

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml infuzní roztok

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 mg/ml infuzní roztok

1 ml infuzního roztoku obsahuje gentamicin-sulfát (gentamicini sulfát) odpovídající 1 mg gentamicinu (gentamicinum).

1 lahvička s 80 ml obsahuje 80 mg gentamicinu.

Pomocné látky se známým účinkem: 283 mg (12 mmol) sodíku (v podobě chloridu) v lahvičce s 80 ml

3 mg/ml infuzní roztok

1 ml infuzního roztoku obsahuje gentamicin-sulfát (gentamicini sulfát) odpovídající 3 mg gentamicinu (gentamicinum).

1 lahvička s 80 ml obsahuje 240 mg gentamicinu.

1 lahvička se 120 ml obsahuje 360 mg gentamicinu.

Pomocné látky se známým účinkem: 283 mg (12 mmol) sodíku (v podobě chloridu) v lahvičce s 80 ml

425 mg (18 mmol) sodíku (v podobě chloridu) v lahvičce se 120 ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý vodný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

K léčbě těžkých infekcí vyvolaných bakteriemi citlivými na gentamicin, v případech, kdy méně toxická antibiotika nejsou účinná.

Přípravek Gentamicin B. Braun 1 mg/ml a Gentamicin B. Braun 3 mg/ml by měl být vhodný pro všechny indikace, kromě komplikovaných infekcí močového traktu, kdy by měl být použit pouze v kombinaci s vhodnými antibiotiky (přednostně spolu s beta-laktamovými antibiotiky nebo s antibiotiky účinnými proti anaerobním mikrobům).

Za těchto podmínek může být přípravek Gentamicin B. Braun 1 mg/ml a Gentamicin B. Braun 3 mg/ml použit v následujících případech:

- komplikované a opakující se infekce močového traktu
- nozokomiální infekce dolních cest dýchacích včetně těžké pneumonie
- intraabdominální infekce včetně peritonitidy
- infekce kůže a podkožních tkání včetně těžkých popálenin
- sepsikémie, včetně bakteriemie
- léčba bakteriální endokarditidy
- léčba infekcí souvisejících s chirurgickým výkonem

Je nutné se řídit stanovenými doporučeními pro správnou antibiotickou léčbu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování u pacientů s normální funkcí ledvin

Dospělí a dospívající

Léčba bakteriálních infekcí

Doporučená denní dávka u dospělých a dospívajících s normální renální funkcí je 3 – 6 mg/kg tělesné hmotnosti na den v jedné (upřednostňováno) nebo maximálně ve dvou jednorázových dávkách.

Maximální denní dávka 6 mg/kg může být nezbytná při léčbě těžkých infekcí a v případě podezření na relativně nízkou citlivost patogenu.

Gentamicin má dlouhodobý postantibiotický účinek (viz bod 5.1). Nedávné *in vitro* a *in vivo* studie ukazují, že absorpce aminoglykosidů do kůry ledvin je limitována, a tak při vyšších hladinách gentamicinu v séru (po podávání jednou denně) je do ledvin ukládáno méně aminoglykosidů než při běžně užívaném opakovaném podávání.

V případě kombinované terapie (např. s beta-laktamovými antibiotiky v normálním dávkování) je rovněž možné podat celkovou denní dávku najednou, jednou denně.

Podávání jednou denně se nedoporučuje kvůli vyžadované úpravě dávkování u pacientů s oslabenou imunitou (např. neutropenií), těžkým renálním selháním, ascitem, bakteriální endokarditidou, pacientům s rozsáhlými popáleninami (na více než 20 % povrchu těla) a v těhotenství.

Trvání léčby by mělo být omezeno na 7-10 dnů. Delší trvání léčby může být zapotřebí u těžkých a komplikovaných infekcí.

Pediatrická populace

Denní dávka u novorozenců je 4 – 7 mg/kg tělesné hmotnosti na den. Vzhledem k delšímu poločasu je novorozencům potřebná denní dávka podávána v jedné jednorázové dávce.

Denní dávka u dětí starších 1 měsíce je 4,5 – 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti na den v jedné (upřednostňováno) nebo maximálně dvou jednorázových dávkách.

Doporučená denní dávka u starších dětí s normální funkcí ledvin je 3 – 6 mg/kg tělesné hmotnosti na den v jedné (upřednostňováno) nebo maximálně dvou dávkách.

