

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gentamicin Sandoz 40 mg – Ampullen
Gentamicin Sandoz 80 mg – Ampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Gentamicin Sandoz 40 mg – Ampullen

Eine Ampulle zu 1 ml enthält: 40 mg Gentamicin als Sulfat

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Natriumedetat 0,1 mg/ml (enthält 0,01 mg Natrium)
Natrium-meta-bisulfit 0,8 mg/ml (enthält 0,19 mg Natrium)

Gentamicin Sandoz 80 mg – Ampullen

Eine Ampulle zu 2 ml enthält: 80 mg Gentamicin als Sulfat

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Natriumedetat 0,2 mg/2 ml (enthält 0,02 mg Natrium)
Natrium-meta-bisulfit 1,6 mg/2 ml (enthält 0,39 mg Natrium)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions- und Infusionslösung (klar, farblos).
pH-Wert 3,0 – 5,0

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Das Arzneimittel ist bei schweren Infektionen, hervorgerufen durch Gentamicin-empfindliche Erreger, indiziert.

Grundsätzliche Indikationen für Aminoglykoside sind Infektionen durch Erreger, die gegenüber anderen, weniger toxischen Arzneimitteln resistent sind, sowie schwere Infektionen mit gramnegativen Erregern, im Krankenhaus erworbene Infektionen sowie Infektionen bei abwehrgeschwächten und neutropenischen Patienten.

Unter diesen Voraussetzungen kann Gentamicin angewandt werden bei:

- Infektionen des Respirationstraktes: nosokomiale Pneumonien (da Pneumonien im ambulanten Bereich überwiegend durch Pneumokokken verursacht werden, ist Gentamicin in diesem Fällen nicht Mittel der 1.Wahl)
- Infektionen des Urogenitaltrakts: Pyelonephritis, Cystitis, Urethritis und Prostatitis; einschließlich Infektionen, die durch Stämme verursacht werden, die gegen Penicillin und andere Antibiotika resistent sind; ausgenommen Gonorrhoe sowie Syphilis
- schwere oder tiefer liegende bakterielle Infektionen des Auges
- Therapie von Infektionen bei schweren Verbrennungen
- septische Allgemeininfektionen

Hinweis: Im Sinne einer kalkulierten Antibiotikatherapie ist eine Kombinationsbehandlung vorwiegend zusammen mit einem Betalaktam-Antibiotikum oder mit einem gegen anaerobe Bakterien wirksamen Antibiotikum bei lebensbedrohlichen Infektionen mit unbekanntem Erreger, bei gemischten anaeroben/aeroben Infektionen oder bei abwehrgeschwächten, vorwiegend neutropenischen Patienten angezeigt.

Die offiziellen Richtlinien zur geeigneten Anwendung von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche:

3-4 mg/kg KG/Tag

Die Tagesdosis sollte bevorzugt als Einmaldosis, ansonsten aufgeteilt in 2 Einzeldosen gegeben werden.

- **schwere Infektionen:**
bis zu 6 mg/kg KG/Tag, verteilt auf 2 Einzeldosen.
- **septische Infektionen:**
die maximale Tagesdosis (siehe Tabelle) als Kurzinfusion verteilt auf 1 - 2 Gaben/Tag.

Erwachsene		Serumkreatinin (mg/dl) bis				
Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	0,7	1,3	2,0	3,5	5,0
20	60	480	320	200	120	80
	70	640	480	240	160	120
	80	640	480	240	160	120
	90	680	560	320	200	160
40	60	400	240	160	80	80
	70	560	320	200	120	120
	80	560	320	200	120	120
	90	640	400	320	200	120
60	60	320	200	120	80	80
	70	480	240	160	120	80
	80	480	320	200	120	80
	90	560	360	240	160	120
80	60	300	160	120	80	40
	70	360	200	160	80	80
	80	360	200	160	120	80
	90	480	240	200	120	80

Kinder

Die Kinderdosierung entspricht der Dosierung beim Erwachsenen, angegeben als Tagesdosis in mg/kg Körpergewicht.

Die Tagesdosis bei Kindern nach dem ersten Lebensmonat beträgt 4,5 – 7,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag, bevorzugt als Einmalgabe oder aufgeteilt auf 2 Einzeldosen.

