

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gentamicin Lek 80 mg/2 ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampulka se 2 ml injekčního roztoku obsahuje 80 mg gentamicinu (ve formě gentamicin-sulfátu).

Pomocné látky se známým účinkem:

Tento přípravek obsahuje 16 mg propylenglykolu, 1,6 mg methylparabenu, 0,2 mg propylparabenu, 1,6 mg disiričitanu sodného v 1 ampulce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok

Popis přípravku:

Bezbarvý nebo téměř bezbarvý, čirý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Gentamicin Lek je indikován k léčbě vážných systémových infekcí vyvolaných aerobními gramnegativními mikroorganismy, citlivými na gentamicin, jako jsou např. tyto infekce:

- sepsa
- závažné opakované infekce močových cest
- infekce dolních dýchacích cest
- infekce centrálního nervového systému (včetně meningitidy), k systémové a intratekální aplikaci
- infekce kostí a kloubů
- endokarditida
- kožní infekce a infekce měkkých tkání
- infekce popálenin, zranění a chirurgických ran
- břišní infekce a jejich prevence, zejména po chirurgických výkonech na močových cestách a v trávicím ústrojí (obvykle v kombinaci s metronidazolem a klindamycinem).

Gentamicin je lék volby také při léčbě těžkých bakteriálních infekcí vyvolaných neznámými původci a infekcí, doprovázejících onemocnění a situace závažnou měrou snižující odolnost

organismu (např. diabetes mellitus, leukemie, terapie glukokortikoidy). V těchto případech se gentamicin obvykle používá v kombinaci s beta-laktamovými antibiotiky.

Gentamicin je účinný zejména při infekcích vyvolaných gramnegativními mikroorganismy a stafylokoky. Je účinný také při závažných novorozeneckých infekcích.

Je nutné brát v úvahu oficiální doporučení o vhodném použití antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Gentamicin Lek se může podávat intramuskulárně, intravenózně nebo intratekálně. Dávkování, cesta podání a interval mezi jednotlivými dávkami závisí na typu a závažnosti infekce, na citlivosti mikroorganismu a na stavu pacienta (na věku, na funkci ledvin). Podání v jediné denní dávce má silnější baktericidní účinek, protože je dosaženo vyšší koncentrace gentamicinu. Také antibakteriální účinek dávky následující je v důsledku prodlouženého intervalu výraznější. Vhodná výchozí dávka se orientačně vypočte na základě pacientovy tělesné hmotnosti. V jediné denní dávce se gentamicin nepodává pacientům s poruchami imunity, s těžkou poruchou renálních funkcí a s infekční endokarditidou a těhotným ženám.

Dospělí, děti (2 – 11 let) a dospívající (12 – 16 let)

Doporučená denní dávka u dětí, dospívajících a dospělých s normální funkcí ledvin je 3-6 mg/kg tělesné hmotnosti denně, podaná v jedné (upřednostňováno) až dvou jednotlivých dávek.

Kojenci a batolata (28 dní a 23 měsíců)

Doporučená denní dávka u dětí od 1 měsíce života je 4,5-7,5 mg/kg tělesné hmotnosti denně, podaná v jedné (upřednostňováno) až dvou jednotlivých dávek.

Novorozenci (0 – 27 dní)

Doporučená denní dávka u novorozenců je 4-7 mg/kg tělesné hmotnosti denně. Vzhledem k delšímu eliminačnímu poločasu má být novorozencům podána v jedné dávce.

Porucha funkce ledvin

Při poruše funkce ledvin je třeba dávkování gentamicinu upravit. Úvodní dávka je stejná jako u pacientů s normální funkcí ledvin; při další léčbě je však třeba prodloužit intervaly mezi jednotlivými dávkami.

Protože clearance aminoglykosidů výrazně koreluje s clearance kreatininu, dá se požadované dávkování gentamicinu vypočítat na základě clearance kreatininu.

Při stanovení dávek gentamicinu je třeba si uvědomit, že dávkování určené tímto postupem je pouze přibližné a že stejnými dávkami může být u různých pacientů dosaženo rozdílných koncentrací gentamicinu v séru. Proto je třeba koncentraci gentamicinu sledovat a dávkování přiměřeně upravovat.

Starší pacienti

U starších pacientů je eliminační poločas gentamicinu prodloužen následkem snížené glomerulární filtrace. Snížení glomerulární filtrace se u starších pacientů neprojeví vždy zvýšením koncentrace kreatininu v séru. Proto je třeba u starších pacientů stanovovat clearance kreatininu.

Monitorování

Doporučuje se sledování gentamicinu v séru, obzvláště u starších pacientů, novorozenců a u pacientů se sníženou funkcí ledvin. Vzorky se odebírají na konci dávkovacího intervalu (minimální

koncentrace). Tato minimální koncentrace nemá překročit 2 µg/ml, pokud je gentamicin podáván dvakrát denně, a 1 µg/ml, pokud je gentamicin podáván jednou denně.

Intravenózní podání

Dávky jsou stejné jako při podání intramuskulárním. Gentamicin se aplikuje buď přímo pomalou intravenózní injekcí (3 – 5 minut, ale ne déle než 15 minut) anebo pomalou infuzí (30 – 60 minut). Maximální dávka při přímé intravenózní injekci je pro dospělého pacienta 80 mg gentamicinu; dávku vyšší je nutno podat krátkodobou infuzí.

Podává-li se gentamicin v krátkodobé infuzi, obvyklý objem rozpouštědla (běžného izotonického roztoku chloridu sodného 9 mg/ml, tj. 0,9% roztoku, anebo glukózy 50 mg/ml, tj. 5% infuzního roztoku glukózy) je 100 ml pro dospělé; pro děti je objem rozpouštědla přiměřeně menší, v závislosti na dávce. Koncentrace gentamicinu v roztoku nesmí překročit 1 mg/ml (0,1 %). Infuze trvá 20 až 30 minut, pokud se podává několikrát denně. Jestliže se celodenní dávka přípravku podává jedinou infuzí za den, trvá aplikace 30 až 60 minut.

Maximální denní dávka gentamicinu je 7,5 mg/kg, podaná rozděleně ve třech jednotlivých dávkách.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

U běžných bakteriálních infekcí se délka léčby řídí průběhem onemocnění. Terapie v rozmezí 7 – 14 dní je obvykle postačující.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypersenzitivita na aminoglykosidy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů s pokročilou poruchou funkce ledvin nebo s preexistující hluchotou nitroušního původu má být gentamicin použit pouze ve vitální indikaci.

Jelikož má gentamicin vlastnosti neuromuskulárního blokátoru, zvláštní pozornost má být věnována pacientům s existujícími neuromuskulárními poruchami (např. myasthenia gravis, Parkinsonova choroba).

Stejná pozornost má být věnována pacientům, kterým jsou souběžně podávána myorelaxancia (např. u peroperační aplikace gentamicinu).

Léčba gentamicinem může způsobit nadměrný růst rezistentních mikroorganismů. Pokud k tomu dojde, má být zahájena odpovídající léčba.

Při kombinaci gentamicinu s jinými antibiotiky byl pozorován průjem a pseudomembranózní kolitida. Tyto diagnózy je třeba vzít v úvahu u každého pacienta, u kterého se během léčby nebo bezprostředně po ní objeví průjem. Gentamicin má být vysazen, pokud má pacient během léčby závažný průjem a/nebo průjem s příměsí krve, a má být zahájena odpovídající léčba. Léky, které inhibují peristaltiku, se nesmí podávat (viz bod 4.8).

Ototoxicita

U pacientů s mutacemi mitochondriální DNA (zejména se substitucí nukleotidu 1555 A na G v genu 12S rRNA) existuje zvýšené riziko ototoxicity, i když jsou sérové hladiny aminoglykosidů během léčby v doporučeném rozmezí. U takových pacientů je třeba zvážit alternativní možnosti léčby.

U pacientů s anamnézou relevantních mutací nebo hluchoty vyvolané aminoglykosidy u matky je třeba před podáním zvážit alternativní léčbu nebo genetické vyšetření.

Upozornění

- Aby se předešlo nežádoucím účinkům, doporučuje se průběžné (před, během i po) sledování renálních funkcí (kreatinin v séru, clearance kreatininu), funkce vestibulární a kochleární, stejně jako hepatálních a laboratorních parametrů.
- Striktně dávkovat podle clearance kreatininu (nebo sérové koncentrace kreatininu). U pacientů s poruchou funkce ledvin, musí být dávkování upraveno podle stavu funkce ledvin.
- U pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří dostávají další gentamicin lokálně (inhalací, endotracheální instilací) musí být vzato při úpravě dávkování během systémové terapie do úvahy rovněž množství lokálně absorbovaného gentamicinu.
- Monitoring sérových koncentrací gentamicinu v průběhu léčby, aby nedošlo k překročení maximálních hladin 10-12 mg/l (práh toxicity pro kochleovestibulární systém) při obvyklém podávání denní dávky vícekrát denně nebo při minimálních hladinách převyšujících 2 mg/l.
- Je-li to možné, má být délka léčby omezena na 10-14 dnů (viz bod 4.2).
- Vyvarovat se léčby aminoglykosidy bezprostředně po předchozí léčbě aminoglykosidy; je-li to možné, má být mezi nimi interval 7-14 dnů.
- Vyvarovat se, je-li to možné, současnému podávání jiných ototoxických a nefrotoxických látek. Je-li to nevyhnutelné, je obzvláště vyžadován pečlivý monitoring renálních funkcí.
- Zajistit patřičnou hydrataci a produkci moče.

Gentamicin Lek obsahuje methylparaben, propylparaben, disiřičitan sodný, propylenglykol a sodík.

Přípravek Gentamicin Lek obsahuje *methylparaben* (E 218) a *propylparaben* (E 216).

Mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné) a výjimečně bronchospasmus

Přípravek Gentamicin Lek obsahuje *disiřičitan sodný* (E 223).

Vzácně může způsobovat těžké alergické reakce a bronchospasmus.

Tento léčivý přípravek obsahuje propylenglykol. Současné podávání s jakýmkoli substrátem alkoholdehydrogenázy, jako je ethanol, může vyvolat závažné nežádoucí účinky u novorozenců. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 ampulce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antibiotika

Kombinovaná léčba vhodnými antibiotiky (např. beta-laktamová antibiotika) může vést k synergickému účinku.

Synergické účinky byly popsány s acylaminopeniciliny na *Pseudomonas aeruginosa*, s ampicilinem na *Enterococci* a s cefalosporiny na *Klebsiella pneumoniae*.

Potenciálně nefrotoxické a ototoxické léky

Kvůli zvýšenému riziku výskytu nežádoucích účinků je u pacientů, současně nebo následně léčených potenciálně nefrotoxickými nebo ototoxickými léky, jako jsou např. amfotericin B, kolistin, cyklosporin, cisplatina, vankomycin, kličková diuretika, jako jsou kyselina etakrynová a furosemid, nutný pečlivý monitoring.

V případě, že lék obsahuje cisplatinu, je nutné vzít v úvahu, že nefrotoxicita gentamicinu může být zvýšena dokonce ještě 3-4 týdny po podání těchto látek.

Methoxyfluranová anestezie

Aminoglykosidy mohou zvýšit nefrotoxický účinek methoxyfluranu. Je-li podáván současně, jsou možné extrémně závažné nefropatie. Anesteziolog má být před chirurgickým výkonem upozorněn na používání aminoglykosidů.

Myorelaxancia a ether

Aktivita aminoglykosidů ve smyslu neuromuskulární blokády je zvyšována etherem a myorelaxancií.

Je-li gentamicin podáván během nebo bezprostředně po chirurgickém výkonu, neuromuskulární blokáda může být zvýšena a prodloužena, jsou-li použity nedepolarizující myorelaxancia. Tyto interakce mohou způsobit neuromuskulární blokádu a respirační paralýzu. Kvůli zvýšenému riziku mají být takoví pacienti být obzvlášť pečlivě monitorováni.

Injekce kalcium-chloridu může neuromuskulární blokádu vyvolanou aminoglykosidy zvrátit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání gentamicinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu gentamicinu (viz bod 5.3). Gentamicin prostupuje placentou a existuje potenciální riziko poškození vnitřního ucha a ledvin plodu. Proto má být gentamicin používán během těhotenství pouze v případě vitální indikace.

Kojení

Gentamicin se vylučuje do lidského mateřského mléka v malém množství. Pro potenciální závažné nežádoucí účinky aminoglykosidů na kojení má být zváženo přerušení kojení anebo používání léčivého přípravku s ohledem na význam podávání léčiva pro matku.

Fertilita

V testech akutní toxicity na laboratorních zvířatech gentamicin neovlivnil fertilitu ani reprodukční funkce (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou známy.

4.8 Nežádoucí účinky

Za určitých okolností má gentamicin ototoxické a/nebo nefrotoxické účinky. Porucha funkce ledvin je často pozorováno u pacientů léčených gentamicinem a po vysazení léčby je obvykle reverzibilní. Ve většině případů je nefrotoxicita spojena s nepřiměřeně vysokými dávkami nebo prolongovanou léčbou, preexistujícími renálními abnormalitami nebo je spojena s podáváním jiných látek, o nichž je známo, že jsou nefrotoxické.

Nežádoucí účinky, které se mohou v průběhu terapie gentamicinem objevit, se podle frekvence výskytu třídí takto:

- velmi časté ($\geq 1/10$)
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

- vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- velmi vzácné ($< 1/10\,000$)
- není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé této skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny sestupně podle závažnosti, v souladu s terminologií MedDRA.

Frekvence nežádoucích účinků na jednotlivé orgánové systémy:

Infekce a infestace

Není známo: superinfekce (způsobená bakteriemi rezistentními na gentamicin), pseudomembranózní kolitida.

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné: Trombocytopenie, leukopenie, anémie, eozinofilie, granulocytopenie

Vzácné: Syndrom charakterizovaný hypokalemií, hypokalcemií a hypomagnesemií - při dlouhodobé terapii (déle než 4 týdny) vysokými dávkami gentamicinu.

Poruchy imunitního systému

Není známo: anafylaktické reakce (včetně anafylaktického šoku) a hypersenzitivita

Poruchy nervového systému

Není známo: poškození sluchového nervu (n. VIII), porucha vestibulárního ústrojí a porucha sluchu.

V případě ototoxických reakcí převažují vestibulární poruchy. Poruchy sluchu nejdříve postihují vysokofrekvenční rozmezí a jsou většinou ireverzibilní. Nejdůležitějším rizikovým faktorem je již existující renální insuficience. Riziko navíc roste s výší celkové a denní dávky.

Příznaky ototoxického působení jsou např. vertigo, tinitus, ztráta sluchu, nauzea, zvracení, nystagmus.

Velmi vzácné: polyneuropatie a periferní parestzie.

Jelikož má gentamicin vlastnosti neuromuskulárního blokátoru, zvláštní pozornost je vyžadována u pacientů s poruchou neuromuskulárního přenosu (např. myasthenia gravis, Parkinsonova choroba) stejně jako při souběžném podávání myorelaxancií.

Poruchy ucha a labyrintu

Není známo: ireverzibilní ztráta sluchu, hluchota.

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: Reverzibilní zvýšení jaterních enzymů (aminotransferázy, alkalická fosfatáza) a sérových koncentrací bilirubinu.

Poruchy ledvin a močových cest

Časté: Porucha funkce ledvin. Renální dysfunkce, jako je porucha rychlosti glomerulární filtrace, je pozorována u přibližně 10 % pacientů a je většinou reverzibilní. Nejdůležitějšími rizikovými faktory jsou vysoká celková dávka, dlouhodobá léčba a zvýšené sérové hladiny (vysoké nejvyšší hladiny). Dalšími rizikovými faktory jsou věk, hypovolemie a šok.

Mezi klinické známky poškození ledvin patří: proteinurie, cylindrurie, hematurie, oligurie a zvýšené hladiny kreatininu a urey v séru.

Velmi vzácné: akutní selhání ledvin, syndrom podobný Fanconiho syndromu (Fanconi-like syndrom) u pacientů dlouhodobě léčených vysokými dávkami.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Není známo: Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Není známo: bolest v místě aplikace.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosu a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Gentamicin má úzké terapeutické rozmezí. V případě akumulace (např. jako následek poruchy funkce ledvin) se může objevit porucha funkce ledvin a poškození vestibulokochleárního nervu.

Léčba při předávkování

Přerušit léčbu. Žádné specifické antidotum není. Gentamicin může být z krve odstraněn hemodialýzou (peritoneální dialýzou je odstranění pomalejší a není kontinuální).

Léčba neuromuskulární blokády

V případě neuromuskulární blokády (obvykle vyvolané interakcemi, viz bod 4.5) se doporučuje podání kalcium-chloridu a může být zapotřebí zavést řízené dýchání.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Aminoglykosidová antibiotika, jiné aminoglykosidy, gentamicin
ATC kód: J01GB03

Mechanismus účinku

Gentamicin je baktericidní antibiotikum, které se ireverzibilně váže na 30S-podjednotku ribozomů, a tím inhibuje proteinovou syntézu a růst bakterií.

