

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml infúzny roztok

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 mg/ml infúzny roztok:

1 ml infúzneho roztoku obsahuje gentamicínium-sulfát (gentamicini sulfas), čo zodpovedá 1 mg gentamicínu (gentamicinum).

Jedna 80 ml fľaška obsahuje 80 mg gentamicínu.

Pomocná látka so známym účinkom: 283 mg (12 mmol) sodíka (ako chlorid) na 80 ml fľašku

3 mg/ml infúzny roztok:

1 ml infúzneho roztoku obsahuje gentamicínium-sulfát (gentamicini sulfas), čo zodpovedá 3 mg gentamicínu (gentamicinum).

Jedna 80 ml fľaška obsahuje 240 mg gentamicínu.

Jedna 120 ml fľaška obsahuje 360 mg gentamicínu.

Pomocná látka so známym účinkom: 283 mg (12 mmol) sodíka (ako chlorid) na 80 ml fľašku
425 mg (18 mmol) sodíka (ako chlorid) na 120 ml fľašku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

Číry bezfarebný vodný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba ťažkých infekcií spôsobených baktériami citlivými na gentamicín v prípade, keď neúčinkujú menej toxické antimikrobiálne liečivá.

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml infúzny roztok a Gentamicin B. Braun 3mg/ml infúzny roztok sú vhodné pre všetky indikácie, okrem komplikovaných infekcií močového traktu, kde sa môžu použiť v kombinácii s inými relevantnými antibiotikami (prevažne spolu s beta-laktámovými antibiotikami alebo s antibiotikami účinnými proti anaeróbnym baktériám).

Za týchto podmienok môže byť Gentamicin B. Braun 1 mg/ml infúzny roztok a Gentamicin B. Braun 3 mg/ml infúzny roztok použitý na:

- komplikované a opakované infekcie močových ciest
- nozokomiálne infekcie dolných dýchacích ciest vrátane ťažkého zápalu pľúc
- intraabdominálne infekcie vrátane peritonitídy
- infekcie kože a mäkkého tkaniva vrátane ťažkých popálenín
- septicémia vrátane bakteriémie
- liečba bakteriálnej endokarditídy
- liečba pooperačných infekcií

Je nutné riadiť sa oficiálnymi odporúčaniami pre správnu antibiotickú liečbu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie u pacientov s normálnou funkciou obličiek

Dospelí a dospievajúci

Liečba bakteriálnych infekcií

Odporúčaná denná dávka u dospievajúcich a dospelých s normálnou funkciou obličiek je 3 – 6 mg/kg telesnej hmotnosti na deň vo forme 1 (preferované) alebo v 2 jednorazových dávkach.

Maximálna denná dávka 6 mg/kg je určená na liečbu vážnych infekcií a v prípade relatívne slabej citlivosti patogénu.

Gentamicín má dlho trvajúci post-antibiotický účinok (pozri časť 5.1). Súčasné štúdie *in vitro* a *in vivo* dokazujú, že príjem aminoglykozidov kôrou obličiek je limitovaný a teda pri vyšších maximálnych hladinách gentamicínu v sére (po jednorazovej dennej dávke) je v obličkách ukladaných menej aminoglykozidov ako pri bežnom opakovanom podaní.

V prípade kombinovanej liečby (napr. s beta-laktámovými antibiotikami pri normálnom dávkovaní) je tiež možné podať celkovú dennú dávku jednorazovo.

Jedna dávka gentamicínu za deň sa neodporúča podávať pacientom s oslabenou imunitou (napr. neutropénia), pacientom s závažným zlyhávaním obličiek, ascitmi, bakteriálnou endokarditídou, pacientom s rozsiahlymi popáleninami (viac ako 20 % kože) a tehotným ženám z dôvodu potreby uspokojenia dávkovania.

Dĺžka liečby má byť limitovaná na 7 – 10 dní. Dlhšia doba liečby môže byť potrebná pri ťažkých a komplikovaných infekciách.

Pediatrická populácia

Denná dávka u novorodencov je 4 – 7 mg/kg telesnej hmotnosti na deň. Z dôvodu dlhšieho polčasu sa novorodencom podáva požadovaná denná dávka vo forme 1 jednorazovej dávky.

Denná dávka u detí starších ako jeden mesiac je 4,5 – 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti na deň vo forme 1 (preferované) alebo v 2 jednorazových dávkach.

Odporúčaná denná dávka u starších detí s normálnou funkciou obličiek je 3 – 6 mg/kg telesnej hmotnosti na deň vo forme 1 (preferované) alebo v 2 jednorazových dávkach.

