

sp.zn. sukls193055/2017

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gentadex 5 mg/ml + 1 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje gentamicini sulphas 5,0 mg (odpovídá gentamicinum 3,0 mg) a dexamethasoni natrii phosphas 1,0 mg.

Jeden ml roztoku odpovídá asi 33 kapkám. Jedna kapka o objemu cca 30 mikrolitrů obsahuje gentamicini sulphas 0,15 mg a dexamethasoni natrii phosphas 0,03 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: benzalkonium-chlorid 0,05 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok.

Popis přípravku: čirý, bezbarvý až slabě žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Oční kapky Gentadex se používají k léčbě zánětu přední části oka s infekcí způsobenou bakteriemi citlivými na gentamicin. Mezi ně patří konjunktivitida, keratitida a blefaritida, hordeolum a sekundárně infikované alergické záněty, u nichž lze akceptovat příslušné riziko použití steroidů ke zmenšení otoku a zmírnění zánětu.

Je třeba zohlednit oficiální doporučení týkající se správného použití antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek se aplikuje 4-6krát denně po jedné kapce do spojivkového vaku, přičemž interval mezi jednotlivými dávkami má být pravidelně rozložen během dne. V časových odstupech závislých od průběhu onemocnění má být vyhodnocována účinnost dosavadního způsobu léčby a má být rozhodnuto o jejím dalším pokračování nebo o změně terapie. Pokud se známky a příznaky nezlepší do dvou dnů, musí být pacient znovu vyšetřen (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Způsob podání

Pacient odšroubuje uzávěr, mírně zakloní hlavu, odtáhne dolní víčko, obrátí lahvičku dnem vzhůru a stlačením plastové lahvičky vkápne na vnitřní stranu víčka jednu kapku přípravku. Oční kapky se mají zásadně aplikovat tak, aby se předešlo kontaktu kapací koncovky lahvičky s okem nebo pokožkou obličej. Pacient potom oko velmi pomalu zavře. Ihned po použití lahvičku opět dobře uzavře.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost nebyly u pediatrických pacientů stanoveny.

Starší pacienti

Nejsou známa žádná omezení v použití vztahující se k věku.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Poranění a vředy rohovky, virové infekce (vakcinie, varicella, herpetická keratitida) nebo mykóza oka, tuberkulózní zánět oka,
- Glaukom s otevřeným i uzavřeným úhlem.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Po intenzivní nebo dlouhodobé kontinuální terapii se může u predisponovaných pacientů, včetně dětí a pacientů léčených inhibitory CYP3A4 (včetně ritonaviru a kobicistatu), objevit Cushingův syndrom a/nebo adrenální suprese související se systémovou absorpcí dexamethasonu podaného do oka. V těchto případech se nemá léčba ukončovat náhle, nýbrž postupným snižováním dávky.

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

Akutní purulentní infekce oka mohou být maskovány nebo zvýrazněny přítomností kortikosteroidní medikace. Pokud se přípravek používá po dobu 10 dnů nebo déle, je třeba rutinně monitorovat intraokulární tlak, i když to může být u dětí a nespolupracujících pacientů obtížné. Steroidy je třeba v přítomnosti glaukomu používat s opatrností. Je třeba často kontrolovat intraokulární tlak. Použití steroidů po operaci katarakty může zpomalit hojení rány a zvýšit incidenci tvorby puchýřků. Použití očních steroidů může prodloužit průběh a zhoršit závažnost mnoha virových infekcí oka (včetně herpes simplex). Použití kortikoidní medikace v léčbě pacienta s anamnézou herpes simplex vyžaduje velkou opatrnost. Doporučuje se časté vyšetření pomocí štěrbinové lampy. Přípravek Gentadex není určen k injekční aplikaci. Nemá se nikdy vstříkovat subkonjunktiválně, ani se nemá zavádět přímo do přední komory oka.

Přípravek Gentadex obsahuje benzalkonium-chlorid, který může způsobit podráždění oka.

Kontaktní čočky

Při léčbě zánětu přední části oka s infekcí se nošení kontaktních čoček nedoporučuje.

Přípravek Gentadex obsahuje benzalkonium-chlorid, který způsobuje změnu barvy měkkých kontaktních čoček. Je třeba se vyhnout kontaktu s kontaktními čočkami. Pokud závažnost zdravotního stavu dovolí, aby mohl pacient nosit kontaktní čočky, musí být informován, že je třeba čočky před aplikací očních kapek vyjmout z oka a je možné je znovu nasadit až po 15 minutách po aplikaci přípravku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory CYP3A4 (včetně ritonaviru a kobicistatu): mohou snížit clearance dexamethasonu vedoucí ke zvýšenému účinku dexamethasonu a adrenální supresi / vzniku Cushingova syndromu. Této kombinaci je třeba se vyhnout, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko systémových nežádoucích účinků v důsledku léčby kortikosteroidy, přičemž má být pacient sledován vzhledem k systémovým nežádoucím účinkům kortikosteroidů.

