

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 disiřičitanu 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 poločasů 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.
- Současné podávání s cidofoviem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Opatření

U pacientů s pokročilou poruchou funkce ledvin nebo s preexistující hluchotou nitroušního původu má být gentamicin použit pouze, pokud potenciální přínos jasně převažuje nad rizikem.

Pacienti, kteří jsou léčeni aminoglykosidy, mají být pod pečlivým klinickým sledováním kvůli potenciální toxicitě spojené s jejich používáním. Dospělí nebo děti se závažnými infekcemi, kteří jsou léčeni gentamicinem déle než 7 až 10 dní nebo kteří jsou léčeni vyšší dávkou, než je doporučena, s ohledem na jejich věk, tělesnou hmotnost nebo renální funkci, mají během léčby pravidelně podstupovat vyšetření funkce ledvin a sérových hladin elektrolytů.

Pokud je to možné, léčba gentamicinem má být omezena na 10–14 dní.

Léčbě gentamicinem bezprostředně po předchozí léčbě jinými aminoglykosidy je třeba se vyhnout.

Pokud je to možné, mezi jednotlivými léčbami má být interval 7–14 dní.

Aby se předešlo nežádoucím účinkům, doporučuje se průběžné monitorování (před léčbou, během ní a po ní) funkce ledvin (sérová hladina kreatininu, clearance kreatininu), vestibulárních a kochleárních funkcí, stejně tak i jaterních a laboratorních parametrů.

Dávkování musí být stanoveno v souladu s clearance kreatininu (viz bod 4.2).

Sérové koncentrace gentamicinu mají být pokud možno monitorovány, aby se zajistily dostatečné hladiny a zabránilo se potenciálním toxickým koncentracím. Při monitorování vrcholových koncentrací gentamicinu má být dávka upravena tak, aby se zabránilo déletrvajícím koncentracím nad 10–12 mg/l. Při monitorování minimální koncentrace musí být dávka upravena tak, aby se zabránilo koncentraci nad 2 mg/l. Při podávání jednou denně má být minimální koncentrace nižší než 1 mg/l. Musí být zajištěna dostatečná hydratace a tvorba moči.

Účinek na vestibulokochleární nerv/ototoxicita

Je možné poškození vestibulokochleárního nervu (*n. VIII*), které může potenciálně postihnout jak vestibulární systém, tak i sluchové orgány. Vestibulární poruchy jsou v popředí, pokud jde o ototoxické reakce. Poruchy sluchu postihují nejprve vysokofrekvenční pásmo a jsou většinou ireverzibilní. Nejvýznamnějším rizikovým faktorem je již existující renální selhání; riziko se navíc zvyšuje s vyšší celkovou a denní dávkou. Mezi příznaky ototoxických účinků patří závrať, tinitus, porucha sluchu, ireverzibilní ztráta sluchu a ireverzibilní hluchota (viz bod 4.8).

U pacientů s mutacemi mitochondriální DNA (zejména 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.

Poruchy funkce ledvin

Poruchy renálních funkcí, jako je snížení rychlosti glomerulární filtrace, jsou pozorovány u přibližně 10 % pacientů léčených gentamicinem a jsou obvykle reverzibilní. Nejvýznamnějšími rizikovými faktory jsou vysoká celková dávka, dlouhé trvání léčby, zvýšené sérové hladiny (vysoké minimální hladiny); dále věk, hypovolemie a šok představují další rizika.

Klinické příznaky poškození ledvin zahrnují: proteinurii, cylindrurii, hematurii, oligurii, zvýšené koncentrace kreatininu a močoviny v séru (viz bod 4.8).

U pacientů léčených gentamicinem byl hlášen syndrom podobný Fanconiho syndromu s aminoacidurií a metabolickou acidózou.

Neuromuskulární poruchy

Možnost neuromuskulární blokády je třeba vzít v úvahu, pokud je gentamicin používán u pacientů, kteří dostávali neuromuskulární blokátory, jako jsou suxamethonium, tubokurarin a dekamethonium, anestetika nebo masivní transfuzi citrátem antikoagulované krve (viz bod 4.5). Pokud dojde k neuromuskulární blokádě, pak může vápenatá sůl působit proti blokádě.

