sp. zn. sukls251374/2024, sukls251377/2024, sukls251380/2024

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gentamicin Noridem 20 mg/ml injekční/infuzní roztok
Gentamicin Noridem 40 mg/ml injekční/infuzní roztok
Gentamicin Noridem 80 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 20 mg gentamicinu (ve formě gentamicin-sulfátu).
Jedna ampulka s 2 ml roztoku obsahuje 40 mg gentamicinu.

Jeden ml roztoku obsahuje 40 mg gentamicinu (ve formě gentamicin-sulfátu).
Jedna ampulka s 2 ml roztoku obsahuje 80 mg gentamicinu.

Jeden ml roztoku obsahuje 80 mg gentamicinu (ve formě gentamicin-sulfátu).
Jedna ampulka s 2 ml roztoku obsahuje 160 mg gentamicinu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 1,60 mg disiřičitanu sodného.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok.

Čirý a bezbarvý roztok.

pH 3,00–5,50

Osmolalita: 80–90 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Gentamicin je aminoglykosidové antibiotikum se širokým spektrem baktericidní aktivity. Je indikován u dospělých, dospívajících a dětí včetně novorozenců.
Gentamicin je indikován k léčbě závažných infekcí způsobených patogeny citlivými na gentamicin.

Za těchto podmínek lze gentamicin použít v následujících případech:

- infekce močových cest;
- bakteriální endokarditida;

- intraabdominální infekce;
- meningitida způsobená gramnegativními patogeny;
- osteomyelitida a bakteriální artritida;
- léčba pacientů s febrilní neutropenií, u níž je podezření, že je způsobena bakteriální infekcí;
- nozokomiální a ventilátorová pneumonie (HAP a VAP);
- listerióza;
- závažné novorozenecké infekce.

Léčba pacientů s bakteriemií, která se vyskytuje v souvislosti s některou z výše uvedených infekcí nebo u níž existuje podezření, že s ní souvisí.

Poznámka:

Kombinovaná léčba je indikována především společně s beta-laktamovým antibiotikem nebo s antibiotikem účinným proti anaerobním bakteriím u život ohrožujících infekcí s neznámým patogenem, u smíšených anaerobních/aerobních infekcí, u bakteriální endokarditidy, u systémových infekcí způsobených pseudomonádami a u pacientů s febrilní neutropenií, u které je podezření na bakteriální infekci.

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení pro vhodné používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka závisí na závažnosti klinického obrazu, nastavení, renální funkci pacienta a typu infekce. K dispozici je několik prezentací gentamicinu, z nichž některé jsou vhodnější k podávání vysokých dávek intravenózně. Dávka se vyjadřuje podle tělesné hmotnosti pacienta.

Doporučená denní dávka u dospívajících a dospělých s normální funkcí ledvin má být přednostně podána v jedné dávce nebo rozdělena do 2 dílčích dávek.
U některých specifických patogenů nebo některých míst infekce může být podle doporučení národních a místních doporučení zvolena frekvence dávkování vyšší než dvakrát denně.

Dávkování jednou denně se nedoporučuje v případě endokarditidy, v závislosti na patogenech, které jsou původci infekce. Je třeba dodržovat národní a místní doporučení pro léčbu gentamicinem a monitorování sérové koncentrace u endokarditidy.

Výpočet dávky má vycházet z ideální tělesné hmotnosti.

Doporučení pro dávkování
Dávkování (dospělí a dospívající)

Doporučená dávka: 3–6 mg gentamicinu/kg/den

Následné dávky mají být upraveny podle hladin sérových koncentrací (viz "Doporučení pro monitorování") s použitím lokálních doporučení nebo nomogramů.

Dávkování při poruše funkce ledvin

Gentamicin se vylučuje především glomerulární filtrací. Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin se proto musí odpovídajícím způsobem upravit.
Úprava dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin má být rovněž založena na terapeutickém monitorování léčiv. U pacientů s dávkovacím režimem jednou denně se obecně doporučuje prodloužení dávkovacího intervalu. Počáteční dávkovací interval má být nejméně 24 hodin a

prodlužován podle stupně poruchy funkce ledvin a výsledků monitorování hladiny sérového gentamicinu. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) jsou k dispozici omezené údaje pro podávání dávky jednou denně.

Úprava dávky
K dispozici jsou nomogramy pro výpočet dávky nebo dávkovacího intervalu, které závisí na věku pacienta, tělesné hmotnosti a stavu funkce ledvin a plazmatických koncentracích. Pokud jsou k dispozici, je třeba se řídit lokálními doporučeními. Pokud nomogramy nebo lokální doporučení nejsou k dispozici, lze použít následující:

Pro úpravu dávkování existují dvě možnosti:

A. Prodloužení dávkovacího intervalu při zachování stejné dávky (následné dávky shodné s počáteční dávkou).

B. Snížení dávky při zachování stejných dávkovacích intervalů (následné dávky menší než počáteční dávka).

U pacientů s dávkováním jednou denně je vhodnější prodloužení dávkovacího intervalu. U pacientů s vícenásobným denním dávkováním je preferováno snížení dávky.

