

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml Infusionslösung

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml der Infusionslösung enthält Gentamicinsulfat, entsprechend 1 mg Gentamicin.

Eine Flasche mit 80 ml enthält 80 mg Gentamicin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

283 mg (12 mmol) Natrium (als Chlorid) pro 80-ml-Flasche

1 ml der Infusionslösung enthält Gentamicinsulfat, entsprechend 3 mg Gentamicin.

Eine Flasche mit 80 ml enthält 240 mg Gentamicin.

Eine Flasche mit 120 ml enthält 360 mg Gentamicin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

283 mg (12 mmol) Natrium (als Chlorid) pro 80-ml-Flasche

425 mg (18 mmol) Natrium (als Chlorid) pro 120-ml-Flasche

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Klare, farblose, wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Therapie von schweren Infektionen durch gentamicinempfindliche Bakterien, wenn weniger toxische antimikrobielle Substanzen keine Wirkung zeigen.

Gentamicin B. Braun sollte bei allen Indikationen mit Ausnahme von komplizierten Harnwegsinfektionen nur in Kombination mit anderen relevanten Antibiotika (in erster Linie zusammen mit einem Beta-Lactam-Antibiotikum oder mit einem gegen anaerobe Bakterien wirksamen Antibiotikum) angewendet werden.

Unter diesen Bedingungen kann Gentamicin B. Braun bei folgenden Indikationen angewendet werden:

- Komplizierte und rezidivierende Harnwegsinfektionen
- Nosokomiale Infektionen des unteren Respirationstrakts, einschließlich schwerer Pneumonie
- Intraabdominelle Infektionen, einschließlich Peritonitis
- Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes, einschließlich schwerer Verbrennungen
- Septikämie, einschließlich Bakteriämie
- Therapie der bakteriellen Endokarditis
- Therapie von Infektionen nach chirurgischen Eingriffen

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Dosierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion

Erwachsene und Jugendliche

Therapie von bakteriellen Infektionen

Für Jugendliche und Erwachsene mit normaler Nierenfunktion wird eine Dosis von 3–6 mg/kg Körpergewicht pro Tag in 1 (bevorzugt) oder in 2 Einzelgaben empfohlen.

Zur Behandlung schwerer Infektionen und wenn der Erreger relativ unempfindlich ist, kann eine tägliche Höchstdosis von 6 mg/kg erforderlich sein.

Gentamicin weist einen lang anhaltenden postantibiotischen Effekt auf (siehe Abschnitt 5.1). Nach neueren In-vitro- und In-vivo-Studien lagern sich Aminoglykoside nur beschränkt im renalen Cortex an. Daher werden bei höheren Spitzenkonzentrationen von Gentamicin im Serum (nach einmal täglicher Gabe) weniger Aminoglykoside in den Nieren gespeichert als bei der konventionellen Mehrfachgabe.

Bei einer Kombinationstherapie (z. B. mit einem Beta-Lactam-Antibiotikum in üblicher Dosierung) kann die tägliche Gesamtdosis ebenfalls einmal täglich als Einzeldosis gegeben werden.

Aufgrund der erforderlichen Dosisanpassungen wird die einmal tägliche Gabe von Gentamicin für Patienten mit geschwächter Immunität (z. B. Neutropenie), schwerer Niereninsuffizienz, Aszites, bakterieller Endokarditis, bei Patienten mit großflächigen Verbrennungen (mehr als 20 % der Haut) und während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Die Dauer der Behandlung sollte auf 7 – 10 Tage beschränkt werden. Bei schwierigen und komplizierten Infektionen kann eine längere Behandlungsdauer notwendig werden.

Pädiatrische Patienten

Die Tagesdosis beträgt bei Neugeborenen 4 – 7 mg/kg Körpergewicht. Aufgrund der längeren Halbwertszeit erhalten Neugeborene die gesamte Tagesdosis als 1 Einzelgabe.

Die Tagesdosis für Säuglinge nach dem ersten Lebensmonat beträgt 4,5–7,5 mg/kg Körpergewicht in 1 (bevorzugt) oder in 2 Einzelgaben.

Bei älteren Kindern mit normaler Nierenfunktion beträgt die Tagesdosis 3 – 6 mg/kg Körpergewicht in 1 (bevorzugt) oder in 2 Einzelgaben.

Eine 80-ml-Flasche Gentamicin B. Braun enthält 80 mg Gentamicin. Um insbesondere bei Kindern eine Überdosierung zu vermeiden, sollte Gentamicin B. Braun nicht bei Kindern angewendet werden, die eine Einzeldosis von weniger als 80 mg Gentamicin benötigen.