Jedna 80 ml fľaša Gentamicin B. Braun 1 mg/ml infúzny roztok (Gentamicin B. Braun 3 mg/ml infúzny roztok) obsahuje 80 mg gentamicínu (240 mg gentamicínu). Aby sa zabránilo predávkovaniu obzvlášť u detí, nepodávajte Gentamicin B. Braun 1 mg/ml infúzny roztok (Gentamicin B. Braun 3 mg/ml infúzny roztok) deťom, ktoré potrebujú menej ako 80 mg gentamicínu (240 mg gentamicínu) v jednej dávke.

Dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek

V prípade poruchy funkcie obličiek je potrebné znížiť odporúčanú dennú dávku a prispôbiť ju podľa funkcie obličiek.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek musia byť monitorovaní, aby mohli byť upravené terapeutické koncentrácie v plazme. Buď znižovaním dávok, alebo predlžovaním dávkovacieho intervalu (pozri časť 4.4).

Znižovanie dávok a predlžovanie intervalu sú ekvivalentne vhodné riešenia. Napriek tomu je dôležité pripomenúť, že dávky určené spôsobom uvedeným nižšie sú iba približné a že rovnaká dávka môže viesť k rozdielnym koncentráciám v organizmoch rozdielných pacientov. Preto je dôležité určiť množstvá gentamicínu v sére u konkrétneho pacienta, aby sa mohlo vhodne upraviť dávkovanie.

1) Predĺženie dávkovacieho intervalu pri normálnej dávke:

Keďže klírens gentamicínu je priamo úmerný klírensu kreatinínu, môže byť použitá nasledujúca približná rovnica:

Interval normálnej dávky x (normálny klírens kreatinínu / klírens kreatinínu pacienta) = nasledovný dávkovací interval.

Na základe normálneho klírensu kreatinínu 100 ml/min a klírensu kreatinínu **30 ml/min** pacienta aplikačný interval s konštantnou dávkou by v tomto prípade bol **26 hodín** (8 x 100/30 [h]).

Normálna dávka (80 mg) pri rozšírenom intervale:

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

*Pacientom, ktorí vážia < 60 kg má byť dávka znížená na 60 mg.

2) Redukcia dávky pri normálnom dávkovacom intervale:

Po zvyčajnej počiatočnej dávke je možné nahrubo vypočítať zníženú dávku podávanú každých 8 hodín a to tak, že vydáme normálnu odporúčanú dávku množstvom kreatinínu v sére.

Pacient, ktorý váži 60 kg s množstvom kreatinínu v sére 2,0 mg/100 ml môže teda dostať 30 mg každých 8 hodín po počiatočnej dávke 60 mg (1 mg/kg; 60:2).

Alternatívne, po zvyčajnej počiatočnej dávke môžu byť nasledovné dávky podávané každých 8 hodín vypočítané pomocou rovnice:

Normálna dávka x klírens kreatinínu pacienta/ normálny klírens kreatinínu (100 ml/min) = nasledovná dávka.

Znížená dávka pri normálnom dávkovacom intervale (8 hodín)

Kreatinín v sére (mg/100 ml)	Približná rýchlosť klírensu kreatinínu	Percento normálnej 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

Parameter klírensu kreatinínu je preferovaný najmä u starších pacientov a pacientov s premenlivými koncentraciami kreatinínu v sére ako je to pri vážnych infekciách (napr. pri sepe).

Je potrebné zdôrazniť, že funkcia obličiek sa môže meniť počas liečby gentamicínom.

Dávkovanie u pacientov na hemodialýze

Gentamicín je dialyzovateľný. V prípade 4 – 5 hodinovej hemodialýzy sa má očakávať 50 % - 60 % redukcia koncentrácie a v prípade 8 – 12 hodinovej hemodialýzy, 70 % - 80 % redukcia koncentrácie.

Dávkovanie musí byť individuálne upravené po každej dialýze v závislosti od koncentrácie gentamicínu v sére v tom čase.

Normálne odporúčaná dávka po dialýze je 1 – 1,7 mg/kg telesnej hmotnosti.

Starší pacienti môžu potrebovať nižšie udržiavacie dávky ako mladší ľudia pre poruchu funkcie obličiek.

Pre obéznych pacientov je počiatková dávka odvodená od ideálnej telesnej hmotnosti, ku ktorej sa pripočíta 40 % nadváhy.

Pre pacientov s poruchou funkciou pečene nie je potrebné upravovať dávkovanie.

Odporúčanie týkajúce sa monitorovania:

Odporúča sa monitorovať koncentráciu gentamicínu v sére, obzvlášť u starších pacientov, u novorodencov a u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Vzorky krvi sa majú odobrať pred začatím ďalšieho dávkovacieho intervalu (minimálna hladina). Minimálne hladiny nesmú prekročiť 2 µg/ml pri podávaní gentamicínu dvakrát denne a 1 µg/ml pri jednorazovej dávke jedenkrát denne. Pozri časť 4.4.

