# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Septopal – Minikette zur Implantation

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ovaler Formkörper (ca. 3 x 5 mm) enthält 2,8 mg Gentamicinsulfat (entsprechend 1,7 mg Gentamicin).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Kette zur Implantation

*Aussehen*: Weiße bis gelbliche ovale Formkörper (ø ca. 3 x 5 mm) auf einem polyfilen Stahl-Draht.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zum temporären Einbringen in mit Gentamicin-empfindlichen Erregern infizierte oder kontaminierte Knochenhöhlen oder Weichteile im Rahmen der üblichen Operationsmethoden:

- *Knocheninfektionen*
  z.B. posttraumatische Osteomyelitis, chronische hämatogene Osteomyelitis; infizierte Osteosynthesen, infizierte Pseudoarthrosen, infizierte Endoprothesen.
- *Weichteilinfektionen*
  z.B. postoperative Wundinfektionen und primäre Weichteilinfektionen (Infektionen nach orthopädischen Operationen, Gelenkinfektion nach korrigierender Knochenoperation, Gelenkempyem, infizierter Amputationsstumpf, arteriosklerotische und diabetische Gangrän, Weichteilabszess, Steißbeinfistel, subphrenischer Abszess, Pleuraempyem, septische Bursa, infizierte Sakralhöhle nach Rektumamputation, Infektion nach urologischer Operation, Dekubitalgeschwür, Gefäßchirurgie sowie Weichteilinfektionen mit gleichzeitiger Osteomyelitis.
- *Präventive Anwendung bei Knochen- und Weichteilinfektionen*
  z.B.: Perforierte und phlegmonöse Appendizitis, Rektumamputation, drittgradig offene Fraktur, Replantation.

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Septopal - Miniketten zu berücksichtigen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Der nach sorgfältiger operativer Revision des infizierten Knochen- bzw. Weichteilgewebes resultierende Defekt ist vollständig mit Septopal - Miniketten auszufüllen.
Im Allgemeinen sind bis zu 20 ovale Körper als Septopal - Minikette nötig, erforderlichenfalls können auch mehr Septopal - Miniketten implantiert werden.

**Art der Anwendung**

Zur Implantation

Septopal - Miniketten sind ausschließlich für die temporäre Applikation vorgesehen. Sie können folgendermaßen für die kurz- oder langfristige Applikation verwendet werden:

***Knocheninfektionen - Kurzfristige Applikation:***
Die Septopal - Miniketten sollten intraoperativ unter Berücksichtigung der für die spätere Extraktion erforderlichen Zugrichtung eingelegt werden. Der letzte ovale Formkörper überragt das Hautniveau, sodass die Septopal - Minikette durch vorsichtiges, beständiges Ziehen entfernt werden kann.

**Die Entfernung der Septopal - Minikette** erfolgt im Allgemeinen nach 5 bis 7 Tagen. Eine schrittweise Entfernung der Septopal - Minikette über einige Tage ist ebenfalls möglich; d.h. Verkürzung der liegenden Kette ab dem 2. postoperativen Tag um jeweils 1-2, gegebenenfalls auch mehrere ovale Körper.

Je weniger die Septopal - Miniketten durch das sich postoperativ ausbildende Bindegewebe fixiert sind, desto leichter und schmerzärmer ist ihre Entfernung. Ist die Bindegewebsfixierung der Septopal - Miniketten jedoch bereits fortgeschritten, oder werden bei der Extraktion der Septopal - Miniketten die bestehenden Gewebsbedingungen nicht berücksichtigt, können sich ausnahmsweise ein oder mehrere ovale Körper vom Draht lösen; im Extremfall kann hierbei der Draht der Septopal -Minikette reißen.

Dann sollte grundsätzlich der Versuch gemacht werden, die im Körper verbliebenen einzelnen ovalen Formkörper mit dem Drahtrest zu entfernen. Sollten dazu jedoch ausgedehnte chirurgische Maßnahmen erforderlich werden, so können diese einzelnen ovalen Körper unter Berücksichtigung des Prinzips der Verhältnismäßigkeit ausnahmsweise belassen werden.