Eine 80-ml-Flasche Gentamicin B. Braun enthält 240 mg Gentamicin. Um insbesondere bei Kindern eine Überdosierung zu vermeiden, sollte Gentamicin B. Braun nicht bei Kindern angewendet werden, die eine Einzeldosis von weniger als 240 mg Gentamicin benötigen.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Nierenfunktionseinschränkungen muss die empfohlene Tagesdosis reduziert und an die Nierenfunktion angepasst werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten überwacht werden, um die therapeutischen Plasmakonzentrationen entweder durch Dosisreduktion oder Verlängerung der Dosierungsintervalle anpassen zu können (siehe Abschnitt 4.4).

Dosisreduktion und Intervallverlängerung sind gleichermaßen geeignete Lösungen. Gleichwohl sollte berücksichtigt werden, dass die auf die unten beschriebene Art ermittelte Dosierung nur einen Annäherungswert darstellt, und dass mit derselben Dosis bei verschiedenen Patienten unterschiedliche Konzentrationen im Organismus erzielt werden können. Deshalb sollten die Serumspiegel von Gentamicin bestimmt werden, damit die Dosierung für den jeweiligen Patient entsprechend angepasst werden kann.

1) Verlängerung des Dosierungsintervalls bei gleich bleibender Dosis:

Da die Gentamicin-Clearance direkt proportional zur Kreatinin-Clearance ist, lässt sich folgende Näherungsgleichung anwenden:

Normales Dosierungsintervall × (normale Kreatinin-Clearance/Kreatinin-Clearance des Patienten) = Folgedosierungsintervall.

Bei einer normalen Kreatinin-Clearance von 100 ml/min und einer Kreatinin-Clearance des Patienten von **30 ml/min** wäre in diesem Fall das Applikationsintervall bei gleich bleibender Dosis **26 Stunden** (8 x 100/30 [h]).

Normale Dosis (80 mg) bei verlängertem Dosierungsintervall:

Blutharnstoff (mmol/l)	Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosis und Dosierungsintervall
< 6,7	> 72	80 mg* alle 8 Stunden
6,7 – 16,7	30 – 72	80 mg* alle 12 Stunden
16,7 – 33,3	12 – 30	80 mg* alle 24 Stunden
> 33,3	6 – 12	80 mg* alle 48 Stunden

* Bei Patienten mit einem Körpergewicht < 60 kg sollte die Dosis auf 60 mg reduziert werden.

2) Verringerung der Dosis bei gleich bleibendem Dosierungsintervall:

Nach Verabreichung der üblichen Initialdosis kann die übliche empfohlene Dosis, dividiert durch das Serum-Kreatinin, als ungefährender Richtwert zur Bestimmung der reduzierten Dosis dienen, die alle 8 Stunden verabreicht werden sollte.

Daher können einem Patienten mit 60 kg und einem Serumkreatininspiegel von 2,0 mg/100 ml nach Gabe einer Initialdosis von 60 mg alle 8 Stunden 30 mg verabreicht werden (1 mg/kg; 60:2).

Alternativ können – nach Gabe der üblichen Initialdosis – die darauf folgenden in 8-stündigen Intervallen verabreichten Dosen nach folgender Formel berechnet werden:

Normale Dosis × Kreatinin-Clearance des Patienten/normale Kreatinin-Clearance (100 ml/min) = Folgedosis.

Verringerte Dosis bei gleich bleibendem Dosierungsintervall (alle 8 Stunden)

Serum-Kreatinin (mg/100 ml)	Kreatinin-Clearance (ungefährender Wert) (ml/min)	Prozentsatz der normalen Dosis
≤ 1,0	> 100	100
1,1 - 1,3	70 - 100	80
1,4 - 1,6	55 - 70	65
1,7 - 1,9	45 - 55	55
2,0 - 2,2	40 - 45	50
2,3 - 2,5	35 - 40	40
2,6 - 3,0	30 - 35	35
3,1 - 3,5	25 - 30	30
3,6 - 4,0	20 - 25	25
4,1 - 5,1	15 - 20	20
5,2 - 6,6	10 - 15	15
6,7 - 8,0	< 10	10

Die Kreatinin-Clearance sollte – vor allem bei älteren Patienten und bei Patienten mit schwankenden

Serumkreatinin-Konzentrationen, wie bei schweren Infektionen (z. B. Sepsis) beobachtet – als Parameter bevorzugt werden.

Es sollte darauf hingewiesen werden, dass sich die Nierenfunktion während der Therapie mit Gentamicin verändern kann.

Dosierung bei Hämodialysepatienten

Gentamicin ist dialysierbar. Bei einer 4 – 5-stündigen Hämodialyse muss mit 50-60 % Konzentrationsminderung gerechnet werden, bei einer 8 – 12-stündigen Hämodialyse mit 70-80 %. Nach jeder Dialyse muss die Dosis, ausgehend von den aktuellen Gentamicin-Serumkonzentrationen, individuell nachjustiert werden.

Normalerweise beträgt die empfohlene Dosis nach der Dialyse 1 – 1,7 mg/kg Körpergewicht.