S přípravkem Gentadex nebyly prováděny žádné speciální studie zaměřené na interakci. Klinicky relevantní interakce s gentamicinem dosud nejsou známy. Současné podávání a anticholinergiky (např. atropinem) může vést ke zvýšení nitroočního tlaku.

Možnosti vzájemného ovlivnění účinnosti jsou zejména při současném používání dalších očních přípravků – očních kapek, koupelí, mastí. Mezi používáním jednotlivých oční přípravků má uplynout alespoň 15 minut, oční mast má být použita jako poslední. Viz také bod 6.2 Inkompatibility.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Adekvátní údaje o podávání natrium-dexamethason-fosfátu a gentamicin-sulfátu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti). Potenciální riziko pro člověka není známé. Přípravek Gentadex nemá být podáván během těhotenství a kojení, pokud to není nezbytně nutné.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Stejně jako u jiných očních kapek může dočasně rozmazané vidění nebo jiná porucha vidění ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud dojde po aplikaci k rozmazanému vidění, pacient musí vyčkat do doby, než se vidění projasní.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou řazeny podle této konvence:

Velmi časté:	≥1/10
Časté:	≥1/100 až <1/10
Méně časté:	≥1/1000 až <1/100
Vzácné:	≥1/10000 až < 1/1000
Velmi vzácné:	<1/10000
Není známo:	z dostupných údajů nelze určit

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Endokrinní poruchy

Není známo: Cushingův syndrom, adrenální suprese (viz bod 4.4)

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácně byly pozorovány hypersenzitivní reakce (kontaktní alergické reakce), projevující se svěděním, otokem víček nebo dermatitidou očních víček (svědění, otoky, podráždění, slzení očí).

Poruchy oka

Velmi vzácně dochází k alergickým reakcím.

Méně často může dojít k přechodnému mírnému pálení v očích.

Není známo: Rozmazané vidění (viz také bod 4.4)

Frekvence následujících nežádoucích účinků není známa:

Při dlouhodobém používání mohou kortikoidy (jako např. natrium-dexamethason-fosfát) vyvolat zvýšení nitroočního tlaku (glaukom), který se po vysazení přípravku opět vrátí k původním hodnotám. Při dlouhodobém používání existuje i nebezpečí ireverzibilní katarakty, ke kterému může dojít zejména u dětí. Používání kortikoidů může vést k virovým infekcím (*herpetická keratitida*), infekcím choroboplodnými houbami (např. *Candida albicans*) a bakteriálními infekcím rohovky. Rovněž může dojít k ptóze víček a mydriáze. Při současně probíhajícím zánětu rohovky může dojít k perforaci rohovky. Při poraněních rohovky mohou oční kapky Gentadex zpomalit hojení.

U pacientů s výrazně porušenou rohovkou byly v souvislosti s použitím očních kapek obsahujících fosfáty, velmi vzácně hlášeny případy kalcifikace rohovky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité.

Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

Při dodržování předepsaných dávek léku se příznaky předávkování ani intoxikace neočekávají.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologika, kortikosteroidy a antiinfektiva v kombinaci, ATC kód: S01CA01

Gentadex je oftalmologikum, kombinace aminoglykosidového antibiotika gentamicinu a steroidního antiflogistika a antialergika, glukokortikoidu dexamethasonu.

Gentamicin je baktericidní aminoglykosidové antibiotikum odvozené z *Micromonospora purpurea*. Jde o směs homologních gentamicinů C₁, C₂ a C_{1a} které mají velmi podobnou chemickou strukturu. Gentamicin dosahuje baktericidního účinku v proliferačním stavu a také v klidovém stavu bakterie. Váže se na proteiny 30S podjednotky bakteriálních ribozomů a způsobuje „poruchu čtení“ informace mRNA.

Spektrum účinnosti gentamicinu zahrnuje *Pseudomonas aeruginosa*, stafylokoky, *Haemophilus influenzae* a také čeled' enterobacteriaceae (např. *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Shigella* spp. a *Salmonella* spp.). Kmeny streptokoků a anaeroby jsou obecně rezistentní.

Mechanismus rezistence

Rezistence vůči gentamicinu je převážně založena na modifikaci antibiotika působením enzymů. Modifikované antibiotikum se již dále neváže na ribozomy. Existuje rozsáhlá

zkřížená rezistence s tobramycinem a částečná zkřížená rezistence s jinými aminoglykosidovými antibiotiky.

