ning *myasthenia gravis*.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Gentamütsiiniga ravitavad patsiendid peavad olema hoolika meditsiinilise järelevalve all, kuna gentamütsiinil (nagu ka teistel aminoglükosiididel) on nefrotoksiline toime ning samas kahjustab ta vestibulaaraparaati ja kuulmismehhanismi ning inhibeerib neuromuskulaarset transmissiooni.

Aminoglükosiidide (sh gentamütsiini) kasutamisega seoses on teatatud ototoksilisusest (sh pöördumatu kuulmisnõrkus) (vt lõik 4.8). Võimaliku ototoksilisuse tõttu on soovitatav enne ravi, ravi ajal ja vahetult pärast ravi jälgida tasakaalu- ja kuulmisfunktsiooni. Kuulmiskahjustuse risk on suurem kui gentamütsiini kontsentratsioon seerumis ületab pidevalt 2 µg/ml. Ajutiselt kõrgem kontsentratsioon ei mõjuta kahjustuse tekkimist, juhul kui see ei ületa 10 µg/ml. Tasakaalu- ja kuulmisfunktsiooni häireid esineb harva, kuid oma pöördumatu tõttu on need olulised ning need võivad ägeneda ka pärast gentamütsiini manustamise lõpetamist. Esimesena mõjutab see kõrgsageduslikku kuulmist. Kuulmiskahjustust on võimalik tuvastada audiomeetria abil ka enne kliiniliste nähtude ilmnemist. Kuulmiskahjustuse esmasteks nähtudeks on tinnitus ja rõhumistunne kõrvades. Tasakaaluorgani kahjustuse kliinilised ilmingud on iiveldus, oksendamine, peapööritus või nüstagm. Kuulmiskahjustust on audiomeetriga tuvastatud 22% ravitud patsientidest. Suurem risk tasakaalu- ja kuulmisfunktsiooni häirete tekkeks on patsientidel, kellel on varasemalt taolisi häireid esinenud, neerukahjustusega patsiendid, teisi ototoksiliselt ravimid kasutanud patsiendid, ebapiisavalt hüdreeritud patsiendid või patsiendid, keda on pikka aega ravitud gentamütsiini suuremate annustega.

Gentamütsiini nefrotoksilisus on sagedam eakatel patsientidel, naistel, neerukahjustusega patsientidel, vähese hüdreeritusega patsientidel, nefrootilise sündroomiga patsientidel, diabeetilise nefropaatiaga patsientidel ja teiste nefrotoksiliste ravimitega ravitud patsientidel kui gentamütsiini seerumi kontsentratsioon ületab pidevalt 2 µg/ml. Neerukahjustus on tavaliselt pöörduv, selle tunnuseks on seerumi kreatiniini sisalduse tõus. Neerukahjustuse vältimiseks tuleb patsiendile tagada piisav hüdratsioon.

Samuti tuleb olla ettevaatlik hüperkaltseemiaga patsientide puhul. Raske neerukahjustusega patsientidel ja eakatel patsientidel (vanus üle 65 aasta) tuleb annust kohandada vastavalt neerufunktsioonile.

Kõrvaltoimete ärahoidmiseks on soovitatav pidev (ravieelne, ravიაegne ja ravijärgne) neerufunktsiooni jälgimine (seerumi kreatiniin, kreatiniini kliirens), samuti soovitatakse kontrollida vestibulaaraparaadi ja kuulmise funktsiooni, samuti ka maksanäitajaid ning laboratoorseid näitajaid.

Ravi gentamütsiiniga võib põhjustada ravimiresistentsete mikroorganismide vohamist. Kui see juhtub, tuleb alustada sobiva raviga.