Bei älteren Patienten können aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion niedrigere Erhaltungsdosen angezeigt sein als bei jüngeren Erwachsenen.

Bei schwer übergewichtigen Patienten sollte die Initialdosis auf der Basis Idealgewicht plus 40 % des Übergewichts berechnet werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Hinweis zur Überwachung:

Eine Überwachung der Gentamicin-Serumspiegel wird vor allem bei älteren Menschen, bei Neugeborenen und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen. Blutproben werden vor Beginn des nächsten Dosierungsintervalls (Talspiegel) genommen. Der Talspiegel sollte bei zweimal-täglicher Gentamicingabe nicht über 2 µg/ml und bei einmal-täglicher Gabe nicht über 1 µg/ml liegen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Gentamicin B. Braun wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 – 60 Minuten verabreicht. Gentamicin B. Braun ist nicht für eine intramuskuläre oder eine langsame intravenöse Injektion geeignet.

Nur zur intravenösen Anwendung.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Aminoglykoside oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Myasthenia gravis.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz oder vorbestehender Innenohrschwerhörigkeit sollte Gentamicin nur angewendet werden, wenn dies vom Arzt als unbedingt notwendig erachtet wird. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte das Dosierungsintervall verlängert oder die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörungen

Eine Nierenfunktionsstörung, z. B. Einschränkung der glomerulären Filtration, wird bei etwa 10 % der Patienten unter Gentamicin beobachtet, ist aber in der Regel reversibel. Die wichtigsten Risikofaktoren sind eine hohe Gesamtdosis, lange Therapiedauer und hohe Serumspiegel (hohe Talspiegel); weitere potenzielle Risikofaktoren sind Alter, Hypovolämie und Schock. Klinische Zeichen einer Nierenschädigung sind Proteinurie, Zylindrurie, Hämaturie, Oligurie sowie erhöhte Kreatinin- und Harnstoffspiegel im Serum. In vereinzelten Fällen kann sich ein akutes Nierenversagen entwickeln (siehe auch Abschnitt 4.8).

Neuromuskuläre Störungen

Da Gentamicin neuromuskulär blockierende Eigenschaften hat, ist bei Patienten mit neuromuskulären Vorerkrankungen (z. B. Morbus Parkinson) besondere Aufmerksamkeit geboten. Hier ist eine besonders genaue Beobachtung zwingend erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.8).

Eine neuromuskuläre Blockade mit Lähmung der Atemmuskulatur nach Gabe von Aminoglykosiden wurde bei Patienten beschrieben, die im Rahmen einer Narkose Curare-artige Muskelrelaxantien erhielten. Auch diese Patienten müssen daher engmaschig überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Affektion des Nervus vestibulocochlearis

Eine Schädigung des achten Hirnnerven (N. vestibulocochlearis) mit Beeinträchtigung sowohl der Gleichgewichts- als auch der Hörfunktion kann auftreten. Die Vestibularisschädigung stellt die häufigste ototoxische Reaktion dar. Ein Hörverlust manifestiert sich initial durch eine verminderte Hörschärfe im Hochtonbereich und ist in der Regel irreversibel. Wichtige Risikofaktoren sind eine vorbestehende Nierenfunktionsstörung sowie frühere Schädigungen des achten Hirnnerven. Außerdem nimmt das Risiko proportional zur Gesamtdosis und Tagesdosis sowie bei Anwendung weiterer ototoxischer Substanzen zu. Anzeichen ototoxischer Wirkungen sind Schwindelgefühl, Ohrgeräusche (Tinnitus), Vertigo sowie, weniger häufig, Hörverlust.

Unter Gentamicin kann es zu einer Beeinträchtigung der vestibulären Mechanismen kommen, wenn ein Talspiegel von 2 µg/ml überschritten wird. Sie ist bei frühzeitiger Entdeckung und prompter Dosisanpassung normalerweise reversibel (siehe auch Abschnitt 4.8).

Ototoxizität

Bei Patienten mit mitochondrialen DNA-Mutationen (insbesondere der Substitution des Nukleotids 1555 A zu G im 12S rRNA-Gen) besteht ein erhöhtes Ototoxizitätsrisiko, selbst wenn die Aminoglykosid-Serumspiegel während der Behandlung innerhalb des empfohlenen Bereichs liegen. Bei solchen Patienten sollten alternative Behandlungsmöglichkeiten in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit relevanten Mutationen oder Aminoglykosid-induzierter Taubheit in der mütterlichen Vorgeschichte sollten alternative Behandlungen oder genetische Untersuchungen vor der Anwendung in Betracht gezogen werden.