***Knocheninfektionen - Längerfristige Applikation***
Bei der operativen Implantation wird die Septopal - Minikette vollständig unter das Hautniveau versenkt und nach ca. 1 bis 3 Monaten operativ komplett entfernt. Bei sanierten lokalen Verhältnissen wird gegebenenfalls eine Eigenspongiosaplastik angeschlossen.

***Weichteilinfektionen - Kurzfristige Applikation:***
Die Applikation der Septopal - Miniketten erfolgt wie unter „Knocheninfektionen, kurzfristige Applikation" angegeben; ihre Entfernung erfolgt bei dieser Indikation zweckmäßigerweise zwischen dem 5. und spätestens 7. Tag nach der Operation. Eine schrittweise Entfernung der Septopal - Minikette über einige Tage ist ebenfalls möglich; d.h. Verkürzung der liegenden Kette ab dem 2. postoperativen Tag um jeweils 1-2 ovale Körper.

Es sollte stets ein Wundverschluss mit Überlaufdrain ohne Sog angestrebt werden, wodurch ein übermäßiger Sekretabfluss und damit ein Abfall der für die antibakterielle Wirkung erforderlichen Gentamicin - Konzentrationen am Ort des Infektionsgeschehens verhindert wird.
**Auf keinen Fall** dürfen Septopal – Miniketten zusammen mit einer Spül-Saug-Drainage angewendet werden, da dies infolge des Gentamicin - Verlustes und der hygienischen Probleme zu einer Entwicklung von Gentamicin-resistenten Erregerstämmen führen kann.
Das sich nach der Operation bildende gentamicinhaltige Hämatom sollte nicht abgesaugt werden.
Es organisiert sich später zu Bindegewebe.

*Anwendung bei Kindern*
Zur Anwendung von Septopal - Miniketten bei Kindern liegen keine Daten vor

*Anwendung von Septopal - Miniketten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:*
Bei der Anwendung der Septopal - Miniketten gehen nur extrem geringe Mengen des Wirkstoffs Gentamicin ins Blut über, so dass eine spezielle Dosisanpassung für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht erforderlich ist.
Auch das Risiko Wirkstoff-spezifischer Nebenwirkungen wird für diese Patienten als sehr gering eingeschätzt.
Bei Nierenfunktionsstörungen, die ein Nierenersatzverfahren (z.B. Hämodialyse) erforderlich machen, wird Gentamicin durch dieses Ersatzverfahren aus dem Serum entfernt.

## 4.3 Gegenanzeigen

Septopal – Ketten sind kontraindiziert bei erwiesener Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile der Kugeln oder des chirurgischen Drahtes (Zusammensetzung siehe Abschnitt 6.1).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei einer Operation können nicht gebrauchte Reste von Septopal - Miniketten nicht resterilisiert werden und sind deshalb zu verwerfen.

Lokale Überempfindlichkeitsreaktionen sind im Einzelfall nicht auszuschließen. Je nach Schwere der Reaktion muss die Behandlung mit Septopal - Miniketten abgebrochen werden.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da bei der Anwendung der Septopal - Miniketten nur extrem geringe Mengen des Wirkstoffs Gentamicin ins Blut übertreten, sind Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sehr unwahrscheinlich, sollten aber dennoch in Betracht gezogen werden.

*Gentamicin / Muskelrelaxantien und Ether*
Die neuromuskulär-blockierenden Eigenschaften der Aminoglykoside werden durch Ether und Muskelrelaxantien verstärkt. Dies ist in Erwägung zu ziehen, wenn Gentamicin gleichzeitig mit Muskelrelaxantien (Succinylcholin, Tubocurarin, Decamethonium), Anästhetika oder Zitratblut verabreicht wird. Durch Injektion von Calciumchlorid kann die Aminoglykosid-bedingte neuromuskuläre Blockade aufgehoben werden.