Gentamütsiini kombineerimisel teiste antibiootikumidega on täheldatud kõhulahtisust ja pseudomembranoosset koliiti. Sellega tuleb arvestada igal patsiendi puhul, kellel tekib ravi ajal või vahetult pärast ravi kõhulahtisus. Ravi gentamütsiiniga tuleb katkestada, kui patsiendil esineb ravi ajal raske kõhulahtisus ja/või verine kõhulahtisus ning alustada tuleb asjakohase raviga. Peristaltikat pärssivaid ravimeid ei tohi manustada (vt lõik 4.8).

Erilist ettevaatust tuleb rakendada müasteenilise sündroomi ning Parkinsoni tõvega patsientide ravimisel, kuna tekkida võib neuromuskulaarse ülekande blokaad. Neuromuskulaarset blokaadi on

võimalik vältida ravimi aeglasema intravenoosse manustamisega.

Oluline teave abiainetete kohta

Gentamütsiin Krka sisaldab:metüülparahüdroksübensoaati ja parahüdroksübensoaati, mis võivad põhjustada allergilisi reaktsioone (ka hilis-tüüpi) ja harvadel juhtudel bronhospasmi.

Gentamütsiin Krka sisaldab naatriummetabisulfitit, mis võib harvadel juhtudel põhjustada raskeid ülitundlikkusreaktsioone ja bronhospasmi.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teatud tugevatoimelised diureetikumid (etakrüünhape ja furosemiid) suurendavad gentamütsiini kahjulikke toimeid, kuna nende samaaegne manustamine suurendab antibiootikumi kontsentratsioone vereseerumis ja kudedes. Diureetikumide intravenoosne manustamine suurendab neerude, vestibulaar- ja kuulmisaparaadi kahjustuste tekkeohtu.

Kui gentamütsiini manustatakse samaaegselt neuromuskulaarset ülekannet blokeerivate ravimitega (suktsinüülkoliin või tubokurariin), tugevneb neuromuskulaarne blokaad, mis võib viia hingamislihaste paralüüsini. Antidootideks on kaltsium ja neostigmiin.

Gentamütsiini ei tohi manustada koos teiste neurotoksiliste ja nefrotoksiliste ravimitega, eriti amikatsiini, tobramütsiini, vankomütsiini, tsefaloridiini, viomütsiini, polümüksiin B, netromütsiini, neomütsiini ja streptomütsiiniga.

Gentamütsiini manustamisel koos amfoteritsiin B, tsüklosporiini, tsiplatiini, klindamütsiini, piperatsilliini, metoksüfluraani, foskarneti ja intravenoossete kontrastainetega suureneb neerude, vestibulaar- ja kuulmisaparaadi kahjustuste tekkeoht.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Aminoglükosiidid läbivad platsentaarbarjääri ning võivad kahjustada loote vestibulaar- ja kuulmisaparaati. Rasedaid võib gentamütsiiniga ravida ainult eluohtlikes olukordades ning eeldusel, et teisi sobivaid antibiootikume ei ole saadaval.

Gentamütsiin eritub rinnapiima; seetõttu ei soovitata emadel gentamütsiinravi ajal last rinnaga toita.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole täheldatud, et gentamütsiin mõjutaks üldisi psühhofüüsilisi võimeid. Üksikjuhtudel võib ravim põhjustada ajutisi tasakaaluhäireid. Seisund võib halvendada ka pärast ravimi manustamise lõpetamist; seetõttu tuleb patsiente vastavatest ohtudest informeerida.

4.8 Kõrvaltoimed

Gentamütsiin avaldab toksilist toimet vestibulaar- ja kuulmisaparaadile ning neerudele, lisaks pärsib ta neuromuskulaarset ülekannet. Muud võimalikud kõrvaltoimed on: ülitundlikkusreaktsioonid, palavik, proteiinuuria, peavalu, väsimus, paresteesiad, nägemishäired, südamepekslemine, lisaks urea, kreatiniini ja bilirubiini väärtuste tõus ning transaminaaside aktiivsuse suurenemine. Täheldatud on ka resistentsete bakterite poolt põhjustatud superinfektsioonist tingitud püsiva kõhulahtisuse (pseudomembranoosse koliidi) tekkevõimalust.