Antibiotika-assoziierte Diarrhö, pseudomembranöse Colitis

Diarrhö und pseudomembranöse Colitis wurden beobachtet, wenn Gentamicin mit anderen Antibiotika kombiniert wird. Diese Diagnosen sollten bei jedem Patienten berücksichtigt werden, der während oder unmittelbar nach der Behandlung eine Diarrhö entwickelt. Gentamicin sollte abgesetzt werden, wenn der Patient während der Behandlung an schwerer Diarrhö und/oder blutiger Diarrhö leidet, und eine geeignete Behandlung sollte eingeleitet werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sollten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Schwangerschaft und Stillzeit

Gentamicin darf in der Schwangerschaft und Stillzeit nur nach einer sorgfältigen Risiko-Nutzen-Abwägung eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.6).

Einmal tägliche Dosierung von Gentamicin bei älteren Patienten

Zur einmal täglichen Gabe von Gentamicin bei älteren Patienten gibt es nur beschränkte Erfahrungen. Die einmal tägliche Verabreichung von Gentamicin ist möglicherweise nicht geeignet; daher muss bei diesen Patienten eine engmaschige Überwachung gewährleistet sein.

Überwachung

Zur Vermeidung unerwünschter Wirkungen werden vor, während und nach der Behandlung fortlaufende Kontrollen der Nierenfunktion (Kreatinin-Serumspiegel, Kreatinin-Clearance), der Vestibularis- und Cochlearisfunktion sowie der Leberwerte und Laborparameter empfohlen.

Superinfektionen

Die Behandlung mit Gentamicin kann zu einem übermäßigen Wachstum von Arzneimittel-resistenten Mikroorganismen führen. In diesem Fall sollte eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Kreuzreaktionen/Kreuzresistenzen

Kreuzresistenz und Überempfindlichkeit gegenüber Aminoglykosiden können auftreten.

Nephrotoxizität und Ototoxizität

Zur Verminderung des Risikos einer Nephro- und Ototoxizität sind folgende Anweisungen zu beachten:

- Bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren sind regelmäßige Kontrollen der Hör-, Gleichgewichts- und Nierenfunktion angezeigt. Bei beeinträchtigter Leber- oder Hörfunktion, Bakteriämie und Fieber wurde über ein erhöhtes ototoxisches Risiko berichtet. Volumenmangel oder Hypotonie und Lebererkrankungen wurden als zusätzliche Risikofaktoren für Nephrotoxizität genannt.
- Kontrolle der Nierenfunktion vor, während und nach der Therapie.
- Dosierung streng nach Kreatinin-Clearance (bzw. Serumkreatinin-Konzentration). Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis der Nierenleistung angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).
- Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die Gentamicin zusätzlich lokal erhalten (Inhalation, endotracheale Instillation) muss bei der Dosisanpassung für die systemische Anwendung auch der Anteil des nach lokaler Gabe absorbierten Gentamicin berücksichtigt werden.
- Therapiebegleitende Kontrollen der Gentamicin-Konzentrationen im Serum. Spitzenkonzentrationen über 10 – 12 µg/ml (toxische Schwelle für das cochleovestibuläre System) bei konventioneller Mehrfachgabe pro Tag und Talkonzentrationen über 2 µg/ml sollten nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).
- Bei schon bestehender Innenohrschädigung (Hörbeeinträchtigung oder Gleichgewichtsstörungen) oder langfristiger Behandlung ist zusätzlich eine Überwachung der Gleichgewichtsfunktion und des Hörvermögens erforderlich.
- Eine längere Behandlungsdauer ist zu vermeiden. Die Dauer der Behandlung sollte möglichst auf 7 – 10 Tage beschränkt werden (siehe Abschnitt 4.2).
- Vermeidung einer erneuten Aminoglykosid-Therapie unmittelbar im Anschluss an eine vorangegangene Aminoglykosid-Behandlung; wenn möglich sollte zwischen den Behandlungen ein therapiefreies Intervall von 7 – 14 Tagen liegen.
- Möglichst keine gleichzeitige Gabe anderer potentiell oto- und nephrotoxischer Substanzen. Lässt sich dies nicht vermeiden, ist eine besonders engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion angezeigt (siehe Abschnitt 4.5).
- Gewährleistung einer ausreichenden Hydratation und Urinproduktion.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 283 mg Natrium pro Flasche Infusionslösung, entsprechend 14,2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält 283 mg/425 mg Natrium pro 80-ml-/120-ml-Flasche Infusionslösung, entsprechend 14,2 %/21,3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Muskelrelaxantien und Ether

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

Wenn Gentamicin während oder unmittelbar nach Operationen verabreicht wird, kann bei gleichzeitiger Anwendung von Muskelrelaxantien vom nicht depolarisierenden Typ die neuromuskuläre Blockade verstärkt und verlängert sein. Diese Wechselwirkungen können neuromuskuläre Blockade und respiratorische Paralyse verursachen. Wegen des erhöhten Risikos sollten solche Patienten besonders sorgfältig überwacht werden.

Durch die Injektion von Calciumchlorid kann die aminoglykosidbedingte neuromuskuläre Blockade aufgehoben werden.