Spôsob podávania

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml infúzny roztok a Gentamicin B. Braun 3 mg/ml infúzny roztok sa podáva intravenóznou infúziou po dobu 30 – 60 minút. Gentamicin B. Braun 1 mg/ml infúzny roztok a Gentaminin B. Braun 3 mg/ml infúzny roztok nie je vhodný na intramuskulárnu alebo pomalú intravenóznú injekciu.

Iba na intravenózne použitie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, iné aminoglykozidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Myasténia gravis.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gentamicín môže byť používaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo existujúcou hluchotou vnútorného ucha iba ak to lekár považuje za nevyhnutné. Frekvencia podávania alebo dávka musia byť znížené u pacientov s poruchou funkciou obličiek (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Porucha funkcie obličiek, ako napríklad blokáda glomerulárnej filtrácie, sa vyskytuje približne u 10 % pacientov liečených gentamicínom a zvyčajne je reverzibilná. Najdôležitejšie rizikové faktory sú vysoká celková dávka, príliš dlhé trvanie liečby, zvýšené hladiny v sére (vysoké minimálne hodnoty). Ďalšími potenciálnymi rizikovými faktormi sú vek, hypovolémia a šok. Klinické prejavy poruchy funkcie obličiek sú: proteínúria, cylindrúria, hematúria, oligúria, zvýšené koncentrácie kreatinínu a močoviny v sére. V ojedinelých prípadoch môže nastať akútne zlyhanie obličiek. (Pozri tiež časť 4.8).

Neuromuskulárne poruchy

Keďže gentamicín má vlastnosti neuromuskulárnej blokády, je potrebná zvýšená opatrnosť u pacientov s existujúcimi neuromuskulárnymi chorobami (napr. Parkinsonova choroba). Povinné je obzvlášť dôsledné monitorovanie. (Pozri časť 4.8.)

Pri podávaní aminoglykozidov u pacientov, ktorým boli podané počas anestézie myorelaxanciá typu kurare, sa vyskytla neuromuskulárna blokáda a respiračná paralýza. Týchto pacientov je tiež potrebné veľmi dôsledne monitorovať. (Pozri časť 4.8.)

Účinky na vestibulokochleárny nerv

Možné je poškodenie vestibulokochleárneho nervu (ôsmy hlavový nerv), pričom je ovplyvnená rovnováha

aj sluch. Vestibulárne poškodenie je najčastejšou ototoxickou reakciou. Strata sluchu je na začiatku sprevádzaná poklesom vnímania vysokých tónov a je zvyčajne nevratná. Dôležitými rizikovými faktormi sú existujúca porucha funkcie obličiek alebo poškodenie ôsmeho hlavového nervu v minulosti. Riziko sa navyše zvyšuje úmerne s veľkosťou celkovej a dennej dávky alebo v spojitosti s potenciálne ototoxickými látkami. Príznaky ototoxických účinkov sú závrat, zvonenie/hučanie v ušiach (tinitus), pocit točenia sa a menej častá strata sluchu.

Pri užívaní gentamicínu môže byť vestibulárny mechanizmus ovplyvnený, ak minimálne hodnoty prekročia 2 µg/ml. Ak je táto reakcia spozorovaná včas a následne aj upravená dávka, zvyčajne ide o vratnú reakciu. (Pozri tiež časť 4.8)

Boli pozorované prípady zvýšeného rizika ototoxicity pri podávaní aminoglykozidov pacientom s mitochondriálnymi mutáciami, hlavne mutáciou m.1555A>G, vrátane prípadov, kedy boli sérové hladiny aminoglykozidu u pacienta v rámci odporúčaného rozsahu. Niektoré prípady boli spojené s hluchotou a/alebo mitochondriálnou mutáciou v anamnéze matky. Mitochondriálne mutácie sú zriedkavé a penetrácia pozorovaného účinku nie je známa.

Hnačka spojená s užívaním antibiotík a pseudomembránová kolitída

Pri kombinovanej liečbe gentamicínom a inými antibiotikami sa pozorovala hnačka a pseudomembránová kolitída. Tieto diagnózy sa majú zvažovať u každého pacienta, u ktorého sa počas alebo krátko po liečbe objaví hnačka. U pacientov trpiacich závažnou a/alebo krvavou hnačkou sa má podávanie gentamicínu ukončiť a má sa začať vhodná liečba. Nemajú sa podávať lieky inhibujúce peristaltiku (pozri časť 4.8).

Gravidita a laktácia

Gentamicín sa má používať počas gravidity a laktácie len po dôkladnom zvážení prínosu a rizika (pozri časť 4.6).

Jednorazová denná dávka u starších pacientov:

Skúsenosti s podávaním jednorazovej dennej dávky gentamicínu u starších pacientov sú obmedzené. Jednorazová denná dávka gentamicínu nemusí byť vhodná a preto je potrebný dôkladný monitoring u týchto pacientov.