Die Tagesdosis für Neugeborene beträgt 4 – 7 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Bedingt durch die längere Halbwertszeit sollte die benötigte tägliche Dosis Neugeborenen als Einmalgabe verabreicht werden.

Einmaldosierung

Neuere in vitro- und in vivo-Ergebnisse belegen, dass bei unverändert erhaltener klinischer Wirksamkeit die Gesamttagesdosis generell auch als Einmaldosierung gegeben werden kann. Es gibt Hinweise darauf, dass dies sogar zu einer besseren Verträglichkeit beiträgt. Von der Einmaldosierung bei neutropenischen Patienten ist allerdings abzuraten solange nicht die Wirksamkeit dieser Applikationsform bei diesen hoch infekgefährdeten Patienten ausreichend dokumentiert ist.

Dosierung bei schweren bakteriellen Infektionen des Auges

20 – 40 mg 1-2mal täglich subkonjunktival nach lokaler Anästhesie.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Gentamicin wird hauptsächlich durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Demnach muss die Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion entsprechend angepasst werden.

Für die Dosierungsanpassung gibt es zwei Möglichkeiten:

A. Verlängerung der Dosierungsintervalle bei gleichbleibender Dosis (Folgedosen identisch mit Initialdosis).

B. Verringerung der Dosis bei gleichbleibenden Dosierungsintervallen (Folgedosen kleiner als Initialdosis).

A. Verlängerung der Dosierungsintervalle bei gleichbleibender Dosis

Die Abschätzung der individuellen Dosisintervalle (in Stunden) kann mit Hilfe folgender Gleichungen erfolgen:

$$T_{ind} = TN \cdot (t_{1/2 \text{ ind}} / t_{1/2 \text{ N}})$$

oder

$$T_{ind} = TN \cdot (Cl_{genta} (N) / Cl_{genta} (ind))$$

Da die Gentamicin-Clearance direkt proportional der Kreatinin-Clearance ist, lässt sich auch folgende Näherungsgleichung anwenden

$$T_{ind} = TN \cdot (Cl_{cr} (N) / Cl_{cr} (ind))$$

T_{ind} =individuelles Dosierungsintervall (h)

TN =normales Dosierungsintervall (meist 8 Stunden)

$t_{1/2 \text{ N}}$ =Halbwertszeit des Gentamicins beim Nierengesunden (ca. 2 – 3 h)

$t_{1/2 \text{ ind}}$ =Halbwertszeit des Gentamicins bei eingeschränkter Nierenfunktion (Bestimmung der Halbwertszeiten siehe oben)

Cl_{genta} =Gentamicin-Clearance

Cl_{cr} =Kreatinin-Clearance

B. Verringerung der Dosis bei gleichbleibenden Dosisintervallen

Da Gentamicin fast ausschließlich renal ausgeschieden wird, können die Folgedosen bei stark eingeschränkter Nierenfunktion nach folgender Formel abgeschätzt werden:

$$D^* = (Cl_{cr}^* / Cl_{cr} (normal)) \cdot DN$$

Cl_{cr}^* =Kreatinin-Clearance bei eingeschränkter Nierenfunktion

DN =Normaldosis

D^* =Folgedosis bei eingeschränkter Nierenfunktion

Folgende Tabelle gibt einen Anhaltspunkt zur Verringerung der Dosis bei gleichbleibenden Dosisintervallen (8stündiges Dosisintervall)

Serum-Kreatinin (mg/100 ml)	Kreatinin- Clearance (ml/min/1,73 m ²)	Folgedosen (Prozent der Initialdosis)
kleiner als 1,0	Größer als 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	kleiner als 10	10

Dabei muss beachtet werden, dass sich die Nierenfunktion im Laufe der Behandlung ändern kann.

Die Kreatinin-Clearance sollte als Parameter vor allem bei Patienten mit schwankenden Plasma-Kreatinin-Konzentrationen bevorzugt werden, wie dies bei schweren Infektionen (z.B. Sepsis) beobachtet wird.

Wenn nur die Serumkreatininwerte bekannt sind, kann die Kreatinin-Clearance nach folgenden Formeln abgeschätzt werden:

Männer:

$$Cl_{cr} = \frac{\text{Körpergewicht in (kg)} \times (140 \text{ minus Lebensjahre})}{72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg/100ml)}}$$

bzw.