Methoxyfluran-Anästhesie

Aminoglykoside können die nierenschädigende Wirkung von Methoxyfluran verstärken. Bei gleichzeitiger Anwendung sind schwerste Nephropathien möglich. Vor einem chirurgischen Eingriff sollte der Anästhesist über die Behandlung mit Aminoglykosiden informiert werden.

Potentiell nephro- oder ototoxische Arzneimittel

Wegen des erhöhten Nebenwirkungsrisikos sollten Patienten besonders sorgfältig überwacht werden, die gleichzeitig oder anschließend mit potentiell nephro- oder ototoxischen Arzneimitteln behandelt werden, z. B. mit Amphotericin B, Colistin, Ciclosporin, Cisplatin, Vancomycin, Streptomycin, Viomycin, anderen Aminoglykosiden, einigen Cephalosporinen und Schleifendiuretika wie Etacrynsäure und Furosemid.

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

Andere Antibiotika

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, die Carbenicillin zusammen mit Gentamicin erhielten, wurde über eine verminderte Serumhalbwertszeit von Gentamicin berichtet.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Gentamicin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Gentamicin ist plazentagängig. Aufgrund des potentiellen Risikos für Innenohr- und Nierenschäden beim Fetus darf Gentamicin in der Schwangerschaft nur bei lebensbedrohender Indikation, und falls keine andere Therapieoption zur Verfügung steht, angewendet werden.

Im Fall einer Exposition gegenüber Gentamicin während der Schwangerschaft wird eine Überprüfung der Hör- und Nierenfunktion des Neugeborenen empfohlen.

Stillzeit

Gentamicin tritt beim Menschen in die Muttermilch über und wurde in niedrigen Konzentrationen im Serum von gestillten Kindern gefunden. Es muss abgewogen werden, ob abstillen ist, oder ob Gentamicin abgesetzt bzw. nicht gegeben werden soll. Bei gestillten Kindern können Diarrhö und Pilzinfektionen der Schleimhaut auftreten, sodass möglicherweise abgestillt werden muss. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung sollte berücksichtigt 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. Bei ambulanten Patienten ist im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen wie Schwindel und Vertigo beim Lenken von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Unter bestimmten Bedingungen zeigt Gentamicin ototoxische und/oder nephrotoxische Wirkung. Nierenfunktionsstörungen werden häufig bei mit Gentamicin behandelten Patienten beobachtet und sind für gewöhnlich nach Absetzen des Arzneimittels reversibel. In den meisten Fällen steht eine Nephrotoxizität mit einer übermäßig hohen Dosierung bzw. einer verlängerten Behandlung, vorbestehenden Nierenanomalien oder andere Substanzen mit nephrotoxischem Potential in Zusammenhang.

Die zumindest potentiell als therapiebedingt angesehenen Nebenwirkungen sind nachstehend, nach Systemorganklasse und absoluter Häufigkeit geordnet, aufgeführt. Die Häufigkeit wird definiert als 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 ($< 1/10\ 000$),

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					Superinfektion (verursacht durch Gentamicin-resistente Bakterien), pseudomembranöse Colitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Dyskrasie		Thrombozytopenie, Retikulozytopenie, Leukopenie, Eosinophilie, Granulozytopenie, Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktische Reaktion (einschließlich anaphylaktischer Schock) und Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Pseudo-Bartter-Syndrom bei längerfristiger (über 4 Wochen) hoch dosierter Behandlung, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust	Hypophosphatämie	
Psychiatrische Erkrankungen				Verwirrtheit, Halluzinationen, Depressionen	
Erkrankungen des Nervensystems			Polyneuropathien, periphere Parästhesien	Enzephalopathie, Krampfanfälle, neuromuskuläre Blockade, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsstörungen, Kopfschmerzen (siehe auch Abschnitt 4.4)	
Augenerkrankungen				Sehstörungen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Vestibularisschädigung, Minderung des Hörvermögens, Menière-Krankheit, Tinnitus, Vertigo (siehe auch Abschnitt 4.4)	Irreversibler Hörverlust und irreversible Taubheit
Gefäßerkrankungen				Hypotonie, Hypertonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Erbrechen, Übelkeit, vermehrter Speichelfluss, Stomatitis		
Leber- und Gallenerkrankungen			Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht, Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht, alkalische Phosphatase (AP) erhöht, Serumbilirubin erhöht (alle reversibel)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Allergisches Hautexanthem	Gerötete Haut	Erythema multiforme ¹ , Alopezie	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelschmerzen (Myalgie)	Amyostasis	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Eingeschränkte Nierenfunktion		Blut-Harnstoff-Stickstoff erhöht (reversibel)	Akutes Nierenversagen, Hyperphosphaturie, Aminoazidurie, Fanconi-ähnliches Syndrom bei längerfristiger hoch dosierter Behandlung (siehe auch Abschnitt 4.4)	

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Erhöhte Körpertemperatur	Schmerzen an der Injektionsstelle	
--	--	--	--------------------------	-----------------------------------	--

¹ Kann als Überempfindlichkeitsreaktion auftreten.

