

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Septopal – Kette zur Implantation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kugel enthält 7,5 mg Gentamicinsulfat (entsprechend 4,5 mg Gentamicin).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kette zur Implantation.

Aussehen: Weiße bis gelbliche Kugeln (\varnothing 6,5 bis 7,5 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 - Ketten zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Der nach sorgfältiger operativer Revision des infizierten Knochen- und/oder Weichteilgewebes resultierende Defekt ist vollständig mit Septopal - Ketten auszufüllen.

Dazu sind