Männer:

$$Cl_{cr} = \frac{\text{Körpergewicht in (kg)} \times (140 \text{ minus Lebensjahre})}{0,814 \times \text{Serum-Kreatinin (}\mu\text{mol/l)}}$$

Frauen: 0,85 × dem obigen Wert

Wenn die Serum-Kreatinin-Werte zur Beurteilung der Nierenfunktion herangezogen werden, sollten diese Befunde mehrfach erhoben werden, da nur bei gleichbleibend eingeschränkter Nierenfunktion eine Korrelation zu den Kreatinin-Clearance-Werten besteht.

Dosierung bei Hämodialyse-Patienten

Bei einer Kreatinin-Clearance unter 5 ml/min ist die Hämodialyse angezeigt.

Gentamicin ist dialysierbar. Bei einer 4 – 5stündigen Hämodialyse muss mit 50 – 60%, bei einer 8 – 12stündigen Hämodialyse mit 70 – 80% Konzentrationsminderung gerechnet werden.

Nach jeder Dialyseperiode muss individuell nachdosiert werden, ausgehend von den aktuellen Gentamicin-Serumkonzentrationen. Normalerweise beträgt die empfohlene Dosis nach der Dialyse 1 – 1,7 mg/kg Körpergewicht.

Da Hämodialyse-Patienten gewöhnlich unter Antikoagulantien-Therapie stehen, darf hier wegen der Gefahr der Hämatabildung nicht intramuskulär injiziert werden.

Überwachungsempfehlung:

Es wird, speziell bei älteren Patienten, Neugeborenen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die Überwachung der Serumkonzentration von Gentamicin empfohlen. Die Proben werden am Ende des Dosierungsintervalls genommen (Talspiegel). Die Talspiegel sollten 2 µg/ml bei zweimal täglich verabreichtem Gentamicin und 1 µg/ml bei einer einmal täglich verabreichten Dosis nicht überschreiten.

Therapiedauer: 7 - 10 Tage, maximal 14 Tage.

Blutentnahmen

Die Serumkonzentrationen der Aminoglykoside sollten überwacht werden, damit adäquate Spiegel gewährleistet sind und potentiell toxische Spiegel vermieden werden. Ein Monitoring der Serumkonzentrationen der Aminoglykoside zur Dosierungsanpassung wird bei allen Patienten empfohlen, im Besonderen bei Älteren, Neugeborenen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Die Blutentnahmen sollten am Ende eines Dosierungsintervalls (Talspiegel) und unmittelbar nach Ende der Infusion (Spitzenpiegel) erfolgen. Länger dauernde Spitzenpiegel über 10 – 12 µg/ml und länger dauernde Talspiegel über 2 µg/ml sollten vermieden werden.

Art der Anwendung:

Zur intravenösen bzw. intramuskulären Anwendung.

Bei schweren Infektionen des Auges erfolgt die Applikation subkonjunktival.

Als Einzeldosis ist Gentamicin als 20 – 60 minütige Kurzinfusion in 50 - 100 ml physiologischer Kochsalzlösung zu verabreichen, sonst auch als intramuskuläre (bevorzugt in den Glutealmuskel) oder als langsame intravenöse Injektion.

Nur klare, farblose Lösungen verwenden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Gentamicin, andere Aminoglykoside oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile
- Vorschädigung des Vestibular- oder Cochlearorgans
- Aufgrund des Gehaltes an Sulfid darf Gentamicin Sandoz nicht bei Asthmatikern mit Sulfid-Überempfindlichkeit angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten bei

- eingeschränkter Nierenfunktion (es wird eine regelmäßige Kontrolle der Serumkonzentrationen empfohlen)
- terminaler Niereninsuffizienz (Gentamicin ist dialysierbar und muss nach jeder Dialyseperiode individuell nachdosiert werden)
- neuromuskulären Erkrankungen (Myasthenia gravis, Parkinson-Krankheit) aufgrund der neuromuskulär blockierenden Eigenschaften
- Patienten höheren Alters

Die gleichzeitige Gabe von potentiell oto- und nephrotoxischen Substanzen ist weitgehend zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Therapeutische Serumkonzentrationen liegen im Allgemeinen zwischen 2 und 8 µg/ml. Maximale Serumkonzentrationen von 10 – 12 µg/ml, sollten nicht überschritten werden. Vor erneuter Gabe sollte die Serumkonzentration unter 2 µg/ml abgesunken sein, bei einmal täglicher Gabe sollte der Talspiegel unter 1 µg/ml liegen.

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen werden die kontinuierliche Überwachung (vor, während und nach der Therapie) der Nierenfunktion (Serumkreatinin, Kreatinin-Clearance), die Kontrolle der Vestibularis- und Cochlearisfunktion, sowie der Leberwerte und des Blutbildes empfohlen. Bei Patienten mit instabiler Nierenfunktion sowie bei Patienten mit verändertem Verteilungsvolumen (z.B. Patienten, die große Infusionsvolumina erhalten, Neugeborene und Säuglinge) sind Gentamicin-Serumspiegelbestimmungen angezeigt.

Bei verminderter Nierenfunktion ist die Dosierung dem Grad der Niereninsuffizienz anzupassen.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss auch die lokale Gabe bei gleichzeitiger systemischer Anwendung in der Gesamtdosierung berücksichtigt werden.

Auf eine Flüssigkeitszufuhr von täglich ca. 1-2 l bei adäquater Diurese zu achten.

Bei besonders schweren Infektionen bzw. in der Initialphase mit noch unbekanntem Erreger ist eine Kombination von Gentamicin mit Penicillinen bzw. Cephalosporinen von Vorteil.

Bei Auftreten allergischer Reaktionen ist die Gentamicin-Therapie unverzüglich abubrechen und eine symptomatische Behandlung einzuleiten.

Im Fall einer Überdosierung kann Gentamicin durch Hämodialyse beschleunigt eliminiert werden (siehe Abschnitte 4.9 und 5.2).

Vermeiden einer erneuten Aminoglykosid-Therapie unmittelbar im Anschluss an eine vorangegangene Aminoglykosid-Behandlung: möglichst 7-14-tägiges therapiefreies Intervall.

Natrium: Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

Natrium-meta-bisulfit: Kann in seltenen Fällen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchialkrämpfe (Bronchospasmen) hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gentamicin/Muskelrelaxantien, Ether und Methofluran-Anästhesie

Die neuromuskulär-blockierenden Eigenschaften der Aminoglykoside werden durch Ether und Muskelrelaxantien verstärkt.

Aminoglykoside können die nierenschädigende Wirkung von Methoxyfluran verstärken. Bei gleichzeitiger Anwendung sind schwerste Nephropathien möglich.

Wird Gentamicin unter oder unmittelbar nach Operationen verabreicht, kann bei gleichzeitiger Anwendung von Muskelrelaxantien vom nicht depolarisierenden Typ die neuromuskuläre Blockade vertieft und verlängert sein. Diese Wechselwirkungen können Ursache unerwarteter Zwischenfälle sein. Wegen des erhöhten Risikos sollten solche Patienten besonders überwacht werden.

Durch Injektion von Calciumchlorid kann die Aminoglykosid-bedingte neuromuskuläre Blockade aufgehoben werden.

Gentamicin/andere potentiell nephro- oder ototoxische Arzneimittel

Auf die gleichzeitig beobachteten Fälle von Nephrotoxizität bis zur Anurie unter oder nach einer Kombinationsbehandlung mit Gentamicin und meist hoch dosierten Cephalosporinen (insbesondere Cephalotin) muss hingewiesen werden. Die gleichzeitige Gabe von potentiell oto- oder nephrotoxischen Substanzen wie z. B.: Amphotericin B, Colistin, Ciclosporin, Cisplatin, Vancomycin, Schleifendiuretika wie Etacrynsäure und Furosemid ist weitgehend zu vermeiden. Es empfiehlt sich, in entsprechenden Fällen die Vestibularis- und Akkustikusfunktion vor, während und nach der Gentamicin-Therapie zu kontrollieren.

Bei Cisplatin enthaltenden Arzneimitteln ist zu beachten, dass noch 3 bis 4 Wochen nach Gabe dieser Substanzen die Nephrotoxizität von Gentamicin verstärkt werden kann.

Gentamicin/andere Antibiotika

Synergistische Wirkungen mit Acylamino-Penicillinen auf *Pseudomonas aeruginosa*, mit Ampicillin auf Enterokokken und mit Cephalosporinen auf *Klebsiella pneumoniae* sind beschrieben.