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Gentamicin besitzt ein enges therapeutisches Fenster. Im Fall einer Akkumulation (z. B. bei eingeschränkter Nierenfunktion) können die Nieren und der Nervus vestibulocochlearis geschädigt werden.

Behandlung im Fall einer Überdosierung

Das Arzneimittel ist abzusetzen. Es gibt kein spezielles Gegenmittel. Gentamicin kann durch Hämodialyse aus dem Blut entfernt werden (bei einer Peritonealdialyse verläuft die Elimination langsamer und mit Unterbrechungen).

Behandlung einer neuromuskulären Blockade

Bei neuromuskulärer Blockade (meist durch Wechselwirkungen verursacht, siehe Abschnitt 4.5) ist die Gabe von Calciumchlorid zweckmäßig, gegebenenfalls muss künstlich beatmet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Aminoglykoside

ATC-Code: J01GB03

Gentamicin ist ein aus *Micromonospora purpurea* gewonnenes Aminoglykosid-Antibiotikum. Es stellt ein Gemisch aus den strukturell sehr ähnlichen Homologen Gentamicin C1, C1a und C2 dar. Das Gentamicin-Homolog C2 gilt als die Komponente mit der größten Toxizität. Die antibakterielle Aktivität des Gentamicinsulfats wird sowohl auf der Basis von Einheiten, als auch auf Masse (Gewichts)-Basis festgelegt. Dabei gelten folgende Beziehungen:

1 mg entspricht 628 I.E. oder 1 I.E. entspricht 0,00159 mg Gentamicinsulfat.

Die WHO gibt für ihre internationale Standardsubstanz eine spezifische Aktivität von 641 I.E./mg Gentamicinsulfat an.

Wirkmechanismus:

Gentamicin besitzt eine bakterizide Wirksamkeit sowohl im Proliferations-, als auch im Ruhestadium der Bakterien. Es bindet an Proteine der 30-S-Untereinheiten der Bakterienribosome, wodurch ein „Misreading“ der m-RNA-Information bewirkt wird.

PK/PD-Beziehung

Die antibakterielle Wirkung der Aminoglykoside ist konzentrationsabhängig.

In den meisten experimentellen Infektionsmodellen weisen Gentamicin und andere Aminoglykoside *in vitro* und *in vivo* einen eindeutigen postantibiotischen Effekt auf. Bei ausreichend hoher Dosierung sind diese Arzneimittel daher gegen Infektionen mit vielen empfindlichen Mikroorganismen wirksam, auch wenn die Konzentration in Plasma und Körpergeweben während des Dosierungsintervalls teilweise unter der MHK bleibt. Bei den meisten Gram-negativen Erregern kann aufgrund des postantibiotischen Effekts das Dosierungsintervall ohne Wirksamkeitsverlust verlängert werden.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz kann durch fehlende Permeation, eine niedrige Affinität zum Bakterienribosom oder die Inaktivierung von Gentamicin durch mikrobielle Enzyme bedingt sein. Die Entwicklung einer Resistenz während der Therapie kommt selten vor.

Grenzwerte

Gemäß EUCAST wurden für Gentamicin die folgenden Grenzwerte festgelegt:

Erreger	Empfindlich	Resistent
Enterobacteriaceae	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Nicht spezies-spezifische Grenzwerte*</i>	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

Die Prävalenz einer Resistenz kann für bestimmte Spezies geographisch und zeitlich variieren. Deshalb sind lokale Informationen zur Resistenzlage wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung von schweren Infektionen. Wenn die lokale Prävalenz einer Resistenz den Nutzen der Substanz zumindest bei einigen Arten von Infektionen fraglich erscheinen lässt, sollte gegebenenfalls der Rat eines Experten eingeholt werden. Insbesondere unter solchen Umständen sollten Proben genommen werden, um die verursachenden Mikroorganismen identifizieren und ihre Empfindlichkeit gegen Gentamicin bestimmen zu können.

Üblicherweise empfindliche Spezies (gemäß EUCAST)
Aerobe Gram-positive Bakterien
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)
Aerobe Gram-negative Bakterien
<i>Campylobacter coli</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>

<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können

Aerobe Gram-positive Bakterien

<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)

<i>Staphylococcus epidermidis</i>

<i>Staphylococcus haemolyticus</i>

<i>Staphylococcus hominis</i>

Aerobe Gram-negative Bakterien

<i>Acinetobacter spp.</i>

<i>Citrobacter freundii</i>

<i>Morganella morganii</i>

<i>Proteus mirabilis</i>

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Von Natur aus resistente Spezies