Jedna 80 ml lahvička přípravku Gentamicin B. Braun 1 mg/ml infuzní roztok (Gentamicin B. Braun 3 mg/ml infuzní roztok) obsahuje 80 mg gentamicinu (240 mg gentamicinu). Aby se předešlo předávkování, obzvláště u dětí, nemá být přípravek Gentamicin 1 mg/ml infuzní roztok (Gentamicin B. Braun 3 mg/ml infuzní roztok) podáván dětem, které vyžadují méně než 80 mg gentamicinu (240 mg gentamicinu) v jedné dávce.

Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin je nutno snížit doporučenou denní dávku a přizpůsobit ji stavu funkce ledvin.

Pacienti s poruchou funkce ledvin by měli být monitorováni, aby bylo možno upravit terapeutické plazmatické koncentrace, buď snížením dávky, nebo prodloužením dávkovacího intervalu (viz bod 4.4).

Snížení dávky a prodloužení intervalu jsou obdobně vhodná řešení. Nicméně, je nutné mít na paměti, že dávky stanovené níže popsaným způsobem jsou pouze přibližné a že tyto stejné dávky mohou u různých pacientů vyústit v rozdílné koncentrace v organizmu. Proto je pro daného pacienta třeba stanovit sérové

hladiny gentamicinu, podle kterých je následně možné upravit dávkování.

1) Prodloužení dávkovacího intervalu při normální dávce:

Jelikož clearance gentamicinu je přímo úměrná clearance kreatininu, může být přibližně použita následující rovnice:

Normální dávkovací interval $\times$ (normální clearance kreatininu/pacientova clearance kreatininu) = z toho plynoucí dávkovací interval.

Na základě normální clearance kreatininu 100 ml/min, u pacienta s clearance kreatininu **30 ml/min**, by dávkovací interval konstantní dávky měl být upraven v tomto případě na **26 hod** ($8 \times 100/30[h]$).

Prodloužení dávkovacího intervalu u normální dávky (80 mg):

Urea v krvi (mmol/l)	Clearance kreatininu (ml/min)	Dávka a dávkovací interval
< 6,7	> 72	80 mg* každých 8 hodin
6,7 – 16,7	30 – 72	80 mg* každých 12 hodin
16,7 – 33,3	12 – 30	80 mg* každých 24 hodin
> 33,3	6 – 12	80 mg* každých 48 hodin

*U pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg má být dávka snížena na 60 mg.

2) Redukce dávky při normálním dávkovacím intervalu:

Po obvyklé počáteční dávce slouží k hrubému odhadu redukce dávky podávané pak v 8hodinových intervalech, podíl mezi normální doporučenou dávkou a hodnotou kreatininu v séru.

Pacientovi s tělesnou hmotností 60 kg a hladinou kreatininu v séru 2,0 mg/100 ml může být po počáteční dávce 60 mg podáváno 30 mg každých 8 hodin (1 mg/kg; 60:2).

Případně po podání obvyklé počáteční dávky mohou být následné dávky v 8hodinových intervalech vypočteny podle vzorce:

Normální dávka $\times$ clearance kreatininu u pacienta/normální clearance kreatininu (100 ml/min) = následná dávka.

Snížené dávky při normálním dávkovacím intervalu (po 8 hodinách)

Kreatinin v séru (mg/100 ml)	Přibližná rychlost clearance kreatininu (ml/min)	Procento normální dávky
≤ 1,0	> 100	100
1,1 – 1,3	70 – 100	80
1,4 – 1,6	55 – 70	65
1,7 – 1,9	45 – 55	55
2,0 – 2,2	40 – 45	50
2,3 – 2,5	35 – 40	40
2,6 – 3,0	30 – 35	35
3,1 – 3,5	25 – 30	30
3,6 – 4,0	20 – 25	25
4,1 – 5,1	15 – 20	20
5,2 – 6,6	10 – 15	15
6,7 – 8,0	< 10	10

Jako kritérium by měla být preferována clearance kreatininu zvláště u starších pacientů a u pacientů s kolísavou koncentrací kreatininu v séru, což bývá pozorováno při těžkých infekcích (např. při sepsi).

Je nutné zdůraznit, že renální funkce se mohou v průběhu léčby gentamicinem změnit.