Wegen der möglichen chemischen Inaktivierung sollte Gentamicin bei der Kombinationstherapie nicht mit Betalaktam-Antibiotika (z. B. Penicillinen und Cephalosporinen) gemischt injiziert oder infundiert werden (siehe Abschnitt 6.2).

Sulfit ist eine sehr reaktionsfähige Verbindung. Von Mischungen mit anderen Arzneimitteln ist daher abzusehen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Gentamicin während der Schwangerschaft vor. Tierstudien haben eine reproduktionstoxische Wirkung von Gentamicin gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Gentamicin durchdringt die Plazentaschranke und erreicht im fetalen Gewebe und in der Amnionflüssigkeit messbare Konzentrationen. Es besteht die potentielle Gefahr, dass Gentamicin zu Schäden des Innenohrs und der Niere beim Feten führt. Deshalb sollte Gentamicin während der Schwangerschaft grundsätzlich nur bei vitalen Indikationen angewendet werden und wenn keine sicheren Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Wenn auch soweit keine Berichte über einen durch Gentamicin hervorgerufenen Schaden vorliegen, besteht ein potentiell Risiko einer Innenohr- und Nierenschädigung beim Fetus.

Stillzeit

Gentamicin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über und niedrige Konzentrationen wurden im Serum gestillter Säuglinge gefunden. Ist eine Anwendung von Gentamicin in der Stillzeit erforderlich, sollte abgestillt werden.

Beim gestillten Säugling können Durchfälle und eine Sprossspilzbesiedelung der Schleimhäute auftreten. An die Möglichkeit einer Sensibilisierung sollte gedacht werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Körpersystemen und ihre Häufigkeit gemäß folgender Einteilung geordnet:

- Sehr häufig: $\geq 1/10$
- Häufig: $\geq 1/100, < 1/10$
- Gelegentlich: $\geq 1/1.000, < 1/100$
- Selten: $\geq 1/10.000, < 1/1.000$
- Sehr selten: $\leq 1/10.000$
- Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Aminoglykosid-Antibiotika zeigen unter bestimmten Voraussetzungen ototoxische und/oder nephrotoxische Wirkungen. Diese unerwünschten Wirkungen treten im Allgemeinen bei länger anhaltender zu hoher Gentamicin-Plasmakonzentration auf, meist infolge einer nicht an die Nierenfunktion angepassten Gentamicin-Dosierung.

	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre				Superinfektionen	

Erkrankungen					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Syndrom mit Hypokaliämie, Hypokalziämie und Hypomagnesiämie bei hochdosierter Langzeittherapie (mehr als 4 Wochen) hämatologische Störungen (Leukopenie, Eosinophilie, Granulozytopenie, Granulozytose, Thrombopenie mit Purpura, Anämien)		
Erkrankungen des Immunsystems					allergische Reaktionen unterschiedlichen Schweregrades wie Exanthem, Juckreiz, Urtikaria, Gelenkschmerzen, Arzneimittelfieber akute Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie, Larynxödem)
Erkrankungen des Nervensystems			Polyneuropathien, periphere Parästhesien (besonders Parästhesien an den Händen oder im Mundbereich)	Taubheitsgefühl, Hautprickeln, Muskelzittern und Krämpfe, neuromuskuläre Blockade	Aminoglykoside können in geringem Maße die Acetylcholin-Freisetzung beeinflussen. Aus diesem Grund ist bei Patienten mit Störungen der neuromuskulären Übertragung (z.B. Myasthenia gravis, Parkinson'scher Krankheit) sowie bei gleichzeitiger Gabe von Muskelrelaxantien besondere

