

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Refobacin 10 mg – Ampullen
Refobacin 40 mg – Ampullen
Refobacin 80 mg – Ampullen
Refobacin 120 mg – Ampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Refobacin 10 mg – Ampullen:

Eine Ampulle enthält in 2 ml wässriger Lösung 16,7 mg Gentamicinsulfat (entsprechend 10 mg Gentamicin).

Refobacin 40 mg – Ampullen:

Eine Ampulle enthält in 1 ml wässriger Lösung 66,7 mg Gentamicinsulfat (entsprechend 40 mg Gentamicin).

Refobacin 80 mg – Ampullen:

Eine Ampulle enthält in 2 ml wässriger Lösung 133,3 mg Gentamicinsulfat (entsprechend 80 mg Gentamicin).

Refobacin 120 mg – Ampullen:

Eine Ampulle enthält in 2 ml wässriger Lösung 200 mg Gentamicinsulfat (entsprechend 120 mg Gentamicin).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 4 mg Natrium/2 ml Lösung
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (intravenös, intramuskulär, subkonjunktival).

Infusionslösung (intravenös).

Klare farblose bis schwach gelbliche Lösung.

Refobacin 10 mg – Ampullen: pH 4,0-5,0

Refobacin 40 mg, 80 mg, 120 mg – Ampullen: pH 4,5-5,5

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Für den bestimmungsgemäßen Gebrauch von Antibiotika sollten die offiziellen, lokalen Richtlinien in Betracht gezogen werden.

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 Refobacin angewandt werden bei:

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

Hinweis:

Im Sinne einer kalkulierten Chemotherapie 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.

Refobacin wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 0 Jahren.

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.

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:

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

oder

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

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

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

T_{ind} =individuelles Dosierungsintervall (h)

T_N =normales Dosierungsintervall (meist 8 Stunden)

$t_{1/2 N}$ =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:

$$D^* = (Cl_{cr}^*/Cl_{cr}(\text{normal})) \times D_N$$

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

D_N = Normaldosis

D^* = Folgedosis bei eingeschränkter Nierenfunktion

Folgende Tabelle gibt einen Anhaltspunkt zur Verringerung der Dosis bei gleichbleibenden Dosisintervallen (8ständiges 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:

$Cl_{cr} =$

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

Männer:

$Cl_{cr} =$

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

Frauen: $0,85 \times$ 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 – 5ständigen Hämodialyse muss mit 50 – 60%, bei einer 8 – 12ständigen 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 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 (Spitzen Spiegel) erfolgen. Länger dauernde Spitzen Spiegel über 10 – 12 µg/ml und länger dauernde Talspiegel über 2 µg/ml sollten vermieden werden.

Art der Anwendung:

Zur intramuskulären, intravenösen oder subkonjunktivalen Anwendung.

Refobacin wird intramuskulär oder langsam intravenös, vorzugsweise als intravenöse Kurzinfusion, injiziert. Die intravenöse Infusion von Refobacin sollte, um hohe Spitzenkonzentrationen zu vermeiden, in ca. 30-60 Minuten einlaufen.

Bei schweren Infektionen des Auges erfolgt die Applikation subkonjunktival.

Refobacin kann zur Infusion mit physiologischer (0,9%) Kochsalzlösung verdünnt werden (siehe 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung).

Die Injektion/Infusion ist nicht zusammen mit anderen Arzneistoffen zu verabreichen (siehe auch Abschnitt 6.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Gentamicin bzw. andere Aminoglykoside oder einen der in Abschnitt 6.1 sonstigen genannten Bestandteile.

Verschädigung des Vestibular- oder Cochlearorgans.

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, Morbus Parkinson) aufgrund der neuromuskulär blockierenden Eigenschaften
- Patienten höheren Alters

Die gleichzeitige Gabe von potentiell oto- und nephrotoxischen Substanzen ist weitgehend zu vermeiden (siehe 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

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 wird 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 reduzierter 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 ist zu achten.