Dávkování u pacientů s hemodialýzou

Gentamicin je dialyzovatelný. V případě 4-5hodinové hemodialýzy lze očekávat snížení koncentrace o 50 - 60 % a 8 - 12 hodinové hemodialýzy snížení o 70 - 80 %. Dávkování musí být individuálně upraveno po každé dialýze podle sérové koncentrace gentamicinu v daném čase.

Normálně doporučená dávka po dialýze je 1 – 1,7 mg/kg tělesné hmotnosti.

Starší pacienti mohou vyžadovat nižší udržovací dávky než mladší dospělí, kvůli zhoršení renálních funkcí.

Pro obézní pacienty by měla počáteční dávka být stanovena na základě ideální tělesné hmotnosti plus 40% nadměrné hmotnosti.

Pacienti s poruchou funkce jater nevyžadují úpravu dávkování.

Doporučení pro sledování:

Je doporučeno pravidelně sledovat koncentrace gentamicinu v séru, obzvláště u starších pacientů, novorozenců a u pacientů s poruchou funkce ledvin. Vzorky krve jsou odebrány před zahájením dalšího dávkovacího intervalu (nejnižší hladina). Nejnižší hladina nemá přesáhnout 2 µg/ml při dávkování gentamicinu dvakrát denně a 1 µg/ml při dávkování jedenkrát denně. Další údaje viz bod 4.4.

Způsob podání

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml infuzní roztok a Gentamicin B. Braun 3 mg/ml infuzní roztok je podáván intravenózní infuzí po dobu 30 – 60 minut. Gentamicin B. Braun 1 mg/ml a Gentamicin B. Braun 3 mg/ml infuzní roztok není vhodný pro intramuskulární nebo pomalou intravenózní injekci.

Pouze pro intravenózní podání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné aminoglykosidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Myastenia gravis.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů s pokročilou poruchou funkce ledvin nebo s preexistující hluchotou nitroušního původu, by gentamicin měl být použit pouze tehdy, je-li jeho použití shledáno lékařem za nezbytné. U pacientů s poruchou funkce ledvin by měla být buď snížena dávka, nebo prodloužen dávkovací interval (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Asi u 10% pacientů léčených gentamicinem je pozorována porucha funkce ledvin, jako je restrikce glomerulární filtrace, které je obvykle reverzibilní. Nejdůležitějšími rizikovými faktory jsou vysoká celková dávka, dlouhodobá léčba, zvýšené sérové hladiny (vysoké nejnižší hladiny); dalšími potenciálními rizikovými faktory jsou věk, hypovolemie a šok. Mezi klinické známky poruchy funkce ledvin patří: proteinurie, cylindrurie, hematurie, oligurie a zvýšené hladiny kreatininu a urey v séru. V ojedinělých případech se může objevit akutní selhání ledvin. (Viz také bod 4.8.)

Neuromuskulární poruchy

Jelikož má gentamicin vlastnosti neuromuskulárního blokátoru, zvláštní pozornost má být věnována pacientům s existujícími neuromuskulárními poruchami (např. Parkinsonovou chorobou). Je nutné velmi pečlivě sledování. (Viz také bod 4.8)

Při podávání aminoglykosidů pacientům, kteří během anestezie dostali svalová relaxancia kurarového typu, byla hlášena nervosvalová blokáda a respirační paralýza. Tito pacienti rovněž mají být velmi pečlivě sledováni. (Viz také bod 4.8.)

Účinek na vestibulokochleární nerv

Může dojít k poškození vestibulokochleárního nervu (n.VIII) s následným ovlivněním jak rovnováhy, tak sluchu. Vestibulární poškození je nejčastější ototoxickou reakcí. Ztráta sluchu se manifestuje zpočátku snížením ostrosti vysokých tónů a obvykle je ireverzibilní. Důležitými rizikovými faktory jsou již existující porucha funkce ledvin a poškození osmého hlavového nervu v anamnéze.

Riziko se navíc zvyšuje proporcionálně s úrovní celkové a denní dávky nebo ve spojení s potenciálně

ototoxickými látkami. Příznaky ototoxického účinku jsou: točení hlavy, zvonění/hučení v uších (tinnitus), závratě a méně často ztráta sluchu.