Aerobe Gram-positive Bakterien

<i>Enterococcus faecalis</i>

<i>Enterococcus faecium</i>

<i>Streptococcus spp.</i>

Aerobe Gram-negative Bakterien

<i>Burkholderia cepacia</i>

<i>Legionella pneumophila</i>

<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Anaerobe Mikroorganismen

<i>Bacteroides spp.</i>

<i>Clostridium difficile</i>

Andere Organismen

Atypische Mikroorganismen

<i>Chlamydia spp.</i>

<i>Chlamydophila spp.</i>

<i>Mycoplasma spp.</i>

<i>Ureaplasma urealyticum</i>

Abkürzungen:

MSSA = Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus*,

MRSA = Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*

Durch Streptokokken oder Enterokokken hervorgerufene Infektionen: Gegen Gram-positive Kokken stellen die Aminoglykoside geeignete Kombinationspartner für andere Antibiotika dar. Für einige Indikationen (Septikämie, Endokarditis) wurden synergistische Wirkungen mit Beta-Laktamen beschrieben. Durch Streptokokken oder Enterokokken mit High-Level-Resistenz gegen Gentamicin wird dieser Effekt aufgehoben.

Weitere Angaben:

Synergistische Wirkungen sind mit Acylamino-Penicillinen (z. B. Piperacillin) auf *Pseudomonas aeruginosa* und mit Cephalosporinen auf *Klebsiella pneumoniae* beschrieben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Gentamicin wird wie alle Aminoglykosid-Antibiotika nach Einnahme von der gesunden Darmschleimhaut kaum resorbiert. Daher erfolgt die therapeutische Anwendung parenteral.

Wenn die tägliche Gesamtdosis einmal täglich als Infusion gegeben wird, werden höhere Spitzen- und niedrigere Talspiegel gemessen. Nach 30-minütiger i.v.-Kurzinfusion von 4 mg/kg Körpergewicht pro Tag, aufgeteilt auf drei Gaben, betragen die bei erwachsenen Patienten gemessenen Spitzen- und Talkonzentrationen von Gentamicin 4,7 µg/ml bzw. 1,0 µg/ml. Wurde dieselbe Tagesdosis einmal täglich appliziert, betragen die Spitzen- und Talkonzentrationen 9,5 µg/ml bzw. 0,4 µg/ml.

Therapeutische Serumkonzentrationen liegen im Allgemeinen zwischen 2 und 8 µg/ml. Die therapeutischen Serumspitzenkonzentrationen liegen im Bereich von 5 – 10 µg/ml bei mehrmals täglicher Gabe und von 20 – 30 µg/ml bei einmal täglicher Gabe. Bei konventioneller Verabreichung (mehrere Dosen pro Tag) sollten maximale Serumkonzentrationen von 10 – 12 µg/ml nicht überschritten werden. Vor einer erneuten Gabe sollte die Serumkonzentration bei konventioneller Verabreichung (mehrere Dosen pro Tag) unter 2 µg/ml abgesunken sein.

Distribution

Das Distributionsvolumen von Gentamicin entspricht etwa dem Volumen des Extrazellulärwassers. Bei Neugeborenen macht das Körperwasser 70 bis 75 % des Körpergewichts aus (gegenüber 50 bis 55 % beim Erwachsenen) und das Kompartiment der Extrazellulärflüssigkeit ist größer (40 % des Körpergewichts gegenüber 25 % beim Erwachsenen). Dadurch verändert sich das Gentamicin-Distributionsvolumen pro Kilogramm Körpergewicht, d. h. es nimmt mit zunehmendem Alter von 0,5 bis 0,7 l/kg bei Frühgeborenen auf 0,25 l/kg beim Jugendlichen ab. Das größere Distributionsvolumen pro kg Körpergewicht bedeutet, dass eine höhere Dosis pro kg Körpergewicht zugeführt werden muss, um adäquate Spitzenspiegel im Blut zu erzielen.

Die Verteilung von Gentamicin in die einzelnen Organe führt zu unterschiedlichen Gewebkonzentrationen; die höchsten Konzentrationen liegen im Nierengewebe vor. Geringere Konzentrationen finden sich in Leber und Gallenblase, Lunge und Milz.

Gentamicin ist plazentagängig; die fetalen Konzentrationen können 30 % der mütterlichen Plasmakonzentrationen betragen. Gentamicin tritt in kleinen Mengen in die Muttermilch über (hier findet sich 1/3 der mütterlichen Plasmakonzentration).

Nach wiederholter Injektion von Gentamicin werden in der Synovial-, Pleura-, Perikard- und Peritonealflüssigkeit etwa 50 % der erreichten Plasmakonzentrationen gemessen. Bei nicht entzündeten Meningen tritt Gentamicin nur in geringem Maß in den Liquor cerebrospinalis über. Bei entzündeten Meningen erreichen die Konzentrationen bis zu 30 % der entsprechenden Plasmakonzentrationen.

Die Plasmaeiweißbindung beträgt weniger als 10 %.