					Aufmerksamkeit angezeigt.
Augenerkrankungen				Sehstörungen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Die ototoxischen Wirkungen äußern sich in erster Linie als Nervus vestibularis-Schäden in Form von Schwindel, Ohrenklingeln, Spontan- oder Provokationsnystagmus, Meniere-Syndrom und Gleichgewichtsstörungen#			Nervus cochlearis-Schäden. Diese machen sich als Hochton-Schwerhörigkeit bemerkbar, die nur in einzelnen Fällen zur Ertaubung führt.	Schädigungen des Nervus Statoacusticus (N.VIII), wobei sowohl das Gleichgewicht als auch das Hörorgan betroffen sein können, sind möglich. Irreversibler Hörverlust und irreversible Taubheit.
Herzkrankungen			Hypo- oder Hypertension		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Lungenfibrose	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes			Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, gesteigerter Speichelfluss, pseudomembranöse Colitis		
Leber- und Gallenerkrankungen			reversibler Anstieg von Leberenzymen (Transaminasen, alkalische Phosphatase) und Bilirubinkonzentrationen im Serum		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Störungen der Nierenfunktion§ Klinische Zeichen der Nephrotoxizität sind: Glomerulumschädigungen, Tubulusnekrosen,			Im Einzelfall kann es zum akuten Nierenversagen kommen. De-Toni-Fanconi-ähnliches Syndrom bei Patienten, die über eine längere Zeit mit hohen Dosen behandelt	

	Anstieg des Serumharnstoffs und des -kreatinins, Eiweiß, Leukozyten und Erythrozyten im Harn.			werden.	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				lokale Schmerzen an der Injektionsstelle. Haarverlust. Auf Grund des Gehaltes an Sulfit kann es im Einzelfall, insbesondere bei Asthmatikern, zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, die sich als Brechreiz, Durchfall, keuchende Atmung, akuter Asthmaanfall, Bewusstseinsstörungen oder Schock äußern können. Diese Reaktionen können individuell sehr unterschiedlich verlaufen und auch zu lebensbedrohlichen Zuständen führen.	

Diese Störungen treten in etwa 2 % der Behandlungsfälle auf, sie werden vor allem in der 2. Behandlungswoche beobachtet. Wichtigster Risikofaktor ist eine vorbestehende Niereninsuffizienz, ferner steigt das Risiko mit der Höhe der Gesamt- und Tagesdosis

§ Störungen der Nierenfunktion sind unter Gentamicin häufig. Nierenfunktionsstörungen wie Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate werden bei ca. 10% der mit Gentamicin behandelten Patienten beobachtet und sind meist reversibel. Die wichtigsten Risikofaktoren sind hohe Gesamtdosis, lange Therapiedauer, erhöhte Serumspiegel (hohe Talspiegel); daneben können Alter, Hypovolämie und Schock zusätzliche Risiken darstellen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN

ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Gentamicin besitzt eine enge therapeutische Breite. Bei Kumulation (z. B. infolge eingeschränkter Nierenfunktion) kann es zu einer Nierenschädigung und zur Schädigung des Nervus vestibulocochlearis kommen. Nierenschädigungen korrelieren mit Talspiegeln von größer als 4 mg/l.

Therapie bei Überdosierung

Absetzen der Medikation. Es gibt kein spezifisches Antidot. Gentamicin kann durch Hämodialyse entfernt werden.

Therapie einer neuromuskulären Blockade:

Bei neuromuskulärer Blockade (meist durch Wechselwirkungen verursacht, siehe Abschnitt 4.5) ist die Gabe von Calciumchlorid zweckmäßig, gegebenenfalls künstliche Beatmung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiinfektiva zur systemischen Anwendung, Aminoglykosid-Antibiotika, Andere Aminoglykoside
ATC-Code: J01 GB03

Gentamicin ist ein Breitband-Antibiotikum aus der Gruppe der Aminoglykoside. Es wird aus Kulturen von *Micromonospora purpurea* und *Micromonospora echinospora* gewonnen. Für die mikrobiologische Aktivität sind 3 Komponenten C1, C1a und C2 verantwortlich, die im Verhältnis von ca. 40:20:40 vorliegen.

Wirkungsweise

Der Wirkmechanismus von Gentamicin beruht auf einer Störung der Proteinbiosynthese am bakteriellen Ribosom durch Interaktion mit der rRNS und nachfolgender Hemmung der Translation. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus maximaler Serumkonzentration (C_{max}) und minimaler Hemmkonzentration (MHK) des Erregers ab.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Gentamicin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Enzymatische Inaktivierung: Die enzymatischen Modifikationen der Aminoglykosidmoleküle sind der häufigste Resistenzmechanismus. Hierfür sind Acetyltransferasen, Phosphotransferasen oder Nukleotidyltransferasen verantwortlich, die zumeist plasmidkodiert sind.
- Verminderte Penetration und aktiver Efflux: Diese Resistenzmechanismen finden sich vor allem bei *Pseudomonas aeruginosa*.
- Veränderung der Zielstruktur: Modifikationen innerhalb der Ribosomen kommen nur gelegentlich als Ursache einer Resistenz vor.