Gentamicin může působit na vestibulární mechanismus, překračují-li nejnižší hladiny 2 µg/ml. Jestliže jsou včas zachyceny a dávkování je upraveno, jedná se obvykle o reverzibilní proces. (Viz také bod 4.8)

Ototoxicita

U pacientů s mutacemi mitochondriální DNA (zejména se substitucí nukleotidu 1555 A na G v genu 12S rRNA) existuje zvýšeného rizika 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.

Průjem a pseudomembranózní kolitida související s antibiotiky

Při podávání kombinace gentamicinu a jiných antibiotik byl pozorován výskyt průjmu a pseudomembranózní kolitidy. O těchto diagnózách je nutno uvažovat u každého pacienta, u něhož dojde během léčby nebo krátce po jejím skončení k průjmu. Jestliže se v průběhu léčby u pacienta vyskytne těžký a/nebo krvavý průjem, je třeba podávání gentamicinu přerušit a zahájit vhodnou léčbu. Nemají se podávat léky snižující peristaltiku (viz bod 4.8).

Těhotenství a kojení

V těhotenství a během kojení má být gentamicin používán pouze po pečlivém zvážení rizik a přínosů léčby (viz bod 4.6).

Podávání gentamicinu starším pacientům v jedné denní dávce:

S podáváním gentamicinu v jediné denní dávce starším pacientům jsou jen omezené zkušenosti. Podávání gentamicinu v jedné dávce nemusí být vhodné, a proto by tyto pacienti měli být pečlivě sledováni.

Sledování

Aby se předešlo rozvoji nežádoucích účinků, doporučuje se kontinuální sledování (před, během a po léčbě) renálních funkcí (kreatinin v séru, clearance kreatininu), kontrola vestibulární a kochleární funkce jakož i jaterních a laboratorních parametrů.

Superinfekce

Léčba gentamicinem může vést k nadměrnému růstu mikroorganismů rezistentních na léky. Pokud taková situace nastane, je třeba zahájit vhodnou léčbu.

Zkřížená hypersenzitivita/rezistence

Vůči aminoglykosidům může vzniknout zkřížená rezistence nebo hypersenzitivita.

Nefrotoxicita a ototoxicita

Aby bylo sníženo riziko nefrotoxicity a ototoxicity, měla by být zvážena následující doporučení:

- Obzvláště nutné je pravidelné vyhodnocování sluchových, vestibulárních a renálních funkcí u pacientů s dalšími rizikovými faktory. Bylo zaznamenáno, že porucha funkce jater nebo sluchové postižení, bakteriemie a horečka zvyšují riziko ototoxicity. Snížení objemu tekutin, hypotenze a onemocnění jater je považováno za další rizikový faktor nefrotoxicity.
- Sledování renálních funkcí před, v průběhu a po ukončení léčby.
- Striktně dávkovat podle clearance kreatininu (nebo sérové koncentrace kreatininu). U pacientů s poruchou funkce ledvin, musí být dávkování upraveno podle výkonnosti ledvin (viz bod 4.2).
- U pacientů s poruchou renální funkce, kteří dostávají další gentamicin lokálně (inhalační, intratracheálně, 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 µg/ml (práh toxicity pro kochleovestibulární systém) při obvyklém podávání denní dávky vícekrát denně nebo při minimálních hladinách převyšujících 2 µg/ml (viz bod 4.2).

- U pacientů s preexistujícím postižením vnitřního ucha (poruchy sluchu nebo poruchy rovnováhy) nebo při dlouhotrvající léčbě, je vyžadováno doplňující sledování rovnovážných a sluchových funkcí.
- Vyvarovat se protrahované léčby. Je-li to možné, měla by být délka léčby omezena na 7-10 dnů (viz bod 4.2).
- Vyvarovat se léčby aminoglykosidy bezprostředně po předchozí léčbě aminoglykosidy; je-li to možné měl by 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 (viz bod 4.5).
- Zajistit patřičnou hydrataci a produkci moče.