Následující tabulka poskytuje doporučení pro snížení dávky při zachování stejných dávkovacích intervalů (8hodinový dávkovací interval):

Sérový kreatinin (mg/100 ml)	**Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m^2)**	**Následné dávky (procento počáteční dávky)**
méně než 1,0	více než 100	100
1,1–1,3	71–100	80
1,4–1,6	56–70	65
1,7–1,9	46–55	55
2,0–2,2	41–45	50
2,3–2,5	36–40	40
2,6–3,0	31–35	35
3,1–3,5	26–30	30
3,6–4,0	21–25	25
4,1–5,1	16–20	20
5,2–6,6	11– 15	15
6,7–8,0	méně než 10	10

Je nutné také pamatovat na to, že funkce ledvin se může v průběhu léčby měnit.

Jako kritérium má být preferována clearance kreatininu zejména u pacientů s kolísajícími plazmatickými koncentracemi kreatininu, jako jsou ty pozorované u závažných infekcí (např. sepse).

Pokud jsou známy pouze hodnoty sérového kreatininu, clearance kreatininu může být odhadnuta podle následujících vzorců:

Muži:

$$Clcr = \frac{\text{Tělesná hmotnost v (kg)} \times (140 \text{ minus věk [roky]})}{72 \times \text{sérový kreatinin (mg/100 ml)}}$$

nebo

Muži:

$$Clcr = \frac{\text{Tělesná hmotnost v (kg)} \times (140 \text{ minus věk [roky]})}{0{,}814 \times \text{sérový kreatinin (µmol/l)}}$$

Ženy: 0,85×výše uvedená hodnota

Pokud se k hodnocení funkce ledvin používají hodnoty sérového kreatininu, mají být tyto hodnoty změřeny několikrát, protože korelace s hodnotami clearance kreatininu existuje pouze tehdy, když porucha funkce ledvin zůstává stejná.

Pediatrická populace

Denní dávka doporučená u dětí ve věku od 1 roku s normální funkcí ledvin je 3–6 mg/kg/den v jednorázové dávce (preferováno) nebo ve dvou dílčích dávkách. Doporučená denní dávka u dětí po prvním měsíci života je 4,5–7,5 mg/kg denně a má být přednostně podána jako jednorázová dávka, případně rozdělena do dvou dílčích dávek. Doporučená denní dávka u novorozenců je 4–7 mg/kg tělesné hmotnosti denně. Vzhledem k delšímu poločasu se novorozencům podává požadovaná dávka jako jednorázová dávka.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat přípravě (ředění) a podávanému množství. Jakákoli chyba, byť nepatrná, může mít zásadní vliv na získané sérové koncentrace.

Starší pacienti

Existují určité důkazy, že starší pacienti mohou být náchylnější k toxicitě aminoglykosidů, ať už sekundárně v důsledku předchozího sluchového/vestibulárního postižení nebo hraniční renální dysfunkce. Proto má být léčba pečlivě monitorována častým stanovením sérových koncentrací gentamicinu, hodnocením renálních funkcí a známek ototoxicity. Pokud je funkce ledvin narušena, má být doporučená denní dávka snížena a přizpůsobena funkci ledvin.

Porucha funkce jater

V případě poruchy funkce jater může být gentamicin předepsán a není nutná úprava dávkování.

Dávkování pro hemodialyzované pacienty

Gentamicin je dialyzovatelný. Při hemodialýze trvající 4–5 hodin nebo 8–12 hodin lze očekávat snížení koncentrací o 50–60 %, resp. 70–80 %. Po každé dialýze musí být pacientovi podány individuální potencující dávky na základě aktuálních sérových koncentrací gentamicinu. Obvykle je doporučená dávka po dialýze 1–1,7 mg/kg tělesné hmotnosti.

Vzhledem k tomu, že hemodialyzovaní pacienti jsou obvykle léčeni antikoagulancii, nesmí být v těchto případech podávány intramuskulární injekce z důvodu rizika vzniku hematomu.

Obézní pacienti

Výpočet dávky má vycházet z ideální tělesné hmotnosti. V případech výrazné obezity je třeba pečlivě sledovat sérové koncentrace gentamicinu.

Doporučení pro monitorování
Pravidelné sledování sérové koncentrace gentamicinu se doporučuje u všech pacientů, a to zejména u starších pacientů, novorozenců, obézních pacientů a u pacientů s poruchou funkce ledvin, a také u pacientů s cystickou fibrózou. Gentamicin nemá být předepisován, pokud nelze sledovat sérové

koncentrace.

Neexistují žádná všeobecně přijatá doporučení pro terapeutické monitorování gentamicinu. Pokud jsou k dispozici, je třeba se řídit lokálními doporučeními pro monitorování a úpravu dávky. Obvykle se doporučuje následující: doporučuje se monitorování před podáním dávky („minimální koncentrace“), aby byl zajištěn správný interval mezi jednotlivými dávkami. Minimální koncentrace se měří na konci dávkovacího intervalu a nemají překročit 1 mg/l při dávkování jednou denně nebo 2 mg/l při dávkování vícekrát denně. Koncentrace přesahující tyto hodnoty indikují potřebu prodloužit interval mezi dávkami, nikoliv snížení dávky.

Doporučuje se monitorování po podání dávky („maximální koncentrace“) ke kontrole adekvátnosti dávky nebo k ujištění, že dávka není nadměrná a nemůže způsobit toxicitu. Maximální koncentrace mají být měřeny jednu hodinu po intravenózní bolusové nebo intramuskulární bolusové dávce nebo 30 minut po ukončení infuze. Plazmatická koncentrace < 4 mg/l indikuje, že dávka je pravděpodobně nedostatečná a je třeba zvážit zvýšení dávky; plazmatické koncentrace > 10 mg/l indikují zvýšené riziko toxicity, zejména ototoxicity, a je třeba zvážit snížení dávky.