Hraniční hodnoty

Testy očních kapek s gentamicinem byly provedeny při použití běžných sérií ředění gentamicinu. Hodnocení výsledků je založeno na mezních hodnotách pro gentamicin. Byly vyhodnoceny následující minimální inhibiční koncentrace pro citlivé, intermediární a rezistentní kmeny:

Hraniční hodnoty EUCAST

Hraniční hodnoty pro čeleď Enterobacteriaceae a druhově nespecifické hraniční hodnoty:

Senzitivní ≤ 2 mg/l

Intermediární $> 2 - \leq 4$ mg/l

Rezistentní > 4

Hraniční hodnoty pro *Pseudomonas* spp. a *Acinetobacter* spp.:

Senzitivní ≤ 4 mg/l

Rezistentní > 4

Hraniční hodnoty pro *Staphylococcus* spp.:

Senzitivní ≤ 1 mg/l

Rezistentní > 1

Hraniční hodnoty CLSI

Hraniční hodnoty pro *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* (a jiné bakterie mimo čeleď *Enterobacteriaceae*) a *Staphylococcus* spp.:

Senzitivní ≤ 4 mg/l

Intermediární 8 mg/l

Rezistentní ≥ 16

Prevalence získané rezistence se může lokálně nebo v průběhu času lišit. Proto je nezbytná lokální informace týkající se situace ohledně rezistence, především pro adekvátní léčbu závažných infekcí. V případě pochybností týkajících se lokální prevalence gentamicinové rezistence je třeba konzultovat odborníka.

Údaje o citlivosti v tabulce jsou odvozeny z prohlášení experta. V prohlášení byly analyzovány údaje z multicentrické studie, která byla provedena v roce 2009 v Německu, za účelem zhodnocení situace ohledně rezistence různých choroboplodných zárodků vůči antibiotikům u pacientů s infekcemi očí.

Obecně citlivé kmeny
<i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</i>
<i>Bacillus</i> spp.
<i>Corynebacterium</i> spp.
<i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na methicillin)
<i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>

<i>Acinetobacter Iwoffii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Kmeny, u nichž může získaná rezistence způsobit problémy pro léčbu
<i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (rezistentní na methicillin)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<u>Obecně rezistentní kmeny</u>
<i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
<i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Dexamethason je syntetický glukokortikoid se silným antiflogistickým, antirevmatickým a antialergickým účinkem. Snižuje syntézu mediátorů zánětu, potlačuje zánětlivé a v menší míře i imunologické reakce. Inhibuje dilataci kapilár, hyperemii, edém, exsudaci, migraci leukocytů, fagocytární aktivitu, proliferaci kapilár, tvorbu jizev.

Kombinace obou léčivých látek v přípravku Gentadex, oční kapky má terapeutický účinek antibakteriální a profylaktický. Nadto přítomnost gentamicinu ochraňuje před rizikem možného zhoršení infekčního procesu účinkem glukokortikoidu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Gentamicin po lokální aplikaci dosahuje v závislosti na frekvenci dávkování baktericidní koncentraci ve spojivce i v rohovce. Častým podáváním lze i v přední komoře oční docílit terapeuticky účinnou hladinu antibiotika i při očních zánětech. Po lokálním podání je systémová absorpce látky neměřitelně nízká.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Těhotenství: Ve studiích na zvířatech bylo zjištěno, že jsou kortikosteroidy teratogenní. Intraokulární aplikace 0,1% dexamethasonu způsobila vznik fetálních anomálií u 15,6% resp. 32,3% ve dvou skupinách březích králíků. Retardace růstu plodu a zvýšená mortalita byly pozorovány u potkanů s chronickou terapií dexamethasonem. U těhotných žen nebyly provedeny adekvátní a dostatečně kontrolované studie.

Bylo prokázáno, že gentamicin po systémovém podání březím potkanům v denních dávkách asi 500násobným než je maximální doporučená oční dávka pro člověka snižuje tělesnou hmotnost, hmotnost ledvin a střední počet glomerulů u novorozenech potkanů. U těhotných žen nebyly provedeny adekvátní a dostatečně kontrolované studie. Gentamicin se má používat v těhotenství pouze v případě, že potenciální přínos ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Kojení: Není známo, zda by topické podání kortikosteroidů mohlo způsobit dostatečnou systémovou absorpci, aby byla produkována detekovatelná množství v lidském mléku. Systémově podávané kortikosteroidy se objevují v lidském mléku a mohly by potlačit růst, interferovat s produkcí endogenních kortikosteroidů nebo způsobovat jiné nežádoucí účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam všech pomocných látek

Benzalkonium-chlorid

Chlorid sodný

Dihydrogenfosforečnan draselný

Hydrogenfosforečnan sodný

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Gentamicin je inkompatibilní s amfotericinem B, heparinem, sulfadiazinem, cefalotinem a kloxacilinem. Kombinace těchto přípravků při lokální aplikaci s gentamicinem může vést ke vzniku patrných usazenin ve spojivkovém vaku.

6.3 Doba použitelnosti

V neporušeném obalu: 2 roky

Po prvním otevření: 4 týdny

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledná polyethylenová kapací lahvička (o objemu 10 ml) se šroubovacím uzávěrem garantujícím neporušenost obalu, krabička.

Velikost balení: 5 ml.

Z výrobně-technických důvodů je objem lahvičky 10 ml a obsahuje 5 ml očních kapek.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

URSAPHARM spol. s r.o.

Kubánské náměstí 1391/11

100 00 Praha 10, Česká republika

Tel.: +420 295 560 468

e-mail: info@ursapharm.cz

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

64/039/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23.3.2011

Datum posledního prodloužení registrace: 10.2.2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 7. 2017