Kõrvaltoimed, mis võivad esineda gentamütsiini kasutamise ajal, liigitatakse järgmistesse rühmadesse sageduse esinemise järjekorras:

väga sage ($\geq 1/10$),

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$),

aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$),

harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$),

väga harv ($< 1/10\ 000$),

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed esitatud toime tõsiduse vähenemise järjekorras.

	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired			eosinofiilia, neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia, hemoglobiini sisalduse langus	
Infektsioonid ja infestatsioonid				superinfektsioon (põhjustavad gentamütsiini suhtes resistentsed bakterid, pseudomembraanosne koliit
Immuunsüsteemi häired				anafülaktiline reaktsioon (sh anafülaktiline šokk) ja ülitundlikkus
Metabolismi ja toitumishäired		hüpokaltseemia, hüpokaleemia, hüpomagneseemia		
Psühhiaatrilised häired				depressioon, hallutsinatsioonid, segasus
Närvisüsteemi häired	vertiigo	neuromuskulaarne blokaad**	peavalu, väsimus, paresteesia	tsentraalne neurotoksilisus (sh krambihood, letargia, entsefalopaatia), perifeerne neuropaatia
Silma kahjustused			nägemishäired	
Kõrva ja labürindi kahjustused	kuulmis- ja tasakaaluhäired (vt lõik 4.4), tinnitus ja rõhumistunne kõrvades, nüstagm			ajutine kuulmisnõrkus, pöördumatu kuulmisnõrkus, kurtus (vt lõik 4.4)
Seedetrakti häired	iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus			stomatiit
Maksa ja sapiteede häired			suurenenud bilirubiini sisaldus ja transaminaaside aktiivsuse suurenemine; need kaks kõrvaltoimet	

			võivad viidata maksafunktsiooni häirele	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs
Neerude ja kuseteede häired	suurenenud uurea ja kreatiniini sisaldus (vt lõik 4.4), proteinuuria		äge neerupuudulikkus, Fanconi-laadne sündroom suurte annustega pikaajalist ravi saavatel patsientidel	nefrotoksilisus (tavaliselt pöörduv)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			palavik, südamepekslemine	

** Tekib enamasti kiire intravenoosse või suurtes annustes pleura- või peritoneaalõõnde manustamise tagajärjel.

Kui ilmnevad tõsised kõrvaltoimed, tuleb ravi katkestada.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise tulemusena võib kujuneda vestibulaar- ja kuulmisaparaadi pöördumatu kahjustus, ajutine neerufunktsiooni kahjustus ning tekkida neuromuskulaarne blokaad. Hoolikalt tuleb jälgida patsiendi hingamisfunktsioon, teha audiogramm ja vestibulogramm, jälgida patsiendi diureesi ning gentamütsiini, uurea, kreatiniini, kaltsiumi, magneesiumi ja kaaliumi kontsentratsioone vereseerumis. Tuleb tagada patsiendi piisav hüdreeritus. Neuromuskulaarset blokaadi on võimalik vähendada kaltsiumi ja neostigmiini parenteraalse manustamisega. Gentamütsiini eritumist organismist võib kiirendada hemodialüüsiga, seda ennekõike neerupuudulikkuse esinemisel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed aminoglükosiidid, ATC-kood: J01GB03.

Toimemehhanism

Gentamütsiin on bakteritsiidne antibiootikum. Ta pärsib valkude sünteesi bakterirakus, seondudes bakteriaalse ribosoomi mõlema (nii suurema kui väiksema) alaühikuga. See seondumine ei seleta siiski veel gentamütsiini bakteritsiidse toime sisu. Tõenäoliselt on bakteritsiidse toime seisukohalt peamise tähtsusega gentamütsiini tungimine läbi rakuseina bakterirakku. Bakterirakus võib gentamütsiin saavutada kõrgeid kontsentratsioone, mis ületavad oluliselt kontsentratsioone bakterist väljaspool. Anaeroobsetes tingimustes, suurema osmolaarsuse ning madalama pH väärtuse juures on gradient väiksem ning gentamütsiini transport rakku takistatud – bakteril tekib gentamütsiinile suhteline resistentsus. Kaltsiumi ja magneesiumi suured kontsentratsioonid pärsivad samuti gentamütsiini

tungimist bakterirakku.

Kontsentratsioonides, mis gentamütsiini saavutab neerukooses ning sisekõrva perilümfis, võib ta pärssida mikrosomaalsete valkude sünteesi. Sellega on seletatav ka gentamütsiini toksilisus inimesele.

Antibakteriaalne efektiivsus

Gentamütsiini toimib aeroobsetesse gram-negatiivsetesse bakteritesse, stafülokokkidesse ning *Listeria monocytogenes*'esse.

Gentamütsiini toimib järgmistesse gram-positiivsetesse bakteritesse:

- *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* spp (ka penitsilliin- ja metitsilliin-resistentsed tüved),
- *Listeria monocytogenes*.

Gentamütsiini toimib järgmistesse gram-negatiivsetesse bakteritesse:

- peaaegu kõik enterobakterid: *E. coli*, *Enterobacter* spp, *Klebsiella*, *Proteus* (indool-positiivne ja indool-negatiivne), *Salmonella*, *Shigella*, *Providencia*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Hafnia*, *Edwardsiella* ja *Arizona* spp,
- *Pseudomonas aeruginosa*,
- *Brucella*, *Moraxella*, *Pasteurella multocida*, *Francisella tularensis*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Aeromonas* spp,
- *Campylobacter pylori*, *C. jejuni*.

Järgnevas tabelis on toodud mõnede bakterite MIK-d:

Bakter	MIK (µg/ml)
<i>E. coli</i>	1,0...4,0
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1,0...2,0
<i>Klebsiella spp (teised)</i>	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 rettigeri</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

Resistentsus

Bakterite resistentsus gentamütsiini suhtes baseerub vähemalt kolmel mehhanismil: mutatsiooni teke ribosoomidel, gentamütsiini ebapiisav transport bakterirakku ning gentamütsiini lagundamine erinevate ensüümide poolt. Gentamütsiini kasutuselevõtmisel olid sellele resistentsed ainult üksikud enterobakterid. Gentamütsiini laialdane kasutamine (peamiselt intensiivravi osakondades ning palatites, kus ravitakse põletustes kannatanuid) on aga põhjustanud resistentsete enterobakterite arvu suurenemise. See, et resistentsus väheneb järsult, kui haiglas või haigla teatud osakondades piiratakse gentamütsiini kasutamist, on tüüpiline.

Ravikuuri ajal tekib resistentsus gentamütsiini suhtes väga harva.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Gentamütsiini imendub intramuskulaarsel manustamisel kiiresti ja täielikult. Maksimaalne kontsentratsioon vereseerumis kujuneb 30...90 minutit pärast manustamist. Imendumine on halvenenud halva verevarustusega lihastes.

Gentamütsiini manustamisel infusioonina (20...30 minuti jooksul) on selle kontsentratsioon vereseerumis võrdne sama ravimiannuse intramuskulaarsel manustamisel saavutatud kontsentratsiooniga.

Gentamütsiin imendub kiiresti ka intraperitoneaalse või intrapleuraalse manustamise korral. Intratekaalsel või intraventrikulaarsel manustamisel gentamütsiin praktiliselt ei imendu.

Pärast 80 mg gentamütsiini intramuskulaarset manustamist on 0,5...2 tunni möödudes selle keskmine maksimaalne kontsentratsioon vereseerumis 7 µg/ml. Manustatava annuse kahekordistamine viib ka maksimaalsete kontsentratsioonide kahekordistumisele. Ravimi optimaalne maksimaalne kontsentratsioon on 7...10 µg/ml.