Jakákoli změna dávky má být znovu posouzena pomocí koncentrací před a po podání dávky, aby se potvrdila adekvátnost nové dávky a vhodnost dávkovacího intervalu.

Způsob podání

K intramuskulární, intravenózní injekci nebo k intravenózní infuzi po naředění.
Pro intramuskulární a intravenózní dávkování se doporučuje stejné dávkovací schéma.
Intramuskulární podání má být zváženo, pokud není intravenózní cesta možná nebo je pro pacienta méně vhodná.

Gentamicin může být, pokud je to lékařsky indikováno, podán přímo do žíly v neředěné formě; injekce musí být podávána pomalu po dobu 2–3 minut. Rychlé přímé intravenózní podání může zpočátku vést ke zvýšení potenciálně neurotoxickým koncentracím a je nezbytné, aby byla předepsaná dávka podávána po doporučenou dobu.
Alternativně má být předepsaná dávka rozpuštěna a ž ve 100 ml 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) nebo 5% injekčního roztoku glukózy (50 mg/ml) a roztok podat infuzí ne delší než 20 minut. Injekce/infuze se nesmí podávat společně s jinými léčivými látkami (viz také bod 6.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Subkutánní podání z důvodu nedostatečné účinnosti a vzniku nekrózy v místě vpichu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Varování
V případě pokročilého poškození ledvin nebo již existující hluchoty nitroušního původu se má gentamicin používat pouze v život ohrožujících indikacích. Vzhledem k tomu, že gentamicin má vlastnosti neuromuskulárního blokátoru, je nutná zvláštní opatrnost u pacientů s již existujícím neuromuskulárním onemocněním (např. myasthenia gravis, Parkinsonova choroba). To platí i pro pacienty, kteří současně dostávají svalová relaxancia (např. při perioperačním podávání gentamicinu). Dalšími hlavními faktory, které mohou pacienty predisponovat k toxicitě, jsou cukrovka, vestibulokochleární poruchy, otitis media, otitis media v anamnéze, předchozí používání ototoxických léčivých přípravků a geneticky podmíněná vysoká citlivost na ototoxicitu vyvolanou aminoglykosidy.

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

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

Poškození ledvin a vestibulokochleárního systému

Porucha funkce ledvin
Klinické příznaky poškození ledvin jsou: proteinurie, cylindrurie, hematurie, oligurie, zvýšené koncentrace kreatininu a močoviny v krvi. V ojedinělých případech může dojít k akutnímu selhání ledvin (viz bod 4.8).
Účinky na vestibulokochleární nerv
Může dojít k poškození vestibulokochleárního nervu (n.VIII) s následným ovlivněním rovnováhy i sluchu. Vestibulární poškození je nejčastější ototoxickou reakcí. Ztráta sluchu se zpočátku projevuje poruchou sluchu v oblasti vysokých frekvencí a je obvykle ireverzibilní.
Příznaky ototoxicity jsou: závratě, tinitus, vertigo, ztráta rovnováhy a méně často ztráta sluchu (viz bod 4.8). U pacientů v terminálním stádiu selhání ledvin, kteří jsou na intermitentní hemodialýze nebo chronické peritoneální dialýze, jde především o ototoxicitu, protože ledviny již nejsou funkční.

Pediatrická populace
Podle dostupných údajů jsou nefrotoxicita a ototoxicita u novorozenců a dětí stále vzácné.

Rizikové faktory
Rizika rozvoje nefrotoxicity a ototoxicity se zvyšují při léčbě delší než 5–7 dní, a to i u zdravých osob; riziko je větší u pacientů s poruchou funkce ledvin. Nicméně časná toxicita se může objevit již při prvních dávkách.

Nefrotoxicita je nezávislá na dosažené maximální plazmatické koncentraci (C_{max}). Pokud jde o kochleární a vestibulární toxicitu, neexistuje žádný důkaz o korelaci se získanou maximální plazmatickou koncentrací, a to ani v případě, že je léčba podávána v jedné denní dávce.

Hlavními rizikovými faktory nefrotoxicity (a u některých pacientů i ototoxicity) jsou:
- nejčastější klinické situace, které podporují hypoperfuzi ledvin a jsou doprovázeny nižší eliminací aminoglykosidů:
  - věk > 75 let (fyziologická změna funkce ledvin, která začíná od 60 let);
  - dehydratace, často související s věkem;
  - kombinace s některými léčivými přípravky, zejména kličkovými diuretiky (viz bod 4.5);
  - selhání levé komory, hypovolemie, šokový stav;
  - hypalbuminemie;
  - cirhóza stupně B a C podle Childovy-Pughovy klasifikace.

- klinické situace, které zvyšují riziko poškození ledvin:
  - již existující nebo souběžná nefropatie;
  - kombinace s některými léčivými přípravky (viz bod 4.5).

Průjem spojený s antibiotiky a pseudomembranózní kolitida
Při kombinaci gentamicinu s jinými antibiotiky byly pozorovány průjem a pseudomembranózní kolitida. Tyto diagnózy je třeba zvážit u každého pacienta, u kterého se během léčby nebo bezprostředně po ní objeví průjem. Pokud se u pacienty během léčby vyskytne závažný a/nebo krvavý průjem, je třeba podávání gentamicinu přerušit a zahájit odpovídající léčbu. Antiperistaltika jsou kontraindikována (viz bod 4.8).