*Gentamicin / Methoxyfluran-Anästhesie*
Aminoglykoside können die nierenschädigende Wirkung von Methoxyfluran verstärken. Bei gleichzeitiger Anwendung sind schwerste Nephropathien möglich.

*Gentamicin / andere potentiell nephro-oder ototoxische Arzneimittel*
Wegen des erhöhten Nebenwirkungsrisikos sollten Patienten besonders überwacht werden, die gleichzeitig oder anschließend mit potentiell oto- oder nephrotoxischen Medikamenten behandelt werden wie z.B. Amphotericin B, Colistin, Ciclosporin, Cisplatin, Vancomycin, Schleifendiuretika wie Etacrynsäure und Furosemid.

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

*Gentamicin / andere Antibiotika*
Die gleichzeitige lokale Anwendung von ß-Laktamase-Antibiotika kann zu einer signifikanten gegenseitigen Inaktivierung führen

*Anwendung bei Kindern*
Zur Anwendung von Septopal - Miniketten bei Kindern liegen keine Daten vor

*Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*
Das Risiko von Wechselwirkungen wird für auch Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion als gering eingeschätzt, da nur extrem geringe systemische Belastungen nach Implantation von Septopal - Miniketten auftreten.
Bei Nierenfunktionsstörungen, die ein Nierenersatzverfahren (z.B. Hämodialyse) erforderlich machen, wird Gentamicin durch dieses Ersatzverfahren aus dem Serum entfernt.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Septopal - Miniketten auf die Fertilität vor.

*Schwangerschaft*
Gentamicin durchdringt die Plazentaschranke und erreicht im fetalen Gewebe und in der Amnionflüssigkeit messbare Konzentrationen. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).
Septopal - Miniketten sollten im ersten Trimenon nicht und im weiteren Verlauf der Schwangerschaft nur bei vitaler Indikation angewendet werden (siehe Abschnitt 5.3).

*Stillzeit*
Gentamicin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Ist eine Anwendung von Septopal – Miniketten in der Stillzeit erforderlich, sollte abgestillt werden.

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

*Anwendung im Straßenverkehr sowie bei Arbeiten mit Maschinen und Arbeiten ohne sicheren Halt:*
Es liegen bisher keine Hinweise vor, dass durch die Implantation von Septopal – Miniketten die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen beeinträchtigt ist. Gleiches gilt auch für das Arbeiten ohne sicheren Halt.
Alle anderen Einschränkungen im Rahmen des operativen Eingriffes bleiben davon unberührt.

## 4.8 Nebenwirkungen

Unverträglichkeiten gegenüber den Bestandteilen von Septopal - Ketten können nicht ausgeschlossen werden.
Toxische Gentamicin - Nebenwirkungen sind nicht zu erwarten, da nach Anwendung der Septopal - Kette nur extrem niedrige Gentamicin - Konzentrationen im Serum auftreten. Dennoch sollte das Auftreten folgender Gentamicin-spezifischer Nebenwirkungen in Erwägung gezogen werden.

| | |
|---|---|
| sehr häufig | (≥ 1/10) |
| häufig | (≥ 1/100, < 1/10) |
| gelegentlich | (≥ 1/1.000, < 1/100) |
| selten | (≥1/10.000, <1/1.000) |
| sehr selten | (<1/10.000) |
| nicht bekannt | (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

Sehr selten: Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate
Klinische Zeichen einer Nierenschädigung sind: Proteinurie/Hämaturie, Zylindrurie, Oligurie, Erhöhung der Konzentrationen von Kreatinin und Harnstoff im Serum.

**Erkrankungen des Nervensystems**

Sehr selten: Schädigungen des Nervus statoacusticus (N VIII), wobei sowohl das Gleichgewichts- als auch das Hörorgan betroffen sein können. Bei den ototoxischen Reaktionen stehen vestibuläre Störungen im Vordergrund. Hörstörungen betreffen zuerst den Hochtonbereich und sind zumeist irreversibel. Wichtigster Risikofaktor ist eine vorbestehende Niereninsuffizienz. Symptome der ototoxischen Wirkungen sind z.B. Schwindel, Tinnitus, Minderung des Hörvermögens.
Polyneuropathien und periphere Parästhesien sind nach Gabe von Septopal - Miniketten bisher nicht beschrieben worden.