Es besteht eine weitgehende Kreuzresistenz von Gentamicin mit anderen Aminoglykosidantibiotika.

Grenzwerte

Die Testung von Gentamicin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte*	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

Prävalenz der erworbenen Resistenz

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Gentamicin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Gentamicin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Jänner 2015):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> °
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> #
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Salmonella enterica</i> (Enteritis-Salmonellen)
<i>Serratia liquefaciens</i> °
<i>Serratia marcescens</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus</i> spp. §

Streptococcus spp. §
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Burkholderia cepacia
Legionella pneumophila
Stenotrophomonas maltophilia
Anaerobe Mikroorganismen
Bacteroides spp.
Clostridium difficile
Andere Mikroorganismen
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Ureaplasma urealyticum

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.

§ Klinische Wirksamkeit für die Therapie der Enterokokken- und Streptokokken-Endokarditis in Kombination mit Penicillin belegt, wenn keine hochgradige Resistenz (Enterokokken) vorliegt.

Auf Intensivstationen liegt die Resistenzrate bei $\geq 10\%$.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach parenteraler Gabe (i.m. oder i.v.) wird Gentamicin rasch resorbiert. Bei intramuskulärer Injektion werden nach 30-60 Minuten maximale Serumkonzentrationen erreicht, die nach 40 mg 2-3 $\mu\text{g/ml}$, nach 80 mg 3-5 $\mu\text{g/ml}$ und nach 120 mg 4-6 $\mu\text{g/ml}$ betragen. Nach rascher intravenöser Injektion entstehen initial nach kurzer Verteilungsphase hohe Serumkonzentrationen.

Therapeutische Serumkonzentrationen liegen im Allgemeinen zwischen 2 und 8mg/l. Maximale Serumkonzentrationen von 10 – 12 mg/l sollten bei konventioneller, mehrmals täglicher Gabe nicht überschritten werden. Vor erneuter Gabe sollte die Serumkonzentration bei konventioneller, mehrmals täglicher Gabe unter 2mg/l abgesunken sein. Bei einmal täglicher Gabe sollte der Talspiegel unter 1mg/l liegen. Nach oraler Gabe erfolgt praktisch keine Resorption.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Gentamicin entspricht etwa dem Volumen des Extrazellulärwassers. Bei Neugeborenen besteht 70 – 75 % des Körpergewichtes aus Wasser, verglichen mit 50 bis 55 % bei Erwachsenen. Das extrazelluläre Kompartiment ist größer (40 % des Körpergewichtes im Vergleich zu 25 % des Gewichts bei Erwachsenen). Daher ist das Verteilungsvolumen von Gentamicin pro kg Körpergewicht betroffen und nimmt mit zunehmendem Lebensalter von 0,5 bis 0,7 l/kg bei Frühgeborenen auf 0,25 l/kg für einen Jugendlichen ab. Die größere Volumensverteilung pro kg Körpergewicht bedeutet, dass für eine adäquate maximale Konzentration im Blut eine höhere Dosis pro kg Körpergewicht verabreicht werden muss.

Bei der Verteilung weisen die einzelnen Organe unterschiedlichen Gewebkonzentrationen auf, wobei sich im Nierengewebe die größten Konzentrationen zeigen. Geringere Konzentrationen finden sich in Leber, Gallenblase, Lunge und Milz. Im Hirn- und Nervengewebe lässt sich nach parenteraler Gabe kein Gentamicin nachweisen. Die Konzentrationen im Liquor unterliegen individuellen Schwankungen. Bei entzündeten Meningen nehmen die Gentamicin-Liquorkonzentrationen mit dem Entzündungsgrad zu.

Im Bereich der therapeutischen Serumkonzentrationen liegt die Gentamicin-Eiweißbindung bei etwa 10% oder darunter.

Biotransformation und Elimination

Gentamicin wird im Organismus nicht metabolisiert, sondern unverändert in mikrobiologisch aktiver Form überwiegend renal ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei Patienten mit normaler Nierenfunktion bei etwa 2-3 Stunden.