Pomocné látky

Pouze Gentamicin B. Braun 1 mg/ml infuzní roztok:

Tento léčivý přípravek obsahuje 283 mg sodíku v jedné lahvičce infuzního roztoku, což odpovídá 14,2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Pouze Gentamicin B. Braun 3 mg/ml infuzní roztok:

Tento léčivý přípravek obsahuje 283 mg/425 mg sodíku v jedné lahvičce s 80 ml/120 ml infuzního roztoku, což odpovídá 14,2 %/21,3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Myorelaxancia a ether

Aktivita aminoglykosidů ve smyslu neuromuskulární blokady 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 by takoví pacienti měli být obzvláště pečlivě monitorováni.

Injekce kalcium-chloridu může neuromuskulární blokádu vyvolanou aminoglykosidy zvrátit.

Methoxyfluranová anestezie

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

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, streptomycin, viomycin, aminoglykosidy, některé cefalosporiny a diuretika, jako jsou etakrynová kyselina a furosemid, nutný pečlivý monitoring. V případě, že léčivý přípravek obsahuje cisplatinu, je nutné vzít v úvahu, že nefrotoxicita gentamicinu může být zvýšena dokonce ještě 3-4 týdny po podání těchto látek.

Ostatní antibiotika

Snížení poločasů gentamicinu v séru bylo zaznamenáno u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, kteří současně s gentamicinem dostávali karbenicilin.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

O užití gentamicinu u těhotných žen nejsou žádné dostatečné údaje. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Gentamicin prostupuje placentou. Kvůli potenciálnímu riziku poškození vnitřního ucha a ledvin plodu, by gentamicin během těhotenství neměl být používán, pouze v případech život ohrožujících stavů a když není k dispozici žádná jiná volba léčby.

V případě expozice gentamicinem v průběhu těhotenství je doporučen u novorozence monitoring sluchu a renálních funkcí.

Kojení

Gentamicin je vylučován do mateřského mléka a v nízkých koncentracích byl detekován v séru kojených dětí. Je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit/zříci se léčby gentamicinem.

U kojených dětí se mohou objevit průjem a plísňová onemocnění sliznic, proto by kojení mělo být přerušeno. Rovněž by měla být na paměti možnost senzibilizace.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. V případě podávání pacientům, kteří nejsou hospitalizováni, je doporučena zvýšená opatrnost při řízení a obsluze strojů z hlediska možných nežádoucích účinků, jako jsou točení hlavy a závrať.

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, pre-existujícími renálními abnormalitami nebo je spojena s podáváním jiných látek, o nichž je známo, že jsou nefrotoxické.

Nežádoucí účinky, které jsou přinejmenším shledány jako možné ve vztahu k léčbě, jsou uvedeny níže, tříděné podle systémů a četnosti. Četnost je definována 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 (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace					superinfekce (způsobená gentamicin-rezistentními bakteriemi), pseudomembranózní kolitida
Poruchy krve a lymfatického systému		dyskrazie		trombocytopenie, retikulocytopenie, leukopenie, eozinofilie, granulocytopenie, anémie	
Poruchy imunitního systému					anafylaktická reakce (včetně anafylaktického šoku) a hypersenzitivita

Poruchy metabolismu a výživy			hypokalemie, hypokalcemie, hypomagnesemie, pseudo-Bartterův syndrom u pacientů léčených dlouhodobě	hypofosfatemie	
			(déle než 4 týdny) vysokými dávkami, nechutenství, úbytek tělesné hmotnosti		
Psychiatrické poruchy				zmatenost, halucinace, depresivní nálada	
Poruchy nervového systému			polyneuropatie, periferní parestzie	encefalopatie, konvulze, neuromuskulární blokáda, závrať, poruchy rovnováhy, bolesti hlavy (viz také bod 4.4)	
Poruchy oka				Vizuální poruchy	
Poruchy ucha a labyrintu				vestibulární poškození, ztráta sluchu, Menierova choroba, tinnitus, vertigo (viz také bod 4.4)	ireverzibilní ztráta sluchu, hluchota
Cévní poruchy				hypotenze, hypertenze	
Gastrointestinální poruchy			zvracení, nauzea, zvýšená salivace, stomatitida		
Poruchy jater a žlučových cest			zvýšení hladin aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT), alkalické fosfatázy (ALP) reverzibilní zvýšení sérového bilirubinu (vše reverzibilní)		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		alergický kožní exantém	zarudnutí kůže	erythema multiforme ¹ , alopecie	Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			svalová bolest (myalgie)	amyostazie	
Poruchy ledvin a močových cest	porucha funkce ledvin		zvýšené hladiny dusíku v moči (reverzibilní)	akutní selhání ledvin, hyperfosfaturie, aminoacidurie, příznaky podobné Fanconiho syndromu u pacientů léčených dlouhodobě vysokými dávkami, viz také bod 4.4.	