Léčba gentamicinem může způsobit přerůstání mikroorganismů rezistentních na léčivo. Pokud k tomu dojde, má být zahájena odpovídající léčba.

Bezpečnostní opatření
Aby se předešlo nežádoucím účinkům léku, doporučuje se kontinuální monitorování renálních funkcí (sérová hladina kreatininu, clearance kreatininu před podáním, během a po něm) a kontroly vestibulárních a kochleárních funkcí, stejně jako jaterních a laboratorních parametrů.

- Monitorování sérové hladiny gentamicinu (viz bod 4.2).
- Pokud je to možné, omezte délku léčby na 10–14 dní.
- Vyhněte se nové léčbě aminoglykosidy bezprostředně po předchozím léčbě aminoglykosidy: pokud je to možné, dodržujte 7–14denní interval bez léčby.
- Pokud je to možné, nepodávat současně jiné potenciálně oto- a nefrotoxické látky. Pokud se tomu nelze vyhnout, je indikováno zvláště pečlivé monitorování funkce ledvin.
- Zajistěte dostatečnou hydrataci a produkci moči.

Jednorázová denní dávka
Údaje o jednorázové denní dávce ukazují, že tento způsob předepisování:
- optimalizuje farmakokineticko-farmakodynamické parametry (viz bod 5.1);
- podporuje tkáňovou difuzi;
- má klinickou účinnost přinejmenším identickou s účinností získanou po podání dávky rozdělené do několika dílčích injekcí;
- je zodpovědný za nefrotoxicitu a ototoxicitu srovnatelnou nebo dokonce nižší než toxicita pozorovaná u jiných způsobů podávání;
- snižuje riziko vzniku rezistentních mutantních kmenů.

Tento léčivý přípravek obsahuje:
- Disiřičitan sodný, který může vzácně způsobit závažné alergické reakce a bronchospasmus.
- Sodík: tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné ampulce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Je třeba se vyhnout současnému podávání gentamicinu a jiných potenciálně ototoxických nebo nefrotoxických léčivých přípravků. Pokud jsou takové kombinace nezbytné, musí se zvýšit monitorování sluchových/renálních funkcí.

Kontraindikované kombinace: současné podávání jiných aminoglykosidů je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika nefrotoxicity a ototoxicity.

Kombinace, které se nedoporučují
+ Polymyxin B: aditivní nefrotoxické účinky. Pokud se kombinaci nelze vyhnout, má být bakteriologické zdůvodnění jejího použití nezpochybnitelné a je nutný přísný dohled.

+ Botulotoxin: riziko potenciace účinků botulotoxinu aminoglykosidy (extrapolováno na základě účinků pozorovaných u botulismu). Použijte jiné antibiotikum.

Kombinace vyžadující opatrnost při použití
+ Cefalotin: bylo zjištěno, že cefalotin zvyšuje nefrotoxicitu aminoglykosidů.
Monitorujte funkce ledvin.

+ Nedepolarizující svalová relaxancia: potenciace nedepolarizujících svalových relaxancií, když je antibiotikum podáno parenterálně a/nebo peritoneálně před, během nebo po podání neuromuskulárního blokátoru.
Sledujte stupeň svalové relaxace na konci anestezie.

+ Kličková diuretika: zvýšená nefrotoxická a ototoxická rizika kvůli aminoglykosidu (porucha funkce ledvin spojená s dehydratací vyvolanou diuretiky).
Kombinace je možná společně s monitorováním stavu hydratace, renálních a vestibulokochleárních funkcí a plazmatických koncentrací aminoglykosidů.

Kombinace, které je třeba vzít v úvahu
+ Ostatní aminoglykosidy při postupném podávání: musí být vzato v úvahu riziko kumulativní ototoxicity.

+ Amfotericin B podávaný intravenózně: zvýšené riziko nefrotoxicity.

+ Cyklosporin: větší zvýšení sérového kreatininu než u samotného cyklosporinu se zvýšeným nefrotoxickým rizikem.

+ Organoplatinové sloučeniny: aditivní nefrotoxické a/nebo ototoxické účinky, zejména v případech předchozí poruchy funkce ledvin. U léčivých přípravků obsahujících cisplatinu je třeba mít na paměti, že nefrotoxicita gentamicinu může být zvýšena po dobu dalších 3 až 4 týdnů po podání těchto látek.

+ Takrolimus: větší zvýšení sérové hladiny kreatininu než u samotného takrolimu (synergie nefrotoxických účinků obou látek).

+ Anestezie methoxyfluranem: aminoglykosidy mohou zvýšit nefrotoxický účinek methoxyfluranu. Při současném používání jsou možné extrémně závažné nefropatie.

+ Indometacin: pravděpodobně zvyšuje plazmatické koncentrace gentamicinu u novorozenců.

+ Antikoagulancia: současné používání s perorálními antikoagulancii může zvýšit hypotrombinemický účinek.

+ Bisfosfonáty: současné používání s bisfosfonáty může zvýšit riziko hypokalcemie.

+ Jodované kontrastní látky, methotrexát, antivirotika (např. skupina "-ciklovir", foskarnet), pentamidin mohou zvýšit riziko nefrotoxicity.

+ Kombinace s antibiotiky ze skupiny glykopeptidů, jako je vankomycin a teikoplanin, by zvýšila riziko vestibulokochleárního poškození.

+Antagonismus účinku se může objevit při současném podávání gentamicinu buď s neostigminem nebo pyridostigminem.

+ Digoxin: je známo, že gentamicin zvyšuje sérové koncentrace digoxinu.

Gentamicin/ostatní antibiotika

Kombinovaná terapie s vhodnými antibiotiky (např. s beta-laktamy) může vést k synergickému účinku. Synergické účinky byly popsány s (acyl)aminopeniciliny (amoxicilinem) na bakterii *Pseudomonas aeruginosa*, s ampicilinem na enterokoky a s cefalosporiny na *Klebsiella pneumoniae.*

Specifické problémy nerovnováhy INR
U pacientů léčených antibiotiky byly hlášeny četné případy zvýšené aktivity antagonistů vitaminu K. Jako rizikové faktory se jeví výrazný infekční nebo zánětlivý kontext spolu s věkem a celkovým stavem pacienta. Za těchto okolností se zdá obtížné rozlišit, zda je nástup nerovnováhy INR způsoben samotným infekčním onemocněním nebo jeho léčbou. Určité skupiny antibiotik jsou však do tohoto procesu zahrnuty více než jiné, zejména fluorochinolony, makrolidy, cykliny, kotrimoxazol a některé cefalosporiny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Adekvátní údaje o použití gentamicinu během těhotenství nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly toxický účinek gentamicinu na reprodukci (viz bod 5.3).

Gentamicin proniká placentární bariérou a dosahuje měřitelných koncentrací ve tkáni plodu a v plodové vodě. Existuje potenciální riziko, že gentamicin může vést k poškození vnitřního ucha a ledvin u plodu, proto je žádoucí hodnocení sluchových funkcí novorozence (otoakustické emise).

Z těchto důvodů se gentamicin má v těhotenství používat v zásadě pouze v případě život ohrožujících indikací a pokud nejsou k dispozici bezpečnější terapeutické alternativy.

Kojení
Malé množství gentamicinu se vylučuje do lidského mléka a nízké koncentrace byly zjištěny v séru kojených dětí. Musí být učiněno rozhodnutí, zda přestat kojit nebo zda přerušit či nepodat gentamicin. U kojených dětí se může objevit průjem a kolonizace sliznic kvasinkovými houbami. Je třeba vzít v úvahu možnost senzibilizace.

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). Muži mají být poučeni, že během léčby nemají počít dítě a musí používat účinnou antikoncepci během léčby a ještě 3 měsíce po ní. Před zahájením léčby mají být muži poučeni, aby se poradili ohledně uchovávání spermatu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie o vlivu na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Vzhledem k tomu, že tato léčba pravděpodobně způsobí poruchu rovnováhy, mají být řidiči a obsluha strojů na toto potenciální riziko upozorněni.

4.8 Nežádoucí účinky

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které jsou považovány za nejpravděpodobněji související s léčbou, jsou uvedeny níže podle orgánu a frekvence. Frekvence jsou definovány jako:

velmi časté (≥1/10);
časté (≥1/100 až <1/10);
méně časté (≥1/1 000 až <1/100);
vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000);
velmi vzácné (<1/10 000);
není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída systémových orgánů	**Časté (≥1/100 až <1/10)**	**Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)**	**Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)**	**Velmi vzácné (<1/10 000)**	**Není známo (z dostupných údajů nelze určit)**
Infekce a infestace					Superinfekce (způsobená bakteriemi rezistentními na gentamicin), pseudomembra-nózní kolitida (viz bod 4.4)[1]
Poruchy krve a lymfatického systému		Dyskrazie		Trombocyto-penie, retikulocyto-	

Třída systémových orgánů	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)	Velmi vzácné (<1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
				penie, leukopenie, eozinofilie, granulocyto-penie, anémie	
Poruchy imunitního systému					Anafylaktická reakce (včetně anafylaktického šoku) a hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy			Hypokalemie, hypokalcemie, hypomagnesemie, Bartterův syndrom u pacientů léčených vysokými dávkami po dlouhou dobu (více než 4 týdny), ztráta chuti k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti	Hypofosfa-temie	
Psychiatrické poruchy				Zmatenost, halucinace, deprese	
Poruchy nervového systému			Polyneuropatie, periferní parestezie	Encefalopa-tie, záchvaty křečí, neuromusku-lární blokáda, závratě, vertigo, poruchy rovnováhy, bolest hlavy (viz bod 4.4)	Letargie
Oční poruchy				Poruchy zraku	
Poruchy ucha a labyrintu				Poškození vestibulárníh o nervu, ztráta sluchu, Meniérova choroba, tinitus (viz bod 4.4)	Ireverzibilní ztráta sluchu, hluchota
Cévní poruchy				Hypotenze, hypertenze	

Třída systémových orgánů	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)	Velmi vzácné (<1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Gastrointesti-nální poruchy			Zvracení, nauzea zvýšená salivace, stomatitida		
Hepatobiliární poruchy			Zvýšená aspartátamino-transferáza (AST), zvýšená alaninamino-transferáza (ALT), zvýšená alkalická fosfatáza (ALP) (vše reverzibilní). zvýšený sérový bilirubin		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Alergická kožní vyrážka	Zčervenání kůže	Erythema multiforme, alopecie	Toxická epidermální nekróza, Stevensův-Johnsonův syndrom[2], kopřivka, purpura
Poruchy pohybového aparátu a pojivové tkáně			Myalgie	Amyostazie	
Poruchy ledvin a močových cest	Porucha funkce ledvin		Zvýšený dusík v krvi (reverzibilní)	Akutní selhání ledvin, hyperfosfatu-rie, aminoacidu-rie, Fanconiho syndrom u pacientů dlouhodobě léčených vysokými dávkami (viz bod 4.4)	
Obecné poruchy a reakce v místě podání			Zvýšená tělesná teplota	Bolest v místě vpichu	

[1] Obecně se v těchto případech jedná i o jiná antibiotika.
[2] Může se vyskytnout jako hypersenzitivní reakce.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky 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 úzký terapeutický index. V případě kumulace (např. v důsledku poruchy funkce ledvin) může dojít k poškození ledvin a vestibulokochleárního nervu. Poškození ledvin koreluje s minimálními koncentracemi vyššími než 4 mg/l.

Léčba v případě předávkování:
Přerušte léčbu. Neexistuje žádné specifické antidotum. V případě předávkování nebo toxické reakce sníží sérové hladiny gentamicinu peritoneální dialýza nebo hemodialýza.

V případě neuromuskulární blokády (většinou způsobené interakcemi, podrobněji viz bod 4.5) je vhodné podání chloridu vápenatého; v případě potřeby umělá ventilace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Aminoglykosidová antibiotika; jiné aminoglykosidy
ATC kód: J01GB03

Mechanismus účinku
U gentamicinu je mechanismus účinku založen na narušení biosyntézy bílkovin na bakteriálním ribozomu v důsledku interakce s rRNA a následné inhibice translace. To vede k baktericidnímu účinku. Je baktericidní s větší antibakteriální aktivitou než streptomycin, neomycin nebo kanamycin.

Gentamicin je obecně účinný proti mnoha aerobním gramnegativním bakteriím a některým aerobním grampozitivním bakteriím. Gentamicin je neúčinný proti plísním, virům a většině anaerobních bakterií.

Vztah PK/PD
Účinnost do značné míry závisí na poměru mezi maximální sérovou koncentrací (C_{max}) a minimální inhibiční koncentrací (MIC) patogenu.

Mechanismus rezistence
Rezistence na gentamicin může být založena na následujících mechanismech:

- Enzymatická inaktivace: Enzymatické modifikace molekul aminoglykosidů jsou nejčastějším mechanismem rezistence. Za to jsou zodpovědné acetyltransferázy, fosfotransferázy nebo nukleotidyltransferázy, které jsou většinou kódovány plazmidem.

- Snížená penetrace a aktivní eflux: Tyto mechanismy rezistence se vyskytují hlavně u bakterie *Pseudomonas aeruginosa*.

- Změna cílové struktury: Modifikace uvnitř ribozomů jsou příčinou rezistence. Ty se vyskytují buď v důsledku mutace nebo tvorby methyltransferáz.

Gentamicin je do značné míry zkříženě rezistentní na jiná aminoglykosidová antibiotika.

Hraniční hodnoty testování citlivosti

Gentamicin se testuje pomocí standardní řady ředění. Byly stanoveny následující minimální inhibiční koncentrace pro senzitivní a rezistentní zárodky:

EUCAST (Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti) hraniční hodnoty (verze 12.0, 2022-01-01):

Patogen	Senzitivní	Rezistentní
Enterobacterales (systémové infekce) [(1)]	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Enterobacterales (infekce pocházející z močových cest)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Acinetobacter spp. (systémové infekce) [(1)]	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Acinetobacter spp (infekce pocházející z močových cest)	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Staphylococcus aureus	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Koaguláza-negativní stafylokoky	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Enterococcus spp. (test na vysokou úroveň aminoglykosidové resistence)	Poznámka[2]	Poznámka[2]
Viridující streptokoky (test na vysokou úroveň aminoglykosidové rezistence)	Poznámka[2]	Poznámka[2]
PK-PD (druhově nespecifické) hraniční hodnoty	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l

[1] U systémových infekcí musí být aminoglykosidy používány v kombinaci s jinou aktivní léčbou. Za těchto okolností lze k rozlišení mezi organismy s mechanismy získané rezistence a bez nich použít hraniční hodnotu/ECOFF v závorce. U izolátů bez mechanismů rezistence zahrňte ve zprávě komentář: "Aminoglykosidy se často podávají v kombinaci s jinými látkami, a to buď k podpoře aktivity aminoglykosidu, nebo k rozšíření terapeutického spektra. U systémových infekcí musí být aminoglykosid podporován jinou aktivní léčbou." Další informace naleznete na adrese: http://www.eucast.org/guidance_documents/.

[2] Gentamicin lze použít ke screeningu rezistence na vysoké koncentrace aminoglykosidů (HLAR). Negativní test: izoláty s MIC gentamicinu ≤ 128 mg/l nebo průměrem zóny ≥ 8 mm. Izolát je divokého typu pro gentamicin s nízkým stupněm přirozené rezistence. U ostatních aminoglykosidů tomu tak nemusí být. Synergii s peniciliny nebo glykopeptidy lze očekávat, pokud je izolát citlivý na penicilin nebo glykopeptid. Pozitivní test: izoláty s MIC gentamicinu > 128 mg/l nebo průměrem zóny <8 mm. Izolát je vysoce rezistentní ke gentamicinu a dalším aminoglykosidům, kromě streptomycinu, který musí být v případě potřeby testován samostatně. Nedojde k synergii s peniciliny nebo glykopeptidy.

Prevalence získané rezistence

Prevalence získané rezistence se u jednotlivých druhů může lišit geograficky i časově.
Proto je třeba mít lokální informace o situaci rezistence, zejména pro adekvátní léčbu závažných infekcí. Pokud je na základě lokální situace v oblasti rezistence účinnost gentamicinu sporná, je třeba vyhledat odbornou terapeutickou radu. Zejména v případě závažných infekcí nebo selhání léčby je třeba hledat o mikrobiologickou diagnózu - s detekcí patogenu a jeho citlivosti na gentamicin.

Běžně senzitivní druhy

Aerobní grampozitivní mikroorganismy
Staphylococcus aureus *Staphylococcus saprophyticus°*
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
Acinetobacter pittii *Citrobacter freundii* *Enterobacter aerogenes* *Enterobacter cloacae* *Escherichia coli* *Klebsiella oxytoca* *Klebsiella pneumoniae* *Proteus vulgaris* *Proteus mirabilis* *Salmonella enterica (*Enteritis-Salmonellen*)* *Serratia liquefaciens°* *Serratia marcescens*
Druhy, pro které může být problém získaná rezistence
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
Staphylococcus epidermidis+ *Staphylococcus haemolyticus+* *Staphylococcus hominis*
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
Acinetobacter baumannii *Morganella morganii* *Pseudomonas aeruginosa*
Přirozeně rezistentní organismy
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
Enterococcus spp. *§* *Streptococcus* spp.*§*
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
Burkholderia cepacia *Legionella pneumophila* *Stenotrophomonas maltophilia*
Anaerobní mikroorganismy
Bacteroides spp. *Clostridioides difficile*
Ostatní
Chlamydia spp. *Chlamydophila* spp. *Mycoplasma* spp. *Ureaplasma urealyticum*

° V době zveřejnění tabulky nebyly k dispozici žádné aktuální údaje. V primární literatuře, standardních referencích a terapeutických doporučeních se citlivost předpokládá.
+ Alespoň v jednom regionu je míra rezistence vyšší než 50 %.
*§ Klinický účinek prokázán v kombinaci s penicilinem při terapii enterokokové a streptokokové endokarditidy, kdy neexistuje vysoký stupeň rezistence (*enterokoky*).*
 # Na jednotkách intenzivní péče je míra rezistence ≥ 10 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Jako u všech aminoglykosidových antibiotik nedochází po perorálním podání prakticky k žádné absorpci gentamicinu zdravou střevní sliznicí. Terapeutické použití je tedy parenterální, tj. intravenózní nebo intramuskulární.

Po intramuskulárním podání dávky 1 mg/kg tělesné hmotnosti jsou průměrné maximální koncentrace gentamicinu 3,5–6,4 mg/l naměřeny po 30–60 minutách. Po krátké intravenózní infuzi trvající 15–30 minut jsou po jedné hodině naměřeny sérové koncentrace podobné těm po intramuskulárním podání.

Terapeutické sérové koncentrace jsou obecně mezi 2 a 8 mg/l. Maximální sérové koncentrace 10–12 mg/l nemají být překročeny při konvenčním podávání několikrát denně. Před opakovaným podáním má sérová koncentrace klesnout na méně než 2 mg/l u pacientů při konvenčním podávání několikrát denně. Minimální hladina má být nižší než 1 mg/l při podávání jednou denně.

Distribuce

U gentamicinu je distribuční objem zhruba ekvivalentní objemu extracelulární tekutiny. U novorozenců tvoří voda 70 až 75 % tělesné hmotnosti ve srovnání s 50 až 55 % u dospělých. Extracelulární kompartment je větší (40 % tělesné hmotnosti ve srovnání s 25 % tělesné hmotnosti u dospělých). Distribuční objem gentamicinu na kg tělesné hmotnosti je tedy ovlivněn a s rostoucím věkem klesá z 0,5 až 0,7 l/kg u nedonošených dětí na 0,25 l/kg u dospívajících. Větší distribuční objem na kg tělesné hmotnosti u novorozenců znamená, že pro dosažení adekvátní maximální koncentrace v krvi musí být podána vyšší dávka na kg tělesné hmotnosti.

Distribuce gentamicinu do jednotlivých orgánů vede k různým tkáňovým koncentracím, přičemž nejvyšší koncentrace jsou přítomny v renální tkáni. Nižší koncentrace se nacházejí v játrech a žlučníku, plicích a slezině. Po parenterálním podání není v mozkové a nervové tkáni gentamicin detekovatelný a při krátkodobé léčbě nebyly zjištěny žádné měřitelné koncentrace v kostech. Gentamicin neproniká do prostaty.

Po opakované injekci gentamicinu je přibližně 50 % dosažitelných plazmatických koncentrací naměří v synoviální, pleurální, perikardiální a peritoneální tekutině. Průnik gentamicinu do mozkomíšního moku je minimální, a to i při zánětu mozkových blan (až 20 % odpovídajících plazmatických koncentrací).

Gentamicin prochází placentou. Fetální koncentrace mohou dosahovat až 30 % plazmatických koncentrací matky. Malé množství gentamicinu se vylučuje do lidského mateřského mléka (kde jsou koncentrace 1/3 koncentrací v mateřské plazmě).

Vazba na plazmatické proteiny: méně než 10 %.

Systémová absorpce gentamicinu a dalších aminoglykosidů byla hlášena po lokálním použití na obnaženou kůži a popáleniny a po instilaci a výplachu ran, tělních dutin a kloubů.

Biotransformace a eliminace

Gentamicin se v těle nemetabolizuje, ale vylučuje se v nezměněné mikrobiologicky aktivní formě převážně ledvinami glomerulární filtrací. Eliminační poločas u pacientů s normální funkcí ledvin je přibližně 2 až 3 hodiny.

Konstanta rychlosti eliminace je:

1. 0,02 hod^{-1} u pacientů s anurií*
2. 0,30 hod^{-1} u normálních pacientů

* Proto se u pacientů s anurií musí postupovat opatrně po obvyklé počáteční dávce, přičemž jakékoli následné podání se musí snížit v souladu s plazmatickými koncentracemi gentamicinu.

U novorozenců je rychlost eliminace snížena kvůli nezralé renální funkci. Průměrný eliminační poločas je asi 8 hodin u novorozenců do gestačního věku 26 až 34 týdnů, ve srovnání s asi 6,7 hodin u novorozenců s gestačním věkem 35 až 37 týdnů. V souladu s tím se hodnoty clearance zvyšují z přibližně 0,05 l/h u novorozenců s gestačním věkem 27 týdnů na 0,2 l/h u novorozenců s gestačním věkem 40 týdnů.

Gentamicin se hromadí v tubulárních buňkách kůry ledvin. Terminální poločas kolem 100–150 hodin vyplývá z uvolňování gentamicinu z tohoto hlubokého kompartmentu.

Vylučování není závislé na dávce. Více než 90 % látky se vylučuje ledvinami. Pouze asi 2 % podané dávky se u pacientů s normální funkcí ledvin vylučují extrarenálně. Celková clearance je přibližně 0,73 $ml/min^{-1}/ kg^{-1}$. Koncentrace v žluči jsou obecně nízké, což odráží špatnou biliární eliminaci.

Při poruše funkce ledvin se eliminační poločas prodloužuje v závislosti na stupni poruchy funkce ledvin. Udržování obvyklého dávkovacího režimu vede ke kumulaci. Gentamicin je zcela dialyzovatelný.

Při extrakorporální hemodialýze se v závislosti na délce trvání dialýzy odstraní ze séra 50–80 % gentamicinu. Je také možná peritoneální dialýza; v takovém případě jsou eliminační poločasy mezi 12,5 a 28,5 hodinami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Chronická toxicita
Ve studiích chronické toxicity (i.m. aplikace) na různých druzích zvířat byly pozorovány nefrotoxické a ototoxické účinky při vysokých dávkách.

Mutagenní a tumorigenní potenciál
Gentamicin nevykazoval v různých testovacích systémech *(in vitro* a *in vivo*) žádný mutagenní potenciál.

Nebyly provedeny žádné dlouhodobé studie na zvířatech tumorigenního potenciálu gentamicinu.

Reprodukční toxicita
U skupiny aminoglykosidových antibiotik existuje potenciální riziko poškození vnitřního ucha a ledvin u plodu. Existují zprávy o poškození ledvin plodu u potkanů a morčat po léčbě samic gentamicinem.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dinatrium-edetátu
Disiřičitan sodný (E 223)
Roztok hydroxidu sodného 1 mol/l (k úpravě pH)
Kyselina sírová (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Obecně se přípravky s gentamicinem nemají mísit. Ve smíšeném roztoku s gentamicinem jsou inkompatibilní zejména tyto látky: peniciliny, cefalosporiny, erythromycin, hepariny, hydrogenuhličitan sodný. *Rozředění v organismu zabrání nebezpečí fyzikální a chemické

inkompatibility a umožní podávat gentamicin současně s výše uvedenými léčivými přípravky buď jako bolusovou injekci do kapací hadičky s odpovídajícím proplachem, nebo do oddělených míst. V případě karbenicilinu má být podávání pouze do odděleného místa.
*Po přidání obou roztoků se může uvolnit oxid uhličitý. Obvykle se v roztoku rozpustí, ale za určitých okolností se mohou tvořit malé bublinky. To platí i pro kombinaci gentamicinu s diazepamem, furosemidem a flekainid-acetátem.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po prvním otevření se musí přípravek ihned použít.

Po naředění v 0,9% injekčním roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) nebo v 5% injekčním roztoku glukózy (50 mg/ml):
Chemická a fyzikální stabilita po naředění před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a 23 °C –27 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a obvykle nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávní

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Chraňte před chladem nebo mrazem.

Podmínky uchovávání po naředění léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

20 mg/ml: jedna ampulka s 2 ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje 40 mg gentamicinu.
Ampulka z čirého skla třídy I.
40 mg/ml: jedna ampulka s 2 ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje 80 mg gentamicinu.
Ampulka z čirého skla třídy I.
80 mg/ml: jedna ampulka s 2 ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje 160 mg gentamicinu.
Ampulka z čirého skla třídy I.

Velikosti balení: 5, 10 nebo 20 ampulek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití a neobsahuje žádné antimikrobiální látky. Mohou se používat pouze čiré roztoky prakticky bez částic.

Po otevření se nespotřebovaný roztok nesmí uchovávat a má se okamžitě zlikvidovat.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Noridem Enterprises Limited
Makariou & Evagorou 1,
Mitsi Building 3, Office 115,

1065 Nicosia, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Gentamicin Noridem 20 mg/ml: 15/514/24-C
Gentamicin Noridem 40 mg/ml: 15/515/24-C
Gentamicin Noridem 80 mg/ml: 15/516/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 4. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 4. 2025