Bei Neugeborenen (besonders Frühgeborenen) und Säuglingen ist sie aufgrund der noch nicht voll ausgebildeten Nierenfunktion verlängert. Die 24h-Urin-Recovery beträgt ca. 70 – 90 %.

Die Eliminationshalbwertszeit liegt im Durchschnitt bei ca. 8 Stunden bei Neugeborenen bis zu einem Gestationsalter von 26 bis 34 Wochen, verglichen mit 6,7 Stunden bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter von 35 bis 37 Wochen. Entsprechend erhöhen sich die Clearance-Werte von etwa 0,05 l/h bei einem Neugeborenen mit einem Schwangerschaftsalter von 27 Wochen auf 0,2 l/h bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter von 40 Wochen.

In den Tubuluszellen der Nierenrinde kommt es zu einer Anreicherung des Gentamicins. Eine terminale Halbwertszeit um 100 – 150 Stunden resultiert aus einer Abgabe des Gentamicins aus diesem tiefen Kompartiment.

Die Ausscheidung erfolgt dosisunabhängig. Weit über 90% der Substanz werden über die Nieren ausgeschieden. Nur ca. 2% der verabreichten Dosis werden bei normaler Nierenfunktion extrarenal eliminiert. Die totale Clearance beträgt ca. $0,73 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion verlängert sich die Eliminationshalbwertszeit abhängig vom Grad der Niereninsuffizienz. Eine Beibehaltung des üblichen Dosierungsschemas führt zur Kumulation. Gentamicin ist vollständig dialysierbar.

Bei der extrakorporalen Hämodialyse werden je nach Dialysedauer 50-80% des Gentamicins aus dem Serum entfernt. Eine Peritonealdialyse ist ebenfalls möglich, die Eliminationshalbwertszeiten liegen hierbei zwischen 12,5 und 28,5 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität an verschiedenen Tierspezies haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben.

Chronische Toxizität

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität (i.m. Applikation) an verschiedenen Tierspezies wurden nephrotoxische und ototoxische Effekte bei hohen Dosierungen beobachtet.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Zu Gentamicin liegt keine ausführliche Mutagenitätsprüfung vor. Bisherige Untersuchungen verliefen negativ.

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential von Gentamicin liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Gentamicin ist plazentagängig, die fötalen Konzentrationen können 30% der mütterlichen Plasmakonzentrationen betragen. Obwohl bisher keine Berichte über Schädigungen durch Gentamicin vorliegen, besteht eine potentielle Gefahr einer Innenohr- und Nierenschädigung des Feten. Gentamicin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über (dort 1/3 der Konzentrationen wie im mütterlichen Plasma). Wegen fehlender Resorption des Arzneimittels aus dem Magen-Darm-Trakt ist bei gestillten Säuglingen nicht mit unerwünschten Wirkungen zu rechnen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumedetat, Natrium-meta-bisulfit, Wasser für Injektionszwecke

Der pH-Wert wird mit 1M NaOH (wenn < 3,3) bzw. 2M HCl (wenn > 4,5) angepasst (nicht im Endprodukt enthalten).

6.2 Inkompatibilitäten

Gentamicin sollte stets getrennt von anderen Arzneimitteln verabreicht werden.

Aminoglykoside dürfen auf keinen Fall in einer Injektions- bzw. Infusionslösung mit Betalaktam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine) gemischt werden, da es zu einer chemisch-physikalischen Inaktivierung der Kombinationspartner kommt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor Frost (unter 2°C) schützen.

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasampulle (Glasart I)

40 mg: 5 x 1 ml und 50 x 1 ml Ampullen.

80 mg: 1 x 2 ml, 5 x 2 ml und 50 x 2 ml Ampullen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Als Einzeldosis ist Gentamicin als 20 – 60 minütige Kurzinfusion in 50 - 100 ml physiologischer Kochsalzlösung zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.2).

Nur klare, farblose Lösungen verwenden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Gentamicin Sandoz 40 mg – Ampullen: Z.Nr. 1-18859

Gentamicin Sandoz 80 mg – Ampullen: Z.Nr. 1-18856

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29.01.1990

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05.04.2016

10. STAND DER INFORMATION

März 2018

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.