Monitorovanie

Aby sa zabránilo nežiaducim udalostiam, odporúča sa nepretržité monitorovanie (pred, počas a po liečbe) funkcie obličiek (kreatinín v sére, klírens kreatinínu), kontrola vestibulárnej a kochleárnej funkcie, ako aj hepatálnych a laboratórnych parametrov.

Superinfekcie

Liečba gentamicínom môže viesť k nadmernému rastu mikroorganizmov rezistentných voči lieku. Ak k tomu dôjde, má sa začať vhodná liečba.

Skřížená alergia/rezistencia

Môže sa objaviť skřížená rezistencia a precitlivenosť na aminoglykozidy.

Nefrotoxicita a ototoxicita

Na zníženie rizika nefrotoxicity a ototoxicity musia byť dodržiavané nasledujúce inštrukcie:

- Je obzvlášť dôležité pravidelne stanoviť sluchovú, vestibulárnu a renálnu funkciu u pacientov s dodatočnými rizikovými faktormi. Porucha funkcie pečene alebo sluchu, bakteriémia a horúčka zvyšujú riziko ototoxicity. Pokles objemu alebo hypotenzia a ochorenie pečene boli hlásené ako dodatočné rizikové faktory nefrotoxicity.
- Monitorovať renálnu funkciu pred, počas a po liečbe.
- Dávkovať presne podľa klírensu kreatinínu (alebo koncentrácie kreatinínu v sére). Pre pacientov s poruchou funkcie obličiek musí byť dávkovanie upravené podľa funkčnosti obličiek (pozri časť 4.2).
- U pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorým je navyše podávaný gentamicín lokálne (inhaláciou, intratracheálne, instiláciou), sa pri úprave dávky systémovej liečby musí zohľadniť aj množstvo gentamicínu absorbovaného po lokálnom podaní.

- Monitorovať koncentrácie gentamicínu v sére počas terapie, aby maximálne množstvá nepresiahli 10 - 12 µg/ml (toxická prahová hodnota pre kochleovestibulárny systém) konvenčným viacnásobným dávkovaním za deň alebo minimálne hodnoty neprekročili 2 µg/ml (pozri časť 4.2).
- Pacientom s existujúcou poruchou vnútorného ucha (porucha sluchu, porucha funkcie rovnováhy) alebo v prípade dlhodobej liečby je nutné dodatočne monitorovať funkciu rovnováhy a funkciu sluchu.
- Liečba sa nemá predlžovať. V prípade ak je to možné dĺžka liečby by mala byť limitovaná na 7 – 10 dní (pozri časť 4.2).
- Po liečbe s aminoglykozidmi nesmie okamžite nasledovať následná liečba aminoglykozidmi; ak je to možné, má byť dodržaný interval 7 – 14 dní medzi liečbami.
- Ak je to možné, vylúčte súbežné podávanie iných potencionalne ototoxických alebo nefrotoxických liekov. V prípade, ak to nie je možné je nutné starostlivo a presne monitorovať funkciu obličiek (pozri časť 4.5).
- Je dôležité zabezpečiť primeranú hydratáciu a tvorbu moču.

Pomocné látky

Iba Gentamicin 1 mg/ml infúzny roztok:

Tento liek obsahuje 283 mg sodíka na fľašu infúzneho roztoku, čo zodpovedá 14,2 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Iba Gentamicin 3 mg/ml infúzny roztok:

Tento liek obsahuje 283 mg/425 mg sodíka na 80 ml/120 ml fľašu infúzneho roztoku, čo zodpovedá 14,2 %/21,3 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Myorelaxanciá a éter

Činnosť neuromuskulárnej blokády aminoglykozidov je zvýšená étermi a myorelaxanciami.

Ak je gentamicín podávaný počas alebo ihneď po operácii môže byť zvýšená a predĺžená neuromuskulárna blokáda ak sú použité nedepolarizačné myorelaxanciá. Tieto interakcie môžu spôsobiť neuromuskulárnu blokádu a respiračnú paralýzu. Pre zvýšené riziko musia títo pacienti byť starostlivo monitorovaní. Injekcia kalcium chloridu môže odvrátiť neuromuskulárnu blokádu spôsobenú aminoglykozidmi.

Metoxyfluránová anestézia

Aminoglykozidy môžu zvýšiť škodlivý účinok metoxyfluránu na obličky. Pri súčasnom podávaní sú možné veľmi závažné nefropatie. Anesteziológ si musí byť vedomý použitia aminoglykozidov pred chirurgickým zákrokom.

Potencionalne nefrotoxické alebo ototoxické lieky

Pre zvýšené riziko nežiaducich účinkov pacienti, ktorí sú súbežne alebo následne liečení potencionalne nefrotoxickými alebo ototoxickými liekmi ako sú amfotericín B, kolistín, cyklosporín, cisplatina, vankomycín, streptomycín, viomycín, iné aminoglykozidy, niektoré cefalosporíny a sľučkové diuretiká ako je kyselina etakrynová a furosemid, musia byť starostlivo monitorovaní.

V prípade liekov obsahujúcich cisplatinu je dôležité poznamenať, že nefrotoxicita gentamicínu môže byť zvýšená aj 3 – 4 týždne po podaní týchto liekov.

Iné antibiotiká

Bolo zaznamenané zníženie polčasu gentamicínu v sére u pacientov s vážnym ochorením obličiek, ktorým bol súbežne podávaný karbenicilín s gentamicínom.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití gentamicínu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Gentamicín prechádza placentou.

Gentamicín sa v tehotenstve môže používať iba v prípade život ohrozujúcej indikácie alebo v prípade, že neexistujú iné možnosti liečby, pretože existuje riziko poškodenia vnútorného ucha a obličiek plodu. V prípade expozície gentamicínu počas gravidity sa odporúča u novorodencov monitoring funkcie sluchu a funkcie obličiek.

Dojčenie

Gentamicín prechádza do materského mlieka a bol zistený v malých koncentráciách v sére dojčených detí. Je nutné urobiť rozhodnutie či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/zastaviť liečbu gentamicínom. Dojčenie musí byť prerušené, pretože sa môžu vyskytnúť hnačky a hubové infekcie slizníc. Nezabúdajte, že existuje možnosť senzibilizácie.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ambulantní pacienti musia byť upozornení, aby boli opatrní pri vedení vozidiel a obsluhu strojov, vzhľadom na možné nežiaduce účinky ako sú závraty a vertigo.

4.8 Nežiaduce účinky

Za určitých podmienok gentamicín vykazuje ototoxické a/alebo nefrotoxické účinky. Všeobecne sa u pacientov liečených gentamicínom vyskytuje porucha obličiek, ktorá je obvyčajne reverzibilná po ukončení liečby. Vo väčšine prípadov je nefrotoxicita spojená s nadmerne vysokými dávkami, s predĺžením liečby, s existujúcimi abnormalitami na obličkách alebo je spojená s podaním iných látok, ktoré sú nefrotoxické.

Nežiaduce účinky, ktoré sa môžu vzťahovať k liečbe sú uvedené nižšie v tabuľke podľa triedy orgánových systémov a absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako:

veľmi časté ($\geq 1/10$);

časté ($\geq 1/100$ až $\leq 1/10$);

menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$);

zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$);

veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$);

neznáme (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy					superinfekcia (spôsobená baktériami rezistentnými voči gentamicínu), pseudomembránová kolitída
Poruchy krvi a lymfatického systému		dyskrázia		trombocytopénia, retikulocytopénia, leukopénia, eozinofília, granulocytopénia, anémia	
Poruchy imunitného systému					anafylaktická reakcia (vrátane anafylaktického šoku) a precitlivosť
Poruchy metabolizmu a výživy			hypokaliémia, hypokalcémia, hypomagneziémia, pseudo-Bartterov syndróm u pacientov	hypofosfátémia	

			liečených vysokými dávkami dlhé časové obdobie (dlhšie než 4 týždne), strata chuti do jedla, úbytok hmotnosti		
Psychické poruchy				zmätenosť, halucinácie, mentálna depresia	
Poruchy nervového systému			polyneuropatia, periférna parestézia	encefalopatia, kŕče, neuromuskulárna blokáda, závrat, porucha rovnováhy, bolesť hlavy (pozri tiež časť 4.4)	
Poruchy oka				poruchy videnia	
Poruchy ucha a labyrintu				vestibulárne poškodenie, strata sluchu, Menierova choroba, tinitus, vertigo (pozri tiež časť 4.4)	nezvratná strata sluchu, hluchota
Poruchy ciev				hypotenzia, hypertenzia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu			vracanie, nauzea, zvýšené slinenie, stomatitída		
Poruchy pečene a žlčových ciest			zvýšená aspartátamino-transferáza (AST), zvýšená alanín-aminotransferáza (ALT), zvýšená alkalická fosfatáza (ALP), reverzibilné zvýšenie sérového bilirubínu (všetko vratné)		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		alergický kožný exantém	začervenanie kože	multiformný erytém ¹ , alopecia	Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			bolesti svalov (myalgia)	amyostázia	
Poruchy obličiek a močových ciest	porucha funkcie obličiek		zvýšená hladina dusíka močoviny v krvi (vratné)	akútne zlyhanie obličiek, hyperfosfatúria, aminoacidúria, ochorenie podobné Fanconiho syndrómu u pacientov dlhodobo liečených vysokými dávkami, pozri tiež časť 4.4.	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			zvýšená telesná teplota	bolesť v mieste vpichu	

¹ Môžu sa vyskytnúť vo forme hypersenzitívnych reakcií.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Gentamicín má úzke terapeutické okno. V prípade akumulácie (napr. v dôsledku poruchy funkcie obličiek), môže nastať poškodenie obličiek a poškodenie vestibulokochleárneho nervu.

Liečba v prípade predávkovania

Treba prerušiť liečbu. Neexistuje špecifické antidotum. Gentamicín môže byť odstránený z krvi pomocou hemodialýzy (eliminácia je pomalšia a nesúvislá s peritoneálnou dialýzou).

Liečba neuromuskulárnej blokády

V prípade neuromuskulárnej blokády (obvyčajne zapríčinenou interakciami, pozri časť 4.5) odporúča sa podať chlorid vápenatý a umelé dýchanie ak je to nutné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné aminoglykozidy, ATC kód: J01GB03

Gentamicín je aminoglykozidové antibiotikum extrahované z *Micromonospora purpurea*. Je to zmes štrukturálne veľmi podobných homológov gentamicínu C1, C1a a C2. Homológ gentamicínu C2 je klasifikovaný ako komponent s najvyššou toxicitou. Antibakteriálna účinnosť gentamicínium-sulfátu je určená na základe jednotiek ako aj na základe hmotnosti. Platí nasledujúci vzťah: 1 mg je ekvivalent 628 I.U. alebo 1 I.U. je ekvivalent 0,00159 mg gentamicínium-sulfátu.

Pre jeho medzinárodný štandard WHO definuje špecifickú účinnosť 614 I.U./mg gentamicínium-sulfátu.

Mechanizmus účinku

Gentamicín má baktericídnu účinnosť aj pri proliferácii aj pri pokojovom štádiu baktérií. Vytvára väzbu s proteínmi 30S subjednotiek bakteriálnych ribozómov, ktoré „zabraňujú čítaniu“ mRNA.

Vzťah PK/PD (farmakokinetiky/farmakodynamiky)

Aminoglykozidy vykazujú antibakteriálnu účinnosť závislú na koncentrácii.

Gentamicín a iné aminoglykozidy vykazujú jasný post antibiotický účinok *in vitro* a *in vivo* v najrozličnejších experimentálnych modeloch infekcie. V prípade ak sú podané dostatočne vysoké dávky, tieto lieky sú účinné na infekcie spôsobené mnohými citlivými mikroorganizmami aj keď koncentrácia v plazme a v tkanive ostáva pod MIC počas dávkovacieho intervalu.

Post antibiotický efekt dovoľuje predĺžiť dávkovací interval bez straty účinnosti na väčšinu gramnegatívnych baktérií.

Mechanizmus rezistencie

Rezistencia môže byť spôsobená zlyhaním priepustnosti, nízkou afinitou pre bakteriálny ribozóm alebo inaktiváciou gentamicínu mikrobiálnymi enzýmami. Výskyt rezistencie počas liečby je neobvyklý.

Hraničné hodnoty

Podľa EUCAST platia pre gentamicín tieto hraničné hodnoty:

Patogén	Citlivý	Rezistentný
Enterobacteriaceae	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Hraničné hodnoty druhovo nezávislé*	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

Prevalencia získanej rezistencie sa môže líšiť geograficky a s časom pre vybrané druhy; nutné sú lokálne informácie o rezistencii, najmä pri liečbe závažných infekcií. Ak je to potrebné, je nutné vyhľadať stanovisko experta v prípade, že lokálna prevalencia rezistencie je taká, že účinnosť liečiva je prinajmenšom u niektorých typoch infekcií sporná. Najmä v takýchto prípadoch je nutné odobrať vzorku s cieľom identifikovať mikroorganizmus spôsobujúci ochorenie a zistiť jeho citlivosť na gentamicín.

Bežne citlivé druhy (podľa EUCAST)
Aeróbne Gram-pozitívne mikroorganizmy
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)
Aeróbne Gram-negatívne mikroorganizmy
<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 subsp. enterica</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>
Kmene, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia
Aeróbne Gram-pozitívne mikroorganizmy
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
Aeróbne Gram-negatívne mikroorganizmy
<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Inherentne rezistentné mikroorganizmy
Aeróbne Gram-pozitívne mikroorganizmy
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
Aeróbne Gram-negatívne mikroorganizmy
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaeróbne mikroorganizmy
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Clostridium difficile</i>
Iné
Atypické patogény
<i>Chlamydia spp.</i>

<i>Chlamidophila spp</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

Skratky:

MSSA = Meticilín - senzitivný *Staphylococcus aureus*

MRSA = Meticilín – rezistentný *Staphylococcus aureus*

Infekcie zapríčinené Streptokokom a Enterokokom:

Aminoglykozidy sú vhodné na kombináciu s inými antibiotikami na liečbu grampozitívnych kokov. Synergický efekt s beta-laktámovými antibiotikami bol popísaný pre niektoré indikácie (septikémia, endokarditída). Ak streptokoky alebo enterokoky vykazujú vysoký stupeň získanej rezistencie na gentamicín, synergia sa stratí.

Iné upozornenia:

Bol popísaný synergický účinok s acylamino penicilínom (napr. piperacilín) na *Pseudomonas aeruginosa* a s cefalosporínmi na *Klebsiella pneumoniae*.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Ako všetky aminoglykozidové antibiotiká, gentamicín je po perorálnom podaní len vo veľmi malom množstve absorbovaný zdravou črevnou sliznicou. Preto jeho terapeutická aplikácia je parenterálna.

Vyššie maximálne a nižšie minimálne množstvá sa vyskytnú ak je celková denná dávka podaná ako jedna infúzia. Pri krátkom intravenóznom podávaní gentamicínu infúziou počas 30 minút v dávke 4 mg/kg telesnej hmotnosti na deň a to v troch rozdelených dávkach, namerané maximálne a minimálne koncentrácie gentamicínu u dospelých pacientov boli 4,7 µg/ml a 1,0 µg/ml. Pri rovnakej dennej dávke podanej raz denne namerané maximálne a minimálne koncentrácie boli 9,5 µg/ml a 0,4 µg/ml.

Terapeutické koncentrácie v sére sa bežne pohybujú medzi 2 a 8 µg/ml. Maximálne terapeutické koncentrácie v sére sú v rozmedzí 5 – 10 µg/ml pre viacnásobné denné dávkovanie a 20 -30 µg/ml pre jednorazové denné dávkovanie. Maximálne koncentrácie v sére 10 – 12 µg/ml nesmú byť prekročené pri obvyklom spôsobe podávania čiže v niekoľkých dávkach za deň. Pred podaním ďalšej dávky koncentrácia v sére pri obvyklom spôsobe podávania v niekoľkých dávkach za deň musí klesnúť pod 2 µg/ml.

Distribúcia

Objem distribúcie gentamicínu je zhruba ekvivalentný objemu extracelulárnej vody. U novorodencov voda tvorí približne 70 až 75 % telesnej hmotnosti v porovnaní s 50 až 55 % u dospelých. Kompartment extracelulárnej vody je väčší (40 % telesnej hmotnosti v porovnaní s 25 % telesnej hmotnosti u dospelých). Preto objem distribúcie gentamicínu na kg telesnej hmotnosti je ovplyvnený a klesá s postupujúcim vekom z 0,5 až 0,7 l/kg u predčasne narodeného dieťaťa na 0,25 l/kg u dospelého človeka. Väčší objem distribúcie na kg telesnej hmotnosti znamená, že na príslušnú najvyššiu koncentráciu v krvi je potrebné podať vyššiu dávku na kg telesnej hmotnosti.

Distribúcia gentamicínu do jednotlivých orgánov vedie k rozdielnej koncentrácii v tkanivách; najvyššia koncentrácia je v tkanive obličiek. Nižšie koncentrácie sú v pečeni, žľázach, pľúcach a slezine.

Gentamicín prechádza do placenty, koncentrácia v plode môže byť 30 % koncentrácie v plazme matky. Gentamicín prechádza v malých množstvách do materského mlieka (bola tu zistená 1/3 koncentrácie v porovnaní s koncentráciou v plazme u matky).

Po opakovaných injekciách gentamicínu, približne 50 % koncentrácií dosiahnutých v plazme je

nameraných v synoviálnej, pleurálnej, perikardiálnej a peritoneálnej tekutine. Prienik gentamicínu do cerebrospinálnej tekutiny je pri nezápalovej meningitíde veľmi slabý. Pri zápale mozgových blán dosiahnu koncentrácie až 30% koncentrácií nameraných v plazme.

Väzba na plazmatické bielkoviny: menej ako 10 %.

Biotransformácia

Gentamicín nie je metabolizovaný v organizme, ale vylučuje sa nezmenený v mikrobiologicky aktívnej forme.

Eliminácia

Gentamicín je vylučovaný nezmenený v mikrobiologicky aktívnej forme najmä močom a to glomerulárnou filtráciou. Prevládajúci eliminačný polčas u pacientov s normálnou funkciou obličiek je asi 2 - 3 hodiny.

Starší pacienti vylučujú gentamicín pomalšie než mladší pacienti.

Deti majú kratší eliminačný polčas a vyššiu rýchlosť klirensu v porovnaní s dospelými.

U novorodencov do veku troch týždňov je sérový polčas predĺžený asi o 1/3 a rýchlosť vylučovania sa spomalí kvôli nezrelosti funkcie obličiek.