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen unterschiedlicher Schweregrade, wie Hautausschlag, Juckreiz und Urtikaria können auftreten.

**Erkrankungen des Immunsystems**

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen auf das Implantat sind möglich.

**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

Sehr selten: Folgende Erkrankungen wären aufgrund des Nebenwirkungsspektrums des Gentamicins möglich, sind aber bisher nach Implantation von Septopal - Miniketten noch nicht beobachtet worden:

Unter der Behandlung mit Gentamicin kann es selten zu einer Veränderung der Zahl der Blutplättchen (Thrombozytopenie) und der weißen Blutkörperchen (Leukopenie, Eosinophilie, Granulozytopenie) kommen.

Sehr selten kann bei hochdosierter Langzeitbehandlung (mehr als 4 Wochen) ein Syndrom mit Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie auftreten

**Leber- und Gallenerkrankungen**

Sehr selten: Folgende Erkrankungen wären aufgrund des Nebenwirkungsspektrums des Gentamicins möglich, sind aber bisher nach Implantation von Septopal - Miniketten noch nicht beobachtet worden:

Ein reversibler Anstieg von Leberenzymen (Transaminasen, alkalische Phosphatase) sowie der Konzentration von Bilirubin im Serum ist nach Gentamicin –Injektionen gelegentlich beobachtet worden.

*Anwendung bei Kindern*

Zur Anwendung von Septopal - Miniketten bei Kindern liegen keine Daten vor

*Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Das Risiko Wirkstoff-spezifischer Nebenwirkungen wird auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion als gering eingeschätzt, da nur extrem geringe systemische Gentamicinkonzentrationen nach Implantation von Septopal - Miniketten auftreten.
Bei Nierenfunktionsstörungen, die ein Nierenersatzverfahren (z.B. Hämodialyse) erforderlich machen, wird Gentamicin durch dieses Ersatzverfahren aus dem Serum entfernt.

**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

Bisher nicht bekannt.

Die Menge der zu applizierenden Septopal - Miniketten richtet sich nach der Größe des Knochen- bzw. Weichteildefektes. Da bei der Anwendung von Septopal - Miniketten nur extrem niedrige Gentamicin - Konzentrationen im Serum auftreten, sind potentielle oto- und nephrotoxische Nebenwirkungen des Gentamicins nicht zu erwarten.

*Anwendung bei Kindern*
Zur Anwendung von Septopal - Miniketten bei Kindern liegen keine Daten vor.

*Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*
Das Risiko für Überdosierung wird auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion als gering eingeschätzt, da nur extrem geringe systemische Gentamicinkonzentrationen nach Implantation von Septopal - Miniketten auftreten.
Bei Nierenfunktionsstörungen, die ein Nierenersatzverfahren (z.B. Hämodialyse) erforderlich machen, wird Gentamicin durch dieses Ersatzverfahren aus dem Serum entfernt.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokaler Antibiotikum-Träger (Aminoglykoside)

ATC-Code: J01GB03

Gentamicin ist ein parenterales Antibiotikum aus der Gruppe der Aminoglykoside. Es stellt ein Gemisch aus den strukturell sehr ähnlichen Homologen Gentamicin C1, C1a und C2, $C_{2a}$ und $C_{2b}$ dar.

*Wirkmechanismus*
Der Wirkungsmechanismus 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 enzymatische Modifikation der Aminoglykosidmoleküle ist 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: Modifikation innerhalb der Ribosomen kommen nur gelegentlich als Ursache einer Resistenz vor.

Es besteht eine weitgehende Kreuzresistenz von Gentamicin mit anderen Amino-glykosidantibiotika.