Aminoglykosidy je třeba používat s opatrností u pacientů s neuromuskulárními poruchami, jako jsou myasthenia gravis, parkinsonismus nebo botulismus, protože tyto látky mohou teoreticky zhoršit svalovou slabost v důsledku svých účinků na neuromuskulární spojení podobných účinku kurare.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin je nutná úprava dávkování (viz bod 4.2).

U pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří souběžně dostávají lokálně podávaný gentamicin (inhalace, intratracheální instilace), je nutné při úpravě dávky systematické léčby vzít v úvahu také množství gentamicinu, které se po lokálním podání vstřebává. Doporučuje se měřit sérovou koncentraci gentamicinu. Během léčby se doporučuje monitorovat funkci ledvin a vestibulokochleárního nervu, zejména u pacientů se známou nebo suspektní poruchou funkce ledvin. Moč má být kontrolována s ohledem na snížení hustoty, zvýšené vylučování bílkovin a přítomnost buněk nebo opacitu.

Pravidelně má být stanovena hladina močoviny, sérového kreatininu nebo clearance kreatininu.

Příznaky ototoxicity (závrať, tinitus a ztráta sluchu) nebo nefrotoxicity vyžadují úpravu dávky nebo ukončení léčby.

Pacienti s těžkými popáleninami

U pacientů s těžkými popáleninami na těle může změněná farmakokinetika způsobit snížení sérových koncentrací aminoglykosidů. U těchto pacientů je obzvláště důležité monitorování koncentrací gentamicinu jako základ pro úpravu dávky.

Současné používání s neurotoxickými nebo nefrotoxickými látkami

Stejně jako u jiných aminoglykosidů je třeba se vyhnout současnému nebo následnému používání jiných neurotoxických a/nebo nefrotoxických látek. Používání gentamicinu spolu s dalšími potenciálně nefrotoxickými látkami zvyšuje riziko nefrotoxicity, zejména u starších pacientů se sníženou renální rezervou (viz bod 4.5). Pokud je současná léčba gentamicinem nezbytná, je třeba pečlivě sledovat renální funkci pomocí vhodných laboratorních vyšetření. Dalšími faktory, které mohou způsobit zvýšené riziko nefrotoxicity, jsou pokročilý věk a dehydratace.

Současnému používání gentamicinu s kličkovými diuretiky, jako jsou kyselina etakrynová nebo furosemid, je třeba se vyhnout, protože tato diuretika samotná mohou způsobit ototoxicitu.

Intravenózně podávaná diuretika mohou navíc zvýšit toxicitu aminoglykosidů změnou koncentrace antibiotika v séru a tkáních. Neurotoxická nebo nefrotoxická antibiotika se mohou po lokálním výplachu nebo aplikaci do značné míry vstřebávat z povrchu těla. Je třeba vzít v úvahu potenciální toxický účinek antibiotik používaných tímto způsobem.

Závažné kožní nežádoucí reakce

V souvislosti s léčbou gentamicinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), které mohou být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8).

Během preskripce mají být pacienti informováni o známkách a příznacích kožních reakcí a mají být pečlivě sledováni. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující kožní reakce, je třeba gentamicin okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu (podle potřeby). Pokud se u pacienta při používání gentamicinu rozvinula závažná reakce jako SJS nebo TEN, léčba gentamicinem nesmí být u tohoto pacienta nikdy znovu zahájena. U dětí může být počáteční projev vyrážky zaměněn za infekci. Lékaři mají zvážit možnost reakce na gentamicin u dětí, u kterých se během léčby gentamicinem rozvinou příznaky vyrážky a horečka.

Hypersenzitivní reakce

Při používání gentamicinu byly pozorovány hypersenzitivní reakce různého stupně od kožní vyrážky a pruritu až po lékovou horečku, závažné akutní hypersenzitivní reakce (anafylaxe) až po anafylaktické reakce (včetně anafylaktického šoku) (viz bod 4.8).

Superinfekce

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

Průjem a pseudomembranózní kolitida související s antibiotiky

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).

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

Jiné potenciálně nefrotoxické nebo ototoxické léčivé přípravky

Současné používání gentamicinu s jinými potenciálně nefrotoxickými látkami zvyšuje riziko nefrotoxicity, zejména u starších pacientů se sníženou renální rezervou. Mezi takové léky patří jiné aminoglykosidy, antibiotika glykopeptidové skupiny (např. vankomycin), polymyxinové antibakteriální látky (např. polymyxin B, kolistin), cefalosporiny, pentamidin, některá antivirotika (foskarnet, aciklovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, tenofovir), amfotericin B, kličková diuretika, jako jsou kyselina etakrynová nebo furosemid, antineoplastika, jako jsou organoplatinové sloučeniny, vysoké dávky methotrexátu a ifosfamid, imunosupresiva, jako jsou cyklosporin nebo takrolimus, a jodové kontrastní látky (viz bod 4.4). Chronické současné podávání adefoviru s nefrotoxickými léky, jako jsou aminoglykosidy, může zvýšit riziko vzniku nefrotoxicity, a to i u pacientů s normální funkcí ledvin. Podávání cidofoviru s jinými potenciálně nefrotoxickými látkami, jako jsou aminoglykosidy, je kontraindikováno. Tyto látky mají být vysazeny alespoň 7 dní před zahájením léčby cidofovirem. Pacienti, kteří jsou současně léčeni gentamicinem a těmito léčivými přípravky, mají být velmi pečlivě sledováni. U pacientů léčených léčivými přípravky obsahujícími cisplatinu je nutné vzít v úvahu, že nefrotoxicita gentamicinu může být zvýšena až 3–4 týdny po podání těchto látek.

Neuromuskulární blokátory

Možnost neuromuskulární blokády má být zvážena, pokud je gentamicin používán u pacientů, kteří dostávají neuromuskulární blokátory, jako jsou suxamethonium, tubokurarin a dekamethonium, anestetika nebo masivní transfuze citrátem antikoagulované krve (viz bod 4.4).

Myorelaxancia a ether

Aktivita aminoglykosidů ve smyslu neuromuskulární blokády je zvyšována etherem a myorelaxancii. Je-li gentamicin podáván během nebo bezprostředně po chirurgickém výkonu, neuromuskulární blokáda může být prohloubena a prodloužena, jsou-li použity nedepolarizující myorelaxancia. Tyto interakce mohou způsobit neuromuskulární blokádu a respirační paralýzu. Kvůli zvýšenému riziku musí být takoví pacienti být obzvláště pečlivě monitorováni.

Injekce kalcium-chloridu může neuromuskulární blokádu vyvolanou aminoglykosidy zvrátit.

Anestezie methoxyfluranem

Aminoglykosidy mohou zvýšit nefrotoxický účinek methoxyfluranu. Je-li podáván současně, jsou možné extrémně závažné nefropatie

Jiná antibiotika

Synergické účinky

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

Synergické účinky byly popsány s acylaminopeniciliny na bakterii *Pseudomonas aeruginosa*, s ampicilem na enterokoky a s cefalosporiny na bakterii *Klebsiella pneumoniae*.

Inaktivace in vitro

Mísení gentamicinu s beta-laktamovými antibiotiky (např. peniciliny nebo cefalosporiny) *in vitro* může vést k významné inaktivaci gentamicinu (viz bod 6.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin bylo hlášeno zkrácení poločasu rozpadu aminoglykosidů nebo snížení jejich sérových hladin.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání gentamicinu těhotným ženám jsou omezené. 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 život ohrožující indikace.

V případě expozice gentamicinu během těhotenství nebo pokud pacientka otěhotní během léčby gentamicinem, je třeba ženu informovat o potenciálním riziku pro plod a je žádoucí hodnocení sluchových funkcí novorozence (otoakustické emise).

Kojení

Gentamicin se vylučuje do lidského mateřského mléka v malém množství. Vzhledem k možnému výskytu závažných nežádoucích účinků musí být učiněno rozhodnutí, zda přestat kojit nebo zda přerušit podávání či nepodat gentamicin.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu gentamicinu na fertilitu u lidí. U zvířat byly zdokumentovány nežádoucí účinky gentamicinu na samčí fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou známy.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Závažné kožní nežádoucí účinky

V souvislosti s léčbou gentamicinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN) (viz bod 4.4).

Nefrotoxicita

Renální nežádoucí účinky jsou při léčbě gentamicinem běžné. Změněná renální funkce ve formě snížené rychlosti glomerulární filtrace je pozorována přibližně u 10 % pacientů. Tyto změny jsou převážně reverzibilní. Nežádoucí účinky na ledviny se vyskytují častěji u pacientů s již existující poruchou funkce ledvin a u pacientů léčených delší dobu nebo vyššími dávkami, než je doporučeno. U starších pacientů a dětí existuje vyšší riziko a doporučuje se pečlivé klinické sledování. Navíc mohou být vystaveni zvýšenému riziku renálních nežádoucích účinků i pacienti s hypovolemii nebo šokem. U pacientů, kteří dostávají delší parenterální léčbu (déle než 7–10 dní) gentamicinem nebo kteří jsou léčeni vyššími dávkami, než je doporučeno vzhledem k věku, tělesné hmotnosti nebo hodnocené funkci ledvin, se doporučuje základní a pravidelné hodnocení funkce ledvin a sérových hladin elektrolytů (viz bod 4.4). Klinické příznaky nefrotoxicity jsou proteinurie, hematurie, oligurie, přítomnost buněk nebo opacit v moči, zvýšená koncentrace kreatininu a močoviny v séru.

Neurotoxicita

Byly hlášeny nežádoucí účinky na vestibulární i sluchovou část *n. VIII*, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin a u pacientů léčených vyššími dávkami a/nebo po delší dobu (viz bod 4.4). Mezi příznaky patří závrať, tinitus a ztráta sluchu. Ztráta sluchu se obvykle zpočátku projevuje zhoršením slyšitelnosti vysokých tónů. Ztráta sluchu může být ireverzibilní. Stejně jako u jiných aminoglykosidů mohou být ireverzibilní i vestibulární abnormality. Dalšími faktory, které mohou zvýšit riziko ototoxicity vyvolané aminoglykosidy, jsou dehydratace, současné užívání kyseliny ethakrynové nebo furosemidu a také předchozí léčba jinými ototoxickými přípravky.

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 frekvence 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

Méně časté: splenomegalie, anémie.

Vzácné: agranulocytóza (přechodná).

Velmi vzácné: trombocytopenie, leukopenie, eozinofilie, granulocytopenie.

Poruchy imunitního systému

Není známo: hypersenzitivita, anafylaktické reakce (včetně anafylaktického šoku).

Poruchy metabolismu a výživy

Vzácné: snížená chuť k jídlu, hypokalcemie, hypomagnesemie, hyponatremie a hypokalemie (při léčbě delší než 4 týdny).

Psychiatrické poruchy

Vzácné: deprese, akutní organický mozkový syndrom, zmatenost.

Poruchy nervového systému

Časté: závrať.

Méně časté: hypestezie, záchvaty křečí, pocit pálení, parestezie, nemotornost, ataxie, myastenický syndrom.

Vzácné: pseudotumor mozku, bolest hlavy, poškození *n. VIII*.

Není známo: periferní neuropatie.

Poruchy oka

Méně časté: poruchy zraku.

Poruchy ucha a labyrintu

Časté: vertigo, tinitus.

Není známo: ireverzibilní ztráta sluchu, hluchota.

Cévní poruchy

Méně časté: hypotenze, hypertenze.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: respirační deprese.

Vzácné: plicní fibróza.

Velmi vzácné: edém laryngu.

Gastrointestinální poruchy:

Méně časté: zvracení, nauzea, stomatitida.

Vzácné: zvýšená salivace.

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: hepatomegalie.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté: vyrážka, kopřivka, pruritus.

Vzácné: alopecie, purpura.

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

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté: svalové křeče, artralgie.

Poruchy ledvin a močových cest

Časté: nefrotoxická, proteinurie, polyurie.

Vzácné: oligurie, renální tubulární nekróza, azotemie.

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

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi vzácné: horečka, subkutánní atrofie, tuková nekróza.

Není známo: bolest v místě aplikace (platí pro po i.v. a i.m. podání).

Vyšetření

Časté: zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatininu v krvi, přítomnost močového sedimentu, snížená specifická hmotnost moči.

Méně časté: zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST), zvýšená hladina alaninaminotransferázy (ALT), zvýšená hladina laktátdehydrogenázy (LDH), zvýšená hladina alkalické fosfatázy, zvýšená hladina bilirubinu.

Vzácné: snížení hmotnosti.

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 prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

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	≤ 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
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Koaguláza-negativní stafylokoky	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	Poznámka ¹	Poznámka ¹
Hraniční koncentrace druhově nezávislé ²	≤ 2 mg/l	> 4 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 ≤ 128 mg/l nebo průměrem ≥ 8 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 mg/l nebo průměrem < 8 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 μ g/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.

Poruchy fertility

Gentamicin vykazoval negativní účinky na parametry spermií a apoptózu varlat u potkanů.

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 nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány 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

15. 8. 2026