Priemerný polčas vylučovania je 8 hodín u novorodencov v gestačnom veku 26 až 34 týždňov, v porovnaní so 6,7 hodinami u novorodencov v gestačnom veku 35 až 37 týždňov. Podobne sa zvyšujú hodnoty klirensu z približne 0,05 l/h u novorodencov v gestačnom veku 27 týždňov na 0,2 l/h u novorodencov v gestačnom veku 40 týždňov.

Akumulácia gentamicínu sa objaví v tubulárnych bunkách kôry obličiek. Terminálny polčas 100 – 150 hodín je dôsledkom uvoľňovania gentamicínu z týchto hlbokých kompartmentov.

Eliminácia prebieha nezávisle od dávky. Obličkami je vylúčených viac ako 90 % liečiva. Iba 2 % dávky je pri normálnej funkcii obličiek vylúčených extrarenálne. Celkový klirens je približne $0,73 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$. U pacientov s poruchou funkcie obličiek je eliminačný polčas predĺžený v závislosti od stupňa poruchy funkcie obličiek. Dodržiavanie štandardného liečebného programu vedie k akumulácii lieku.

Gentamicín je odstrániteľný dialýzou.

Počas extrakorporálnej hemodialýzy, v závislosti od dĺžky jej trvania, je zo séra odstránených 50 – 80 % gentamicínu. Peritoneálna dialýza je tiež možná; tu je eliminačný polčas medzi 12,5 až 28,5 hodinami a počas 48 až 72 hodín sa vylúči 25 % dávky (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Chronická toxicita

V štúdiách chronickej toxicity (i.m. podanie) vykonaných na rôznych zvieracích druhoch, boli pri vysokých dávkach pozorované nefrotoxické a ototoxické účinky.

Mutagénny a karcinogénny potenciál

Gentamicín nebol mutagénny v *in vitro* ani v *in vivo* testoch. Neexistujú dlhodobé štúdie na zvieratách na karcinogénny potenciál gentamicínu.

Reprodukčná toxicita

Existuje potenciálne riziko poškodenia vnútorného ucha a obličiek plodu, rovnako ako to bolo pozorované v triede aminoglykozidových antibiotík. Po podaní gentamicínu samiciam boli u plodov potkanov a morčiat dokumentované abnormality obličiek.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml roztok na infúziu
Chlorid sodný
Voda na injekcie

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml roztok na infúziu
Edetan disodný
Chlorid sodný
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi. V žiadnom prípade nesmú byť aminoglykozidy miešané v infúznom roztoku s beta-laktámovými antibiotikami (napr. penicilíny, cefalosporíny), erytromycínom alebo lipifysanom (špeciálnou parenterálnou výživou emulzie o/v), keďže ich môžu chemicko-fyzikálne inaktivovať. Platí to tiež pre kombináciu gentamicínu s diazepamom, furosemidom, flekainídiom-acetátom alebo sodnou soľou heparínu.

Nasledujúce liečivá alebo roztoky na rekonštitúciu/riedenie nesmú byť podávané súčasne:

Gentamicín nie je kompatibilný s amfotericínom B, sodnou soľou cefalotínu, sodnou soľou nitrofurantoínu, sodnou soľou sulfadiazínu a s tetracyklínmi.

Pridanie gentamicínu do roztokov obsahujúcich hydrogenuhličitan môže viesť k uvoľneniu oxidu uhličitého.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti neotvoreného balenia lieku:
3 roky

Čas použiteľnosti lieku po prvom otvorení obalu
Z mikrobiologického hľadiska musí byť liek použitý okamžite.
Ak sa liek nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a spravidla by to nemalo presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 - 8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľašky z polyetylénu s nízkou hustotou obsahujúce 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 trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml infúzny roztok a Gentamicin B. Braun 3 mg/ml infúzny roztok sú roztoky určené k priamemu použitiu a nemajú sa pred podaním riediť.

Roztok sa podáva sterilným infúznym setom za použitia aseptickkej techniky. Zariadenie má byť naplnené roztokom tak, aby sa zabránilo vniknutiu vzduchu do systému.

Iba na jednorazové použitie. Nepripájajte čiastočne použité obaly.

Nepoužitý roztok musí byť zlikvidovaný.

Pred použitím musí byť roztok vizuálne skontrolovaný či neobsahuje častice a či nedošlo k zmene farby.

Použitý môže byť len číry roztok bez viditeľných častíc.

Nepoužitý liek alebo odpad má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Nemecko

Poštová adresa:

B. Braun Melsungen AG
34209 Melsungen
Nemecko

Tel.: +49-5661-71-0

Fax: +49-5661-71-4567

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml infúzny roztok: 15/0540/09-S

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml infúzny roztok: 15/0541/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. september 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. február 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2023