*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 |
|---|---|---|
| Enterobacteriaceae | ≤ 2 mg/l | > 4 mg/l |
| Pseudomonas spp. | ≤ 4 mg/l | > 4 mg/l |
| Acinetobacter spp. | ≤ 4 mg/l | > 4 mg/l |
| Staphylococcus 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 in Österreich*
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.

**Tabelle 1 – Schwankungsbreite der Gentamicin - Resistenz**

| **Spezies** | **in-vitro Daten** |
|---|---|
| **Bzgl. der beanspruchten Indikationen relevante Erreger** | **Prozentsatz der Stämme mit erworbener Resistenz** |
| **Natürlicherweise empfindliche Spezies (Resistenzrate <10%)** | |
| **Aerob Gram-positiv** | |
| *Brevibacterium casei* | 0 |
| *Corynebacterium auris* | 0 |

| | |
|---|---|
| *Corynebacterium glucuronolyticum* | <10 |
| *Listeria monocytogenes* | <10 |
| *Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)* | 0,3-6,5 |
| *Streptococcus gordonii* | <10 |
| *Turicella otitidis* | 0 |
| **Aerob Gram-negativ** | |
| *Acinetobacter anitratus* | 2,6-2,7 |
| *Acinetobacter baumannii* | 6,3-7,9 |
| *Acinetobacter Iwoffii* | 1,3-7,0 |
| *Aeromonas spp.* | 1,4 |
| *Campylobacter coli* | 0 |
| *Campylobacter jejuni* | 0 |
| *Citrobacter diversus* | 0,4-0,6 |
| *Citrobacter freundii* | 0,0-11,9 |
| *Enterobacter aerogenes* | 0,0-4,8 |
| *Enterobacter cloacae* | 0,0-6,7-(13,5)* |
| *Enterobacter hormaechei* | 0,0 |
| *Enterobacter spp.* | 0,2-3,1 |
| *Escherichia coli* | 0,0-10,2 |
| *Escherichia hermannii* | 0,0 |
| *Escherichia vulneris* | 0,0 |
| *Francisella tularensis* | 0 |
| *Helicobacter pylori* | 0 (keine Standardmethode) |
| *Klebsiella oxytoca* | 0,5-8,0 |
| *Klebsiella pneumoniae (teilweise ESBL-Stämme)* | 0,0-4,6-(32,0)* |
| *Morganella morganii* | 0,0-9,9 |
| *Proteus mirabilis* | 2,2-7,4 |
| *Proteus vulgaris* | 0,0-3,8 |
| *Providencia alcalifaciens* | 8,7 |
| *Providencia rettgeri* | 2,6 |
| *Providencia rustigianii* | 0,0 |
| *Rahnella aquatilis* | 0,0 |
| *Salmonella enterica* | 0,0 |
| *Salmonella arizonae* | 0,0 |
| *Shigella spp.* | 0,0 |
| *Yersinia enterocolitica* | 0,0 |
| *Yersinia pseudotuberculosis* | 0,0 |
| **Spezies, für die die erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann** | |
| **Aerob Gram-positiv** | |
| *Staphylococcus aureus* | 4,4-12,6 |
| *Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)* | 8,9-57,9 |
| *Staphylococcus epidermidis* | 37,1-57,7 |
| *Staphylococcus epidermidis (Methicillin-resistent)* | 76,9 |
| *Staphylococcus haemolyticus* | 58,3-90,0 |
| *Staphylococcus haemolyticus (Methicillin-resistent)* | 97,8 |
| *Staphylococcus hominis* | 33,3 |