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

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

Im Falle einer Überdosierung kann Gentamicin durch Hämodialyse beschleunigt eliminiert werden (siehe 4.9 Überdosierung und 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

Vermeiden einer erneuten Aminoglykosid-Therapie unmittelbar im Anschluss an eine vorausgegangene Aminoglykosid-Behandlung: möglichst 7-14tägiges therapiefreies Intervall. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium pro 2 ml bzw. pro max. 200 mg Gentamicinsulfat, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Die Behandlung mit Refobacin kann zu einem übermäßigen Wachstum von medikamentenresistenten Mikroorganismen führen. In diesem Fall sollte eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

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 Diarrhö entwickelt. Refobacin sollte abgesetzt werden, wenn der Patient während der Behandlung an schwerer Diarrhö und/oder blutiger Diarrhö leidet und eine geeignete Behandlung sollte eingeleitet werden. Medikamente, die die Peristaltik hemmen, sollten nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gentamicin / Muskelrelaxantien, Ether und Methoxyfluran-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 gelegentlich 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 Akustikusfunktion vor, während und nach der Refobacin-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 Refobacin bei der Kombinationstherapie nicht mit β -Laktam-Antibiotika (z.B. Penicillinen und Cephalosporinen) gemischt injiziert oder infundiert werden (siehe 6.2 Inkompatibilitäten).

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 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 Schaden 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 potenzielles 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 Refobacin in der Stillzeit erforderlich, sollte abgestillt werden.

Beim gestillten Säugling können Durchfälle und eine Sprosspilzbesiedelung 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 das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100$ und $< 1/10$

Gelegentlich: $\geq 1/1000$ und $< 1/100$

Selten: $\geq 1/10\,000$ und $< 1/1000$

Sehr selten: $< 1/10\,000$

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Nicht bekannt: Superinfektionen (verursacht durch Gentamicin-resistente Keime);

Pseudomembranöse Colitis.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Blutbildveränderungen (Leukopenie, Granulozytopenie, Eosinophilie, Granulozytose, Thrombopenie mit Purpura, Anämien).

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Es können Überempfindlichkeitsreaktionen unterschiedlichen Schweregrades auftreten, die von Juckreiz, Urtikaria, Arzneimittelfieber, Gelenkschmerzen, bis zu schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (inklusive anaphylaktischer Schock, Larynxödem) reichen können.

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt: 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.

Polyneuropathien und periphere Parästhesien, Taubheitsgefühl und Hautprickeln sind in Einzelfällen beschrieben worden.

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: Sehstörungen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt: Schädigungen des Nervus statoacusticus (N. VIII), wobei sowohl das Gleichgewichts als auch das Hörorgan betroffen sein können, sind möglich. Irreversibler Hörverlust und irreversible Taubheit.

Klinische Zeichen der Ototoxizität sind:

- Schwindel, Ohrenklingeln, Spontan- oder Provokationsnystagmus, Menière-Syndrom, Gleichgewichtsstörungen (Schädigung des N. vestibularis).
- Hochtonschwerhörigkeit (Schädigung des N. cochlearis).

Bei den ototoxischen Reaktionen stehen vestibuläre Störungen im Vordergrund. Hörstörungen betreffen zuerst den Hochtonbereich und sind zumeist irreversibel. Wichtigster Risikofaktor ist eine vorbestehende Niereninsuffizienz; ferner steigt das Risiko mit der Höhe der Gesamt- und Tagesdosis.

Herzerkrankungen

Nicht bekannt: Hypo- oder Hypertension.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt: Lungenfibrose.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Nicht bekannt: Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, gesteigerter Speichelfluss.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Ein reversibler Anstieg von Leberenzymen (Transaminasen, alkalische Phosphatase) sowie der Bilirubinkonzentrationen im Serum ist in seltenen Fällen beobachtet worden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufigkeit nicht bekannt: Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: 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.

Klinische Zeichen der Nephrotoxizität sind:

Glomerulumschädigungen, Tubulusnekrosen, Anstieg des Serumharnstoffs und des - kreatinins, Eiweiß, Leukozyten und Erythrozyten im Harn.

Im Einzelfall kann es zum akuten Nierenversagen kommen.

Sehr selten: De-Toni-Fanconi-ähnliches Syndrom bei Patienten, die über länger Zeit mit hohen Dosen behandelt wurden.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Lokale Schmerzen an der Injektionsstelle, Haarausfall, Muskelzittern, Krämpfe.

Untersuchungen

Selten: Syndrom mit Hypokaliämie, Hypokalzämie und Hypomagnesiämie bei hoch dosierter Langzeittherapie (mehr als 4 Wochen) auf.

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
AT-1200 WIEN
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 zur Nierenschädigung und zur Schädigung des Nervus statoacusticus kommen. Nierenschädigungen korrelieren mit Talspiegeln von größer als 4 mg/l korreliert.

Therapie bei Überdosierung:

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

Therapie der neuromuskulären Blockade:

Bei neuromuskulärer Blockade (meist durch Wechselwirkungen verursacht, siehe 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) ist die Gabe von Calciumchlorid zweckmäßig, gegebenenfalls künstliche Beatmung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Aminoglykosid-Antibiotika, Andere Aminoglykoside
ATC-Code: J01GB03

Gentamicin ist ein Breitbandantibiotikum aus der Gruppe der Aminoglykoside. Es wird aus Kulturen von *Micromonospora purpurea* und *Micromonospora echinospora* gewonnen. Für die mikrobiologische Aktivität sind 3 Komponenten C₁, C_{1a} und C₂ verantwortlich, die im Verhältnis von ca. 40:20:40 vorliegen.

Wirkungsweise

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 enzymatischen Modifikationen 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: Modifikationen innerhalb der Ribosomen kommen als Ursache einer Resistenz vor. Diese entstehen entweder durch Mutation oder die Bildung von Methyltransferasen.

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 in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Dezember 2012):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> °
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</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>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
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
Von Natur aus resistente Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Enterococcus</i> spp. §
<i>Streptococcus</i> spp. §
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Andere Mikroorganismen</i>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

° 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 ≥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 µg/ml, nach 80 mg 3-5 µg/ml und nach 120 mg 4-6 µg/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 bis 75 % des Körpergewichts aus Wasser, verglichen mit 50 bis 55 % bei Erwachsenen. Das extrazelluläre Kompartiment ist größer (40 % des Körpergewichts 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 für einen Frühgeborenen auf 0,25 l/kg für einen Jugendlichen ab. Das größere Verteilungsvolumen 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 unterschiedliche 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 Applikation kein Gentamicin nachweisen. Die Konzentrationen im Liquor unterliegen individuellen Schwankungen. Bei entzündeten Meningen nehmen die Gentamicin-Liquorkonzentrationen mit dem Entzündungsgrad zu.

Im Bereich therapeutischer 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 24 h-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 ca. 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 Neugeborenen in einem Gestationsalter von 27 Wochen auf 0,2 l/h bei Neugeborenen in 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

Untersuchungen zur akuten Toxizität an verschiedenen Tierspezies haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben. In Untersuchungen zur chronischen Toxizität (i.m. Applikation) an verschiedenen Tierspezies wurden nephrotoxische und ototoxische Effekte bei hohen Dosierungen beobachtet.

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

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

Gentamicin ist plazentagängig, die fötalen Konzentrationen können 30% der mütterlichen Plasmakonzentrationen betragen. Obwohl bisher keine Berichte über Schädigungen durch Refobacin 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
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Refobacin 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.

Dies gilt auch für eine Kombination von Gentamicin mit Diazepam, Furosemid, Flecainidacetat bzw. Heparin-Natrium.

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Lösungen außer jenen unter Abschnitt 6.6 angegebenen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nur zur Einmalentnahme. Restmengen sind zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPC-Ampulle aus Glas (Typ I) mit Lösung.

Refobacin 10 mg - Ampullen: 5 x 2 ml, BP 5 x 5 x 2 ml

Refobacin 40 mg - Ampullen: 5 x 1 ml, BP 5 x 5 x 1 ml, BP 4 x 5 x 5 x 1 ml

Refobacin 80 mg - Ampullen: 1 x 2 ml, 5 x 2 ml, BP 5 x 5 x 2 ml, BP 4 x 5 x 5 x 2 ml

Refobacin 120 mg - Ampullen: 5 x 2 ml, BP 5 x 5 x 2 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Refobacin kann zur Infusion mit physiologischer (0,9%) Kochsalzlösung verdünnt werden (siehe 4.2 Dosierung und Art der Anwendung).

Bei der Entnahme ist darauf zu achten, dass der sterile Inhalt nicht (mikrobiologisch) kontaminiert wird.

Nicht verbrauchte Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck GmbH
Zimbagasse 5
1147 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Refobacin 10 mg - Ampullen: Z.Nr.: 14.374

Refobacin 40 mg - Ampullen: Z.Nr.: 13.548

Refobacin 80 mg - Ampullen: Z.Nr.: 14.375

Refobacin 120 mg - Ampullen: Z.Nr.: 16.022

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Refobacin 10 mg - Ampullen:

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.01.1970

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23.10.2013

Refobacin 40 mg - Ampullen:

Datum der Erteilung der Zulassung: 07.09.1967

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01.10.2013

Refobacin 80 mg - Ampullen:

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.01.1970

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01.10.2013

Refobacin 120 mg - Ampullen:

Datum der Erteilung der Zulassung: 24.03.1977

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01.10.2013

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.