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			zvýšení tělesné teploty	bolest v místě aplikace	
--	--	--	-------------------------	-------------------------	--

¹ Mohou se objevit jako hypersenzitivní reakce

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

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

Léčba při předávkování

Prerušit 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: jiné aminoglykosidy,

ATC kód: J01GB03

Gentamicin je aminoglykosidové antibiotikum získávané z *Micromonospora purpurea*. Představuje směs strukturálně velmi podobného homologního gentamicinu C1, C1a a C2. Homolog gentamicinu C2 je klasifikován jako složka s nejvyšší toxicitou. Antibakteriální aktivita gentamicin-sulfátu je determinována jak na bázi jednotek, tak na bázi objemu (hmotnosti).

Používají se následující poměry:

1 mg je ekvivalentní 628 I.U. nebo 1 I.U. je ekvivalentem 0,00159 mg gentamicin-sulfátu.

WHO přesně stanovila mezinárodní standard substance a to 614 I.U./mg gentamicin-sulfátu.

Mechanismus účinku:

Gentamicin má baktericidní účinek jak na proliferaci, tak na klidovou fázi bakterie. Vytváří vazbu s bílkovinami 30S subjednotek bakteriálních ribozomů, které způsobí „nesprávné čtení“ mRNA.

Vztah FK/FD (farmakokinetiky/farmakodynamiky)

Antibakteriální účinek aminoglykosidů je závislý na koncentraci.

Gentamicin a jiné aminoglykosidy vykazují ve většině infekcí *in vitro* i *in vivo* experimentálních modelů jasný postantibiotický účinek. Jestliže je zajištěno podávání dostatečně vysokých dávek, jsou pak tyto léky účinné proti infekcím vyvolaným mnohými citlivými mikroorganismy, dokonce i když koncentrace v plazmě a tkáních zůstává část doby dávkovacího intervalu pod MIC. Postantibiotický účinek dovoluje prodloužit dávkovací interval bez ztráty účinnosti proti většině gram-negativních bakterií.

Mechanismus rezistence

Rezistence může být následkem selhání pronikání, nízké afinity bakteriálních ribozomů nebo inaktivace gentamicinu mikrobiálními enzymy. Naléhavé případy rezistence v průběhu léčby jsou neobvyklé.

Kritické hodnoty

Podle EUCAST platí pro gentamicin následující limity hodnot:

Patogen	Senzitivní	Rezistentní
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Nevztahující se k druhu*	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

Prevalence získané rezistence může být geograficky a časově různá pro vybrané druhy a lokální informace o rezistenci je žádoucí, hlavně při léčbě těžkých infekcí. V případě potřeby by mělo být zjištěno stanovisko experta, pokud lokální prevalence rezistence je taková, že přínos je přinejmenším u některých typů infekce sporný. Zvláště za takových okolností by měly být odebrány vzorky ke kultivaci mikroorganismů a zjištění míry jejich citlivosti na gentamicin.

<i>Druhy obvykle citlivé (dle EUCAST)</i>
Aerobní gram-pozitivní mikroorganismy
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)
Aerobní gram-negativní mikroorganismy
<i>Campylobacter coli</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>

<i>Kmeny, u nichž může nastat problém se získanou rezistencí</i>
Aerobní gram-pozitivní mikroorganismy
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
Aerobní gram-negativní mikroorganismy
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

<i>Přirozeně rezistentní mikroorganismy</i>
Aerobní gram-pozitivní mikroorganismy
<i>Enterococcus faecalis</i>

<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Streptococcus</i> spp.
Aerobní gram-negativní mikroorganismy
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobní mikroorganismy
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Clostridium difficile</i>
Jiné
Atypické patogeny
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamidophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

Zkratky:

MSSA = Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*,

MRSA = Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Infekce vyvolané streptokoky a enterokoky:

Aminoglykosidy jsou vhodné druhy antibiotik pro kombinaci s jinými proti gram-pozitivním kokům. V některých indikacích (septikemie, endokarditida) byl popsán synergický účinek s beta-laktamovými antibiotiky. Tato synergie mizí, když streptokoky nebo enterokoky vykazují vysoký stupeň získané rezistence na gentamicin.

Jiné poznámky:

Synergické účinky byly popsány s acylaminopeniciliny (např. piperacilin) na *Pseudomonas aeruginosa* a s cefalosporiny na *Klebsiella pneumoniae*.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Jako všechna aminoglykosidová antibiotika není po perorálním podání ve zdravé střevní sliznici gentamicin téměř vůbec absorbován. Proto je terapeutická cesta podání parenterální.

Nejvyšší maxima a nejnižší hladiny jsou nalezeny tehdy, když je celková denní dávka podaná jako jediná dávka v infuzi. Je-li gentamicin podáván v krátké, 30minutové intravenózní infuzi v dávce 4 mg/kg/den ve třech rozdělených dávkách, maximální a minimální koncentrace gentamicinu naměřené u dospělých pacientů byly 4,7 µg/ml resp. 1,0 µg/ml. Při stejné denní dávce podávané jednou denně naměřené maximální a minimální koncentrace byly 9,5 µg/ml a 0,4 µg/ml.

Terapeutické sérové koncentrace obecně leží mezi 2 a 8 µg/ml. Terapeutické maximum sérových koncentrací je v rozmezí 5 -10 µg/ml pro opakovanou denní dávku a 20 – 30 µg/ml pro denní dávku podávanou 1 x denně. Maximální sérové koncentrace 10 – 12 µg/ml by neměly být při konvenčním podávání v podobě několika dávek denně překročeny. Při konvenčním podávání v několika dávkách za den by měla sérová koncentrace před podáním další dávky klesnout pod 2 µg/ml.

Distribuce

Distribuční objem gentamicinu je zhruba ekvivalentní objemu extracelulární tekutiny. Na rozdíl od 50 až 55% u dospělých, tvoří u novorozenců voda 70 až 75% tělesné hmotnosti. Kompartiment extracelulární tekutiny je větší (40% tělesné hmotnosti v porovnání s 25% tělesné hmotnosti u dospělých). Distribuční objem gentamicinu na kg tělesné hmotnosti je tímto ovlivněn a klesá s přibývajícím věkem z 0,5 až 0,7 l/kg u

nedonošených novorozenců na 0,25 l/kg u dospívajících jedinců. Větší distribuční objem na kg tělesné hmotnosti znamená, že pro dosažení odpovídající nejvyšší koncentrace v krvi je třeba podat vyšší dávku na kg tělesné hmotnosti.

Distribuce gentamicinu do jednotlivých orgánů vede k rozdílné koncentraci v tkáních; nejvyšší koncentrace se objevuje v renální tkáni. Menší koncentrace jsou nalezeny v játrech a žlučníku, plicích a slezině.

Gentamicin proniká placentou; koncentrace u plodu mohou dosahovat 30% mateřské plazmatické koncentrace. Gentamicin je v malých množstvích vylučován do mateřského mléka (je zde nalezena rovněž třetinová koncentrace oproti mateřské plazmě).

Po opakovaných injekcích gentamicinu je přibližně 50% koncentrace dosažené v plazmě naměřeno v synoviální, pleurální, perikardiální a peritoneální tekutině. Průnik gentamicinu do cerebrospinálního moku je při nezápětlivých mozkových plenách velmi slabý. Při zánětu mozkových plen dosáhnou koncentrace až 30% koncentrací naměřených v plazmě.

Vazba na proteiny: méně než 10%.

Biotransformace

Gentamicin není v organizmu metabolizován, ale je vylučován v nezměněné, mikrobiologicky aktivní formě.

Eliminace

Gentamicin je vylučován nezměněný v mikrobiologicky aktivní formě zejména močí prostřednictvím glomerulární filtrace. Převládající eliminační poločas u pacientů s normální funkcí ledvin je kolem 2-3 hodin.

Starší pacienti eliminují gentamicin pomaleji než mladší dospělí.

Děti mají kratší eliminační poločas a ve srovnání s dospělými vyšší rychlost clearance.

U novorozenců do 3 týdnů věku je v důsledku nezralosti funkce ledvin sérový poločas prodloužen asi o 1/3 a rychlost eliminace snížena. 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.