| | |
|---|---|
| *Streptococcus Gr. A,B,C,G,F* | 27,3§ |
| *Streptococcus mitis* | >10;<50§ |
| *Corynebacterium amycolatum* | >10;<50 |
| *Corynebacterium urealyticum* | >10;<50 |
| **Aerob Gram-negativ** | |
| *Burkholderia cepacia* | 14,3-54,5§ |
| *Klebsiella pneumoniae (ESBL-Stämme)* | 86,7 |
| *Klebsiella spp. (ESBL-Stämme)* | 22,3 |
| *Providencia stuartii* | 22,9§ |
| *Serratia marcescens* | 3,4-19,4 |
| *Pseudomonas aeruginosa* | 5,4-46,5§ |
| **Sonstige** | |
| *Mycoplasma hominis* | >10, <50 (keine Standardmethode) |
| **Spezies, die resistent sind** | |
| **Aerob Gram-positiv** | |
| *Enterococcus faecalis* | |
| *Enterococcus faecium* | |
| *Streptococcus agalactiae* | |
| *Streptococcus milleri Gr.* | |
| *Streptococcus pneumoniae* | |
| *Streptococcus pyogenes* | |
| **Aerob Gram-negativ** | |
| *Stenotrophomonas maltophilia* | |
| **Anerob Gram-positiv** | |
| *Lactobacillus rhamnosus* | |
| **Sonstige** | |
| *Ureaplasma urealyticum* | |

*Extremwerte; § natürlicherweise intermediär empfindliche Spezies
ESBL = Extended Spectrum Beta-Laktamasen

*Weitere Hinweise:*
Gegen grampositive Kokken stellen Aminoglykoside für andere Antibiotika geeignete Kombinationspartner dar.
Synergistische Wirkungen sind mit Acylamino-Penicillinen (z.B. Piperacillin) auf *Pseudomonas aeruginosa*, mit Ampicillin auf Enterokokken, mit Cephalosporinen auf *Klebsiella pneumoniae* beschrieben worden.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

*Tierversuch:*
Im Tierversuch an Kaninchen - Tibiaknochen (Rasse: Weiße Neuseeländer) konnte in der Umgebung der ovalen Körper 28 Tage nach deren Implantation in einer Entfernung von 1-2 cm 0,28-7,44 µg Gentamicin/g Knochenmark gemessen werden. In der unmittelbar angrenzenden Spongiosa wurden zwischen 7,6 und 48,3 µg/g gefunden. In der Innenschicht der Kortikalis 0,72-3,7 µg/g und in der Außenschicht < 0,2–0,92 µg/g.

*Mensch/Wundsekret:*
Ein Maß für die hohen lokalen Antibiotikumspiegel ist die Gentamicin - Konzentration im Wundsekret. Bei insgesamt 40 Patienten wurden nach Implantation von 10-60 ovalen Körpern der Septopal - Minikette Konzentrationen bis zu 403 µg Gentamicin/ml Wundsekret nachgewiesen.

*Mensch/Serum und Urin:*
Im Unterschied zum Wundsekret blieben in Serum und Urin die Gentamicin - Konzentrationen sehr gering (Serum: < als 0,42 µg/ml; Urin < 4,8 µg/ml).
Die niedrigen Konzentrationen im Serum und Urin deuten auf eine minimale systemische Konzentration hin, so dass bei normaler oder eingeschränkter Nierenfunktion das Risiko Gentamicin-spezifischer Nebenwirkungen als sehr gering einzuschätzen ist.
Bei Nierenfunktionsstörungen, die ein Nierenersatzverfahren (z.B. Hämodialyse) erforderlich machen, wird Gentamicin durch dieses Ersatzverfahren aus dem Serum entfernt.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die toxikologischen Eigenschaften entsprechen qualitativ denen des Gentamicins. Aufgrund der niedrigen systemischen Gentamicin - Konzentration sind toxische Wirkungen bei der Therapie mit Septopal - Miniketten nicht zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2).
Gentamicin ist wie alle Aminoglykosidantibiotika potentiell oto- und nephrotoxisch.
Bisherige *in-vitro* Tests mit Gentamicin ergaben keine Hinweise auf ein klinisch relevantes genotoxisches Potential.
Gentamicin zeigte in Ratten (i.m. Verabreichung sehr hoher Dosen (75 mg/kg KG)) zu verschiedenen Zeitpunkten der Gestation eine transplazentare Nierentoxizität. Bei Meerschweinchen führte die tägliche i.m. Gabe von 4 mg/kg KG Gentamicin von Tag 48 bis 54 der Gestation zu einer vorübergehenden transplazentaren Nierentoxizität.
Von anderen Aminoglykosiden ist bekannt, dass sie zu einer Innenohrschädigung des Feten führen können.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zirkonium(IV)-oxid (als Röntgenkontrastmittel)
Aminoessigsäure (Glycin)
Methylmethacrylat-Ethylacrylat-Copolymer
Methylmethacrylat Polymer