Mechanismy rezistence

Rezistence bakterií na gentamicin je dána změnami ribozomů, neúčinností transferu gentamicinu do buňky a dekompozicí gentamicinu různými enzymy. Tento poslední mechanismus má pro rezistenci v klinické praxi největší význam. V průběhu léčby se rezistence na gentamicin vyvine velmi vzácně.

Hraniční hodnoty

Hraniční koncentrace MIC (minimální inhibiční koncentrace) EUCAST pro gentamicin (verze 3.1, 2013):

Patogen	Citlivý	Rezistentní
---------	---------	-------------

Enterobacteriaceae	$\leq 2 \text{ mg/l}$	$> 4 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas spp.</i>	$\leq 4 \text{ mg/l}$	$> 4 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter spp.</i>	$\leq 4 \text{ mg/l}$	$> 4 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus spp.</i>	$\leq 1 \text{ mg/l}$	$> 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus aureus</i>	$\leq 1 \text{ mg/l}$	$> 1 \text{ mg/l}$
Koaguláza-negativní stafylokoky	$\leq 1 \text{ mg/l}$	$> 1 \text{ mg/l}$
<i>Enterococcus spp.</i>	Poznámka ¹	Poznámka ¹
Hraniční koncentrace druhově nezávislé ²	$\leq 2 \text{ mg/l}$	$> 4 \text{ mg/l}$
<i>H. influenzae</i>	NP	NP
<i>M. catarrhalis</i>		

² Test vysoké aminoglykosidové rezistence. Enterokoky mají vlastní rezistenci na aminoglykosidy a proto je monoterapie aminoglykosidy neúčinná. Pravděpodobná je synergie mezi aminoglykosidy a peniciliny nebo glykopeptidy proti enterokokům bez získané vysoké rezistence. Z tohoto důvodu je veškeré testování určeno k rozlišení mezi vlastní a vysokou získanou rezistencí. Negativní test: Izoláty s gentamicinem s MIC $\leq 128 \text{ mg/l}$ nebo průměrem $\geq 8 \text{ mm}$. Izolát je divoký typ pro gentamicin a má nízkou vlastní rezistenci. To nemusí platit pro ostatní aminoglykosidy. Lze předpokládat synergii s peniciliny nebo glykopeptidy, pokud je izolát citlivý na penicilin nebo glykopeptidy. Pozitivní test: Izoláty s gentamicinem s MIC $> 128 \text{ mg/l}$ nebo průměrem $< 8 \text{ mm}$. Izolát má vysokou rezistenci na gentamicin a další aminoglykosidy kromě streptomycinu, který v případě potřeby musí být testován zvlášť. Není žádná synergie mezi peniciliny nebo glykopeptidy.

² Druhově nezávislé kritické koncentrace byly stanoveny na základě farmakokinetických a farmakodynamických údajů pro intravenózní dávkování gentamicinu 3-4,5 mg/kg/den. Při absenci farmakokinetických a farmakodynamických dat jsou kritické koncentrace určeny hlavně na základě farmakokinetických dat a dřívějších kritických koncentrací.

NP = možné cíle terapie gentamicinem, ale není dostatek průkazů na určení kritické koncentrace.

Antibakteriální spektrum

Přednostní rezistence vybraných mikrobiálních druhů může být variabilní jak v rozdílných oblastech, tak i v průběhu času, a zejména při léčbě těžkých infekcí je vhodné získat lokální informace o rezistenci. Podle potřeby je nutné vyžádat radu experta, jestliže převládající rezistence je taková, že účinnost léčiva je přinejmenším u některých typů infekcí sporná.

Gentamicin je účinný proti některým grampozitivním organismům (*Staphylococcus spp.*) a proti široké škále gramnegativních mikroorganismů:

Gramnegativní bakterie citlivé na gentamicin:

- většina enterobakterií: *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella*, *Proteus* (indolpozitivní i indolnegativní), *Salmonella*, *Shigella*, *Providencia*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Hafnia*, *Edwardsiella*,
- *Pseudomonas aeruginosa*,
- *Brucella*, *Moraxella*, *Pasteurella multocida*, *Francisella tularensis*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Aeromonas spp.*,
- *Campylobacter pylori*, *C. jejuni*.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximální koncentrace 0,5 až 2 hodiny po intramuskulárním podání 80 mg gentamicinu se pohybuje od 4 do 12 µg/ml. Podobné koncentrace jsou dosaženy také po intravenózní infuzi.

Distribuce

Distribuční objem gentamicinu přibližně odpovídá objemu extracelulární tekutiny. U novorozenců činí voda až 70-75 % tělesné hmotnosti, u dospělých je to 50-55 %. Podíl extracelulární tekutiny je vyšší (40 % tělesné hmotnosti v porovnání s 25 % u dospělých). Z toho důvodu je distribuční objem gentamicinu na kilogram tělesné hmotnosti ovlivněn a snižuje se s rostoucím věkem od 0,5 do 0,7 l/kg pro předčasně narozené novorozence, do 0,25 l/kg pro dospívající. Vyšší objem distribuce na kilogram tělesné hmotnosti znamená, že pro odpovídající maximální koncentraci je třeba podat vyšší dávku na kilogram tělesné hmotnosti.

Gentamicin se váže na plazmatické proteiny z cca 10 až 30 %. Hematoencefalickou bariérou proniká špatně, v likvoru nedosáhne zvýšených hladin ani při meningitidě.

Gentamicin prostupuje placentou, ve fetálním oběhu dosahuje zhruba 40 % koncentrace přítomné v mateřské krvi.

Eliminační poločas gentamicinu je 2,5 hodiny a při poruše renálních funkcí je prodloužen.

Biotransformace

Gentamicin se v organismu nemetabolizuje.

Eliminace

Gentamicin se vylučuje v nezměněné, mikrobiologicky aktivní formě přednostně ledvinami. U pacientů s normální funkcí ledvin je eliminační poločas přibližně 2 až 3 hodiny. U novorozenců je rychlost eliminace snížena z důvodu nevyvinutých renálních funkcí.

Eliminační poločas se u novorozenců v gestačním věku 26 až 34 týdnů pohybuje okolo 8 hodin v porovnání s přibližně 6,7 hodinami u novorozenců v gestačním věku 35 až 37 týdnů. Hodnoty clearance se pak rovněž zvyšují z přibližně 0,05 l/hod u novorozenců v gestačním věku 27 týdnů na 0,2 l/hod u novorozenců v gestačním věku 40 týdnů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Testy akutní toxicity prokázaly nízkou toxicitu gentamicinu u myší, potkanů, králíků, morčat a opic. Hodnoty LD₅₀ ležely mezi 20 mg/kg a 180 mg/kg po intravenózním podání a mezi 430 mg/kg a 780 mg/kg po podání intramuskulárním. Po opakovaném podávání dávek až 200 mg/kg denně potkanům, králíkům, psům a morčatům po dobu až 50 dní byly toxické změny zjištěny především v ledvinách a sluchovém ústrojí. Po opakované aplikaci se v místě podání objevily topické toxické účinky.

Gentamicin neovlivnil fertilitu ani reprodukční funkce. U laboratorních zvířat byly pozorovány embryotoxické účinky.

Gentamicin nemá mutagenní ani karcinogenní účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dinatrium-edetát
methylparaben (E218)
disiřičitan sodný (E223)

propylenglykol
propylparaben (E216)
hydroxid sodný (pro úpravu pH)
kyselina sírová (pro úpravu pH)
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Beta-laktamová antibiotika mohou *in vitro* a méně často *in vivo* inaktivovat gentamicin. Tato reakce je významná, zejména použije-li se spolu s gentamicinem penicilin, karbenicilin a tikarcilin, a objeví se hlavně *in vitro*; proto se gentamicin a beta-laktamová antibiotika nesmějí mísit ve stejné injekční stříkačce nebo infuzní lahvi.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvá skleněná ampulka označená zeleným identifikačním proužkem a červenou tečkou.

10 ampulek s 2 ml roztoku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Roztok je bezbarvý nebo téměř bezbarvý, je čirý a neobsahuje viditelné částice.

Před aplikací je třeba roztok k injekci/infuzi pečlivě prohlédnout, aby se zajistilo, že je čirý, neobsahuje sraženiny a nezměnil barvu. Jestliže je vzhled přípravku pozměněn, roztok k injekci/infuzi nepoužívejte.

Gentamicin se ke krátkodobé intravenózní infuzi ředí do 100 ml 0,9% roztokem chloridu sodného pro injekci (9 mg/ml) anebo 5% roztokem glukózy pro infuzi (50 mg/ml). Koncentrace gentamicinu v roztoku nesmí překročit 1 mg/ml.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lek Pharmaceuticals d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/ 278/91-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28.8.1991

Datum posledního prodloužení registrace: 12.6.2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 4. 2024