Metabolismus

Gentamicin wird im Organismus nicht metabolisiert, sondern unverändert in mikrobiologisch aktiver Form ausgeschieden.

Elimination

Gentamicin wird unverändert in mikrobiologisch aktiver Form überwiegend renal durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Die dominante Eliminationshalbwertszeit liegt bei Patienten mit normaler Nierenfunktion bei etwa 2 – 3 Stunden.

Ältere Patienten scheiden Gentamicin langsamer aus als jüngere Erwachsene.

Kinder haben eine kürzere Halbwertszeit und höhere Clearanceraten als erwachsene Patienten.

Bei Neugeborenen bis zur dritten Lebenswoche ist die Serumhalbwertszeit wegen unreifer Nierenfunktion um etwa 1/3 verlängert und die Eliminationsgeschwindigkeit ist vermindert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt beim Neugeborenen mit einem Gestationsalter von 26 bis 34 Wochen etwa 8 Stunden, bei einem Gestationsalter von 35 bis 37 Wochen dagegen etwa 6,7 Stunden. Entsprechend nehmen die Clearance-Werte von etwa 0,05 l/h bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter von 27 Wochen auf 0,2 l/h bei einem Gestationsalter von 40 Wochen zu.

In den Tubuluszellen des renalen Cortex kommt es zu einer Anreicherung des Gentamicins. Eine terminale Halbwertszeit von 100 – 150 Stunden resultiert aus einer Freisetzung des Gentamicins aus diesem tiefen Kompartiment.

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

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verlängert sich die Eliminationshalbwertszeit abhängig vom Grad der Niereninsuffizienz. Eine Beibehaltung des üblichen Dosierungsschemas führt zur Akkumulation des Arzneimittels.

Gentamicin ist 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, und 25 % der Dosis werden innerhalb von 48 bis 72 Stunden entfernt (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

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

Mutagenes und karzinogenes Potential

Eine mutagene Wirkung von Gentamicin konnte weder *in vitro* noch *in vivo* nachgewiesen werden. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein karzinogenes Potential von Gentamicin liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Wie bei der gesamten Klasse der Aminoglykosid-Antibiotika beobachtet, besteht die potentielle Gefahr einer Innenohr- und Nierenschädigung des Feten. Bei Ratten und Meerschweinchen wurden nach Verabreichung von Gentamicin an Muttertiere fetale Nierenanomalien beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid

Wasser für Injektionszwecke

Natriumedetat (Ph.Eur.)

Natriumchlorid

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Aminoglykoside dürfen auf keinen Fall in einer Infusionslösung mit Beta-Lactam-Antibiotika (z. B. Penicillinen, Cephalosporinen), Erythromycin oder Lipiphysan (Spezielle Öl-in-Wasser-Emulsion zur parenteralen Ernährung) gemischt werden, da es dabei zu einer physikochemischen Inaktivierung kommen kann. Dies gilt auch für eine Kombination von Gentamicin mit Diazepam, Furosemid, Flecainidacetat oder Heparin-Natrium.

Folgende Wirkstoffe oder Lösungen zur Rekonstitution/Verdünnung sollten nicht gleichzeitig verabreicht werden:

Gentamicin ist nicht kompatibel mit Amphotericin B, Cephalothin-Natrium, Nitrofurantoin-Natrium, Sulfadiazin-Natrium und Tetracyclinen.

Durch den Zusatz von Gentamicin zu Lösungen, die Bicarbonat enthalten, kann Kohlendioxid freigesetzt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet:

3 Jahre

Nach dem ersten Öffnen:

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden.

Falls es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Die Aufbewahrung sollte üblicherweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus LDPE (Polyethylen niedriger Dichte) zu 80 ml

Flaschen aus LDPE (Polyethylen niedriger Dichte) zu 80 ml und 120 ml

10 x 80 ml

20 x 80 ml

10 x 80 ml

20 x 80 ml

10 x 120 ml

20 x 120 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Gentamicin B. Braun ist eine gebrauchsfertige Zubereitung und darf vor der Anwendung nicht verdünnt werden.

Die Lösung sollte mit sterilen Instrumenten und unter Anwendung von geeigneten aseptischen Methoden verabreicht werden. Lösung vorher durchlaufen lassen, bis sich keine Luft mehr im System befindet.

Nur zur einmaligen Anwendung. Angebrochene Behältnisse nicht wieder anschließen.
Nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen.
Vor der Anwendung muss visuell geprüft werden, ob die Lösung farblos und frei von Fremdpartikeln ist. Es dürfen nur klare, partikelfreie Lösungen verwendet werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Deutschland

Postanschrift

B. Braun Melsungen AG
34209 Melsungen
Deutschland

Telefon: +49-5661-71-0
Fax: +49-5661-71-4567

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 1- 28365

Z.Nr.: 1- 28367

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 01. Juli 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Juli 2013

10. STAND DER INFORMATION

März 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten