



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 KVAŇTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 mg/ml infuzní roztok

1 ml infuzního roztoku obsahuje gentamicini sulfas odpovídající gentamicinum 1 mg.

1 lahvička s 80 ml obsahuje gentamicinum 80 mg.

Pomocné látky: 283 mg (12 mmol) sodíku (v podobě chloridu) v lahvičce s 80 ml3 mg/ml infuzní roztok

1 ml infuzního roztoku obsahuje gentamicini sulfas odpovídající gentamicinum 3 mg.

1 lahvička s 80 ml obsahuje gentamicinum 240 mg.

1 lahvička se 120 ml obsahuje gentamicinum 360 mg.

Pomocné látky: 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 pro všechny indikace, kromě komplikovaných infekcí močového traktu, 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
- septicemie, 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

Způsob podání

Přípravek Gentamicin B. Braun 1 mg/ml a přípravek Gentamicin B. Braun 3 mg/ml je podáván intravenózní infuzí po dobu 30 – 60 minut. Přípravek Gentamicin B. Braun 1 mg/ml a přípravek Gentamicin B. Braun 3 mg/ml není vhodný k intramuskulární nebo pomalé intravenózní injekci.

Pouze pro intravenózní podání.

Dávkování u pacientů s normální funkcí ledvin

Dospělí a mladiství

Léčba bakteriálních infekcí

Bez ohledu na renální funkce, doporučená počáteční dávka je 1,5 – 2,0 mg/ kg tělesné hmotnosti při 8hodinovém intervalu podávání. U pacientů s normální funkcí ledvin, je udržovací dávka podána po 8 hodinách. Jestliže je dávkovací interval 24 hodiny, žádná zvláštní počáteční dávka není požadována. Jako udržovací dávka u pacientů s normální funkcí ledvin se podává 3-5 mg/kg tělesné hmotnosti a den, jednou denně nebo rozdělená do 3 dávek po 8 hodinách. Maximální denní dávka 6mg/kg může být nezbytná při léčbě těžkých infekcí a v případě podezření na relativně nízkou citlivost patogenu.

Obvykle je gentamicin podáván v rozdělených dávkách, tj. po 8 hodinách. Nicméně experimentální a klinické studie prokázaly, že dávkování jednou denně, ve srovnání s dávkováním vícekrát denně, je výhodné a rovněž bezpečné, při zachování účinnosti. Gentamicin má dlouhodobý postantibiotický účinek (viz bod 5.1). Současné *in vitro* a *in vivo* studie ukazují, že příjem aminoglykosidů do kůry ledvin je limitován a tak při vyšších hladinách gentamicinu v séru (po podávání jednou denně) je do ledvin ukládáno méně aminoglykosidů než při běžně užívaném podávání vícekrát denně. V případě kombinované terapie (např. s beta-laktámovými 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 postižením ledvin, 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 (viz bod 4.4).

Krevní vzorky jsou odebírány na konci dávkovacího intervalu (výchozí hodnoty) a okamžitě po ukončení infuze (vrcholové hladiny). Při konvenčním dávkování je v terapeutickém rozpětí dosahováno vrcholu hladin 5-10 μ g/ml. Je nutné uvážit možnost toxických účinků, jestliže vrcholové hodnoty přesáhnou 10 μ g/ml. Extrémně vysoké výchozí hodnoty přesahující 2 μ g/ml gentamicinu jsou ukazatelem akumulace a mohou vést k nefrotoxicitě. V takovém případě prodlužte interval nebo je možné snížit dávku (viz bod 4.4).

Dětská populace

Dávka pro děti je 4,5 – 7,5 mg/kg a den (1,5-2,5 mg/kg po 8 hodinách). Proto se přípravek Gentamicin B. Braun 1 mg/ml a přípravek Gentamicin B. Braun 3 mg/ml nedoporučuje podávat dětem s tělesnou hmotností nižší než 18 kg (při dávkování jednou denně) a 55 kg (při vícečetném denním dávkování [3 x denně]).

Dávkování u pacientů s renálním postižením

Pacienti s postižením renálních funkcí 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 dle níže popsaným způsobem jsou pouze přibližné a že tyto stejné dávky mohou u různých pacientů vyústit v rozdílné koncentrace v organizmu. To je důvod, proč by měly být určeny sérové hladiny gentamicinu a poté může být upraveno dávkování pro daného pacienta.

1) Prodloužení dávkovacího intervalu při normální dávce:

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

Normální dávkovací interval x 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 x 100/30[h]).

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 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 x 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 clearance kreatininu	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

Prodloužení dávkovacího intervalu u normální dávky (80 mg)

Urea v krvi (mmol/l)	Clearance kreatininu (ml/s)	Dávka a dávkovací interval
< 6,7	> 1,2	80* mg po 8 hodinách
6,7 – 16,7	0,5 – 1,2	80* mg po 12 hodinách
16,7 – 33,3	0,2 – 0,5	80* mg po 24 hodinách
> 33,3	0,1 – 0,2	80* mg po 48 hodinách

*U pacientů s hmotností < 60 kg by měla být dávka snížena na 60 mg.

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

Dávkování u pacientů s hemodialýzou

Gentamicin je dialyzovatelný. V případě 4-5 hodinové 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 poškozením jaterních funkcí nevyžadují úpravu dávkování.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na gentamicin nebo jiné aminoglykosidy nebo na kteroukoli pomocnou látku
- Myastenia gravis

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů s pokročilým poškozením 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 poškozením ledvin by měla být buď snížena dávka nebo prodloužen dávkovací interval (viz bod 4.2).

Jelikož gentamicin má vlastnosti neuromuskulárního blokátoru, mimořádná pozornost by měla být věnována pacientům s preexistujícími neuromuskulárními chorobami (např. Parkinsonova choroba). Toto platí rovněž pro pacienty současně dostávající myorelaxancia (např. podávání gentamicinu během operace).

Byly zaznamenány případy průjmu a pseudomembranózní kolitidy související s antibiotiky při podávání gentamicinu. O těchto diagnózách je nutno uvažovat u kteréhokoli pacienta, u něhož se objeví průjem v průběhu terapie nebo krátce po ní. Podávání gentamicinu by mělo být přerušeno a následně zavedena patřičná léčba, pokud se v jeho průběhu objeví těžký a/nebo krvavý průjem.

Nesmí být podány léky snižující peristaltiku (viz bod 4.8).

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 tito pacienti měli být pečlivě sledováni.

Gentamicin B. Braun 1mg/ml:

Tento léčivý přípravek obsahuje 283 mg sodíku v jedné lahvičce infuzního roztoku. Toto je nutné vzít do úvahy u pacientů, u nichž je kontrolován příjem sodíku.

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml:

Tento léčivý přípravek obsahuje 283/425 mg sodíku v lahvičce s 80ml/120 ml infuzního roztoku. Toto je nutné vzít do úvahy u pacientů, u nichž je kontrolován příjem sodíku.

Mohou se objevit zkřížená rezistence nebo hypersenzitivita vůči aminoglykosidům.

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 postižení jaterních funkcí nebo sluchové postižení, bakteriémie 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 postižením renálních funkcí, musí být dávkování upraveno podle výkonnosti ledvin (viz bod 4.2).
- U pacientů s poruchou renální funkce, kteří dostávají další gentamicin lokálně (inhalací, 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 protražované 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.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Myorelaxancia a éter

Aktivita aminoglykosidů ve smyslu neuromuskulární blokady je zvyšována éterem a myorelaxancii. 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. amphotericin B, kolistin, cyklosporin, cisplatina, vankomycin, streptomycin, viomycin, aminoglykosidy, některé cefalosporiny a diuretika, jako jsou etakrynová kyselina 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.

Ostatní antibiotika

Snížení poločasu gentamicinu v séru bylo zaznamenáno u pacientů s těžkým postižením 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/zřít 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. Poškození 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

méně časté ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);

vzácné ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);

velmi vzácné ($< 1/10.000$)

není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<i>Vyšetření:</i>	
Vzácná	zvýšení hladin aspartát-aminotransferázy (AST), alanin-aminotransferázy (ALT), alkalické fosfatázy (ALP), zvýšení hladiny močoviny (BUN) v krvi (vše reverzibilní), ztráta hmotnosti
<i>Srdeční poruchy:</i>	
Velmi vzácné	hypotenze, hypertenze
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>	
Méně časté	Dyskrazie
Velmi vzácné	trombocytopenie, retikulocytopenie, leukopenie, eozinofilie, granulocytopenie, anémie
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Vzácné	polyneuropatie, periferní parestezie
Velmi vzácné	encefalopatie, křeče, neuromuskulární blokáda ¹ , motání hlavy ¹ , závrať ² , poruchy rovnováhy ³ , bolesti hlavy
<i>Poruchy oka:</i>	
Velmi vzácné	vizuální poruchy
<i>Poruchy ucha a labyrintu:</i>	
Velmi vzácné	vestibulární poškození, ztráta sluchu, Menierova choroba, tinnitus ³
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	
Vzácné	zvracení, nauzea, zvýšená salivace, stomatitida, pseudomembranózní kolitida ⁴

<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i>	
Časté	poškození renálních funkcí ⁵
Velmi vzácné	akutní selhání ledvin ⁵ , hyperfosfaturie ⁶ , aminoacidurie ⁶
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i>	
Méně časté	alergický kožní exantém
Vzácné	zarudnutí kůže
Velmi vzácné	alopecie, erythema multiforme ⁷ , Stevens-Johnsonův syndrom ⁷
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	
Vzácné	myalgie
Velmi vzácné	amyostazie
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	
Vzácné	hypokalemie, hypokalcemie, hypomagnesemie ³ , ztráta chuti k jídlu
Velmi vzácné	hypofosfatemie ⁶
<i>Infekce a zamoření:</i>	
Velmi vzácné	superinfekce (gentamicin-rezistentními mikroorganismy)
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	
Vzácné	zvýšení tělesné teploty
Velmi vzácné	bolest v místě podání
<i>Poruchy imunitního systému:</i>	
Velmi vzácné	hypersenzitivní reakce
<i>Psychiatrické poruchy:</i>	
Velmi vzácné	zmatenost, halucinace, depresivní nálada

¹ Jelikož gentamicin má vlastnosti neuromuskulárního blokátoru, měli by pacienti se svalovými poruchami (např. Parkinsonovou chorobou) a ti, kteří současně dostávají svalová relaxancia být velmi pečlivě sledováni. Neuromuskulární blokáda a respirační paralýza byla hlášena při podávání aminoglykosidů pacientům, kteří dostali během anestezie svalová relaxancia kurarového typu.

² Poškození vestibulokochleárního nervu (n.VIII) s následným ovlivněním jak sluchu, tak rovnováhy je možné. Vestibulární poškození je nejčastější ototoxická reakce. Ztráta sluchu se manifestuje zpočátku snížením ostrosti vysokých tónů a obvykle je irreverzibilní. Důležitými rizikovými faktory jsou preexistující poškození ledvin a poškození n. VIII v anamnéze;

Navíc se riziko zvyšuje proporcionálně s úrovní celkové a denní dávky nebo ve spojení s potenciálně ototoxickými látkami. Příznaky ototoxického účinku jsou: motání hlavy, zvonění/hučení v uších (tinnitus), závratě a méně časté ztráta sluchu.

Gentamicin může působit na vestibulární mechanismus, jsou-li překračovány výchozí hladiny 2μ/ml.

Jestliže jsou včasně zachyceny a dávkování je upraveno, jedná se obvykle o reverzibilní proces.

³ Ve vzácných případech se může objevit onemocnění podobné Bartterovu syndromu s hypokalemií, hypokalcinemií a hypomagnesemií u pacientů léčených vysokými dávkami po dlouhou dobu (déle než 4 týdny).

⁴ Obvykle se v těchto případech na vzniku podílejí také jiná antibiotika.

⁵ Renální postižení, jako je restrikce glomerulární filtrace, je pozorováno asi u 10% pacientů léčených gentamicinem a je obvykle reverzibilní. Nejdůležitějšími rizikovými faktory jsou vysoká celková dávka, dlouhé trvání léčby, zvýšené sérové hladiny (vysoké výchozí hladiny); další potenciální rizikové faktory jsou věk, hypovolemie a šok. Klinické známky poškození ledvin jsou: proteinurie, cylindrurie, hematurie, oligurie, zvýšení kreatininu a urey v séru. V ojedinělých případech se může objevit akutní renální selhání.

⁶ V ojedinělých případech se u pacientů léčených dlouhou dobu vysokými dávkami může objevit syndrom podobný Fanconioho syndromu s hypofosfatemií, hyperfosfaturií, hypokalcemií a aminoacidurií.

⁷ Mohou se objevit hypersenzitivní reakce různého druhu a intenzity, v rozmezí od rashe a svědění, přes lékovou horečku až k těžkým akutním hypersenzitivním reakcím (anafylaxe).

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

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: 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.

Typ působení:

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

Vztah FK/FD

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:

<u>Vztahující se k druhu (S</R>)</u>				<u>Nevztahující se k druhu (S</R>)</u>
<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>Acinetobacter</i>	<i>Staphylococcus</i>	
2/4	4/4	4/4	1/1	2/4

Senzitivní: ≤ 4 µg/ml

Rezistentní: ≥ 16 µg/ml

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
Listeria monocytogenes
Staphylococcus aureus (MSSA)
Aerobní gram-negativní mikroorganismy
Campylobacter coli
Campylobacter jejuni
Citrobacter koseri
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Francisella tularensis
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus vulgaris
Salmonella enterica subsp. enterica
Serratia marcescens
Yersinia enterocolitica
Yersinia pseudotuberculosis

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

<i>Přirozeně rezistentní mikroorganismy</i>
Aerobní gram-pozitivní bakterie
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
Streptococcus spp.
Aerobní gram-negativní mikroorganismy
Burkholderia cepacia
Legionella pneumophila
Stenotrophomonas maltophilia
Jiné
<i>Atypické patogeny</i>
Chlamydia spp.
Chlamidophila spp.
Mycoplasma spp.
Ureaplasma urealyticum
Anaerobní mikroorganismy

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

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

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, 30-ti minutové 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 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, 0,25 l/kg je zhruba ekvivalentní objemu extracelulární tekutiny. U novorozenců je distribuční objem 60% tělesné hmotnosti a klesá s přibývajícím věkem.

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 nezánettlivých 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 organismu metabolizován.

Vylučování

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 sérový poločas prodloužen asi o 1/3 kvůli nezralosti funkce ledvin.

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 zcela 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.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Studie akutní toxicity provedené na různých zvířecích druzích neprokázaly žádnou specifickou senzitivitu.

Chronická toxicita

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

Mutagení a karcinogenní potenciál

Gentamicin nebyl mutagení 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

Chlorid sodný

Voda na injekci

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml

Dinatrium-edetát

Chlorid sodný

Voda na 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), erytromycinem 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 amphotericinem 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

3 roky

Z mikrobiologického hlediska musí být přípravek použit okamžitě.

Ne-li 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 velikost balení

LD- polyetylenové lahvičky 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 zacházení

Gentamicin 1mg/ml infuzní roztok a Gentamicin 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.

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.

Další informace najdete v bodě 4.2.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Držitel rozhodnutí o registraci:

B. Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Straße 1

34212 Melsungen, Německo

Poštovní adresa:

34209 Melsungen

Phone: +49/5661/71-0

Fax: +49/5661/71-4567

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE: 29.10.2008

10. DATUM REVIZE TEXTU: 29.10.2008