Chirurgischer Draht: rostfreier Stahl (DIN EN 10088-1) bestehend aus: Eisen, Chrom, Nickel, Molybdän und Mangan.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Auf keinen Fall dürfen Septopal - Miniketten zusammen mit einer Spül-Saug-Drainage angewendet werden, da dies infolge des Gentamicin-Verlustes und der hygienischen Probleme zu einer Entwicklung von Gentamicinresistenten Erregerstämmen führen kann.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

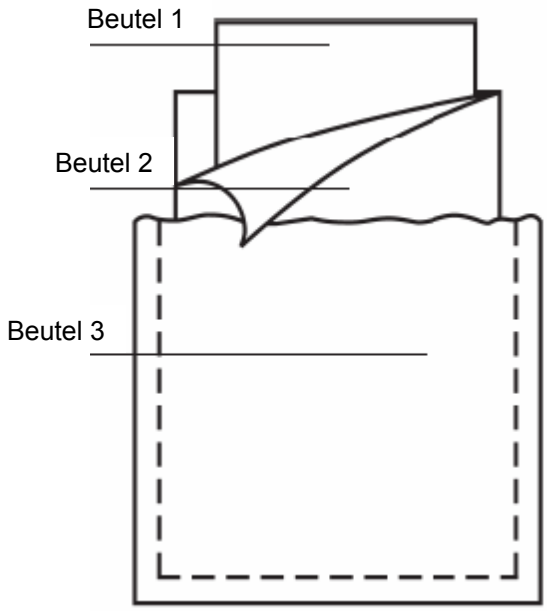
Nach Öffnen des Aluminiumschutzbeutels (siehe Abschnitt 6.5) darf das Produkt nicht mehr gelagert werden.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Septopal - Minikette befindet sich in einem innen wie außen sterilen Innenbeutel (Beutel 1).

Beutel 1 ist in einem weiteren, innen sterilen Peel-off-Beutel verpackt (Beutel 2).

Beutel 2 befindet sich mit einem Trockenmittel in einem Aluminium-schutzbeutel (Peel-off), der weder innen noch außen steril ist (Beutel 3).




Packungsgrößen: Septopal - Minikette zur Implantation mit ovalen Formkörpern auf chirurgischem Draht in sterilem Innenbeutel (Peel-off-Packung):

Eine Kette besteht aus 10 oder 20 ovalen Formkörpern.

1 Beutel mit 1 Minikette zu 10 ovalen Formkörpern auf chirurgischem Draht.
1 Beutel mit 1 Minikette zu 20 ovalen Formkörpern auf chirurgischem Draht.
5 Beutel mit 1 Minikette zu je 10 ovalen Formkörpern auf chirurgischem Draht.
5 Beutel mit 1 Minikette zu je 20 ovalen Formkörpern auf chirurgischem Draht.

1 bzw. 5 der Peel-off Beutel (Beutel 3) werden zusammen mit der Gebrauchsinformation in eine Faltschachtel gepackt.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Siehe weiters Empfehlungen in dieser Fachinformation in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 6.4.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharmazeutischer Unternehmer:
Zimmer Biomet Austria GmbH
Großmarktstraße 7A
1230 Wien
Österreich
Tel.: +43
Fax: +43

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-19738

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31.08.1992
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21.01.2010

## 10. STAND DER INFORMATION

0x/2017

## VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.