Kuni 7-päevastel vastündinutel on 30...60 minutit pärast ravimi annuse 2,5 mg/kg manustamist maksimaalseks kontsentratsiooniks vereseerumis 4 µg/ml.

Jaotumine

Gentamütsiin seondub proteiinidega vähesel määral (25%), ent kaltsiumi ja magneesiumi madalate kontsentratsioonide korral vereseerumis võib see tõusta kuni 70%-ni.

Gentamütsiini jaotusruumala on ligikaudu võrdne ekstratsellulaarse vee mahuga. Vastsündinul moodustab vesi 70 kuni 75% kehakaalust, võrreldes 50 kuni 55% täiskasvanutel. Ekstratsellulaarse vee kamber on suurem (40% kehakaalust võrreldes 25% täiskasvanute kehakaalust). Seetõttu on gentamütsiini jaotusruumala kehamassi kg kohta mõjutatud ja vanuse suurenedes väheneb alates 0,5 kuni 0,7 L/kg enneaegse vastsündinu kohta kuni 0,25 L/kg nooruki kohta. Suurem jaotusruumala kg kehamassi kohta tähendab, et adekvaatseks maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseks veres tuleb manustada kõrgem doos kg kehakaalu kohta.

Gentamütsiin tungib peaaegu kõigi organite interstitsiaalruumi, samuti tungib ta hästi erütrotsüütidesse ja neutrofiilidesse ning eriti hästi proksimaalsete neerutuubulite rakkudesse, kus tema kontsentratsioon ületab tunduvalt kontsentratsiooni vereseerumis.

Tervetel noortel täiskasvanutel on gentamütsiini poolväärtusaeg 1,5...5,5 tundi, vanematel lastel 1 tund ning vastsündinutel 2,3...3,3 tundi.

Bronhiaalsekreedis kujunev gentamütsiini kontsentratsioon moodustab vaid 25% kontsentratsioonist vereseerumis.

Täiskasvanutel saavutab gentamütsiin liikvoris ainult väga madalaid kontsentratsioone. Mõnevõrra kõrgemaid kontsentratsioone on täheldatud vastsündinute liikvoris ning põletikulistes ajukelmetes.

Gentamütsiin difundeerub hästi sarvkesta ning silma vesivedelikku, ent silma klaaskeha moodustavasse vedelikku tungib ta halvasti.

Sünoviaalvedelikus esineb gentamütsiini kontsentratsioonides, mis moodustavad 25...50% vereseerumis esinevatest.

Eesnäärmes ja süljes leidub gentamütsiini väga vähe. Sapis moodustab gentamütsiini kontsentratsioon 25...88% kontsentratsioonist vereseerumis.

Äärmiselt kõrge on gentamütsiini kontsentratsioon uriinis (25...100 korda kõrgem kontsentratsioonist vereseerumis).

Gentamütsiin tungib müokardi, maksa, lihastesse ja neerudesse, kus on akumulunud 40% kogu organismis leiduvast antibiootikumist.

Loote vereseerumis kujuneb ravimi kontsentratsiooniks kuni 40% ema seerumikontsentratsioonist.

Rinnapiima eritub gentamütsiin väga väikestes kogustes.

Metabolism ja eritumine

Organismis gentamütsiin ei metaboliseeru vaid eritub peamiselt neerude kaudu muutumatul kujul mikrobioloogiliselt aktiivse vormina. Normaalse neerufunktsiooniga on eliminatsiooni poolväärtusaeg umbes 2 kuni 3 tundi. Vastsündinutel väheneb eliminatsiooni kiirus tänu väljaarenemata neerufunktsioonile. Eliminatsiooni poolväärtusaeg vastsündinutel gestatsiooniajaga 26 kuni 34 nädalat on keskmiselt 8 tundi võrreldes 6-7 tunniga vastsündinute üsasisese vanusega 35 kuni 37 nädalat. Vastavalt sellele suurenevad kliirensi väärtused ligikaudu 0,05 L/h vastsündinutel üsasisese vanusega 27 nädalat kuni 0,2 L/h vastsündinutel gestatsiooniajaga 40 nädalat.

Gentamütsiini on võimalik leida kudedest pärast ravi lõpetamist veel pika aja jooksul.

Neerupuudulikkus halvendab gentamütsiini eritumist. Hemodialüüs alandab gentamütsiini

konsentratsiooni vereseerumis ligikaudu poole võrra. Gentamütsiin elimineerub organismist ka peritoneaaldialüüsi käigus.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ühekordse manustamise toksikoloogilistes uuringutes leiti, et gentamütsiinsulfaat on laboriloomadele vähetoksiline. Gentamütsiini LD₅₀ väärtused olid: p.o. manustamisel hiirtel ja rottidel >5 g/kg; intraperitoneaalsel manustamisel rottidel 300...500 mg/kg ja hiirtel 180...430 mg/kg; subkutaansel manustamisel hiirtel 485...560 mg/kg ning intravenoosel manustamisel rottidel 83...98 mg/kg ja hiirtel 22...77 mg/kg.

Gentamütsiini pikaajalisel suukaudsel manustamisel rottidele (annustes 6, 60 ja 600 mg/kg 93 päeva jooksul) ei ilmnenud mingeid toimeainest sõltuvaid muutusi, väljaarvatud LDH ning kusihaape kontsentratsioonide suurenemine 60 ja 600 mg/kg annuste korral. Gentamütsiinsulfaadi pikaajalisel intramuskulaarsel manustamisel rottidele annustes 20, 40 ja 160 mg/kg 4 nädala jooksul täheldati tubulaarne kroosi ning lihase traumat manustamiskohal. Gentamütsiinsulfaadi intravenoosel manustamisel täheldati nefrotoksilisi toimeid rottidel (annustes 5, 10 ja 15 mg/kg 28 päeva jooksul) ja koertel (annustes 3 ja 30 mg/kg 10 päeva jooksul). Pärast 15 päeva kestnud gentamütsiinsulfaadi subkutaanset manustamist kassidele (annustes 50 ja 100 mg/kg) täheldati neil vestibulaarset toksilisust, mida iseloomustas ataksia teke. Loomad, kellele manustati ravimit annuses 100 mg/kg, surid 18 päeva pärast manustamise algust.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes rottidel, kellele manustati gentamütsiini annustes 75 mg/kg, kujunes järglaskonnas oluline neerukahjustus. Samas kujunesid merisigade (kellele manustati gentamütsiinsulfaati annustes 4 mg/kg) järglastel ainult ajutised renaalsed häired. Gentamütsiinsulfaadi mutageensele või kartsinogeensele toimele viitavaid andmeid kirjanduses ei ole.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Metüülparahüdroksübensoaat
Propüülparahüdroksübensoaat
Naatriumedetaat
Naatriummetabisulfit
Süstevesi

6.2 Sobimatus

In vitro võivad beetalaktaamantibiootikumid gentamütsiini inaktiveerida, seetõttu ei tohi neid ravimeid intravenoosseks manustamiseks segada ühes pudelis. Gentamütsiini ei tohi segada ka erütromütsiini, hepariini ja naatriumvesinikkarbonaadiga.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ampullid: 10 ampulli, millest igaüks sisaldab 1 ml süstelahust (40 mg/1 ml) kartongkarbis.
Ampullid: 10 ampulli, millest igaüks sisaldab 2 ml süstelahust (80 mg/2 ml) kartongkarbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi käsitlemiseks

Lühiajaliseks intravenoosseks infusiooniks tuleb gentamütsiin lahustada 100...200 ml steriilses füsioloogilises soolalahuses või steriilses 5% glükoosilahuses. Gentamütsiini kontsentratsioon sellises lahuses ei tohi ületada 1 mg/ml.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8510 Novo mesto
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

094894

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.04.2000

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.03.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

November 2021