Akumulace gentamicinu se objeví v tubulárních buňkách kůry ledvin. Terminální poločas 100 – 150 hodin je důsledkem uvolňování gentamicinu z těchto hlubokých částí.

Eliminace se odehrává nezávisle na dávce. Ledvinami je vyloučeno hodně přes 90% substance. Pouze okolo 2% dávky je při normální funkci ledvin vyloučeno extrarenálně.

Celková clearance je přibližně $0,73 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$.

U pacientů s poškozením renální funkce je eliminační poločas prodloužen v závislosti na stupni renálního poškození. Lpění na standardních léčebných programech vede k akumulaci léku.

Gentamicin je odstranitelný hemodialýzou.

Během extrakorporální hemodialýzy, v závislosti na délce jejího trvání, je ze séra odstraněno 50-80 % gentamicinu. Peritoneální dialýza je také možná; zde je eliminační poločas mezi 12,5 a 28,5 hodinami a během 48 až 72 hodin je odstraněno 25% dávky (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Chronická toxicita

Ve studiích chronické toxicity (i.m. podání) provedené na různých zvířecích druzích, byly při vysokých dávkách pozorovány nefrotoxické a ototoxické účinky.

Mutagenní a karcinogenní potenciál

Gentamicin nebyl mutagenní v testech *in vitro* ani *in vivo*. Nebyly provedeny žádné dlouhodobé studie hodnocení karcinogenního potenciálu gentamicinu na zvířatech.

Reprodukční toxicita

Existuje potenciální riziko poškození vnitřního ucha a ledvin u plodu, stejně jako to bylo pozorováno u třídy aminoglykosidových antibiotik. U plodů potkanů a morčat byly po podávání gentamicinu samicím dokumentovány renální abnormality.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml infuzní roztok
Chlorid sodný.
Voda pro injekci.

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml infuzní roztok
Dinatrium-edetát.
Chlorid sodný.
Voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky. V žádném případě nesmí být aminoglykosidy míseny v infuzním roztoku s beta-laktamovými antibiotiky (např. peniciliny, cefalosporiny), erythromycinem nebo lipifysanem, jelikož tyto je mohou chemicko-fyzikálně inaktivovat. To také platí pro kombinaci gentamicinu s diazepamem, furosemidem, flekainid-acetátem nebo sodnou solí heparinu.

Následující léčivé látky nebo roztoky k rekonstituci/ředění nesmí být podány současně:

Gentamicin není kompatibilní s amfotericinem B, sodnou solí cefalotinu, sodnou solí nitrofurantoinu, sodnou solí sulfadiazinu a tetracykliny.

Přidání gentamicinu do roztoků obsahujících bikarbonát může vést k uvolnění oxidu uhličitého.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřený
3 roky

Po prvním otevření

Z mikrobiologického hlediska musí být přípravek použit okamžitě.

Není-li použit okamžitě, je doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím plně v zodpovědnosti podávajícího a normálně by neměla přesáhnout 24 hodin při teplotě 2-8°C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvičky (low-density polyetylen) obsahující 80 ml (1 mg/ml), 80 ml (3 mg/ml) a 120 ml (3 mg/ml).

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml:
10 x 80 ml
20 x 80 ml

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml:

10 x 80 ml
20 x 80 ml
10 x 120 ml
20 x 120 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Gentamicin B. Braun 1mg/ml infuzní roztok a Gentamicin B. Braunu 3mg/ml infuzní roztok jsou roztoky určené k přímému použití a neměly by být před podáním ředěny.

Roztoky musí být podávány sterilními prostředky za aseptických podmínek. Prostředky musí být zajištěny tak, aby zabránily vniknutí vzduchu do systému.

Pouze pro jednorázové použití. Částečně spotřebovaná balení znovu nepřipojujte.

Nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

Před podáním musí být roztok vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částice a nedošlo ke změně barvy. Použit smí být pouze čirý roztok bez viditelných částic.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen,
Německo

Poštovní adresa:

B. Braun Melsungen AG
34209 Melsungen,
Německo

Tel.: +49-5661-71-0

Fax: +49-5661-71-4567

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml infuzní roztok: 15/549/08-C

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml infuzní roztok: 15/550/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: **29. 10. 2008**

Datum posledního prodloužení registrace: **28. 3. 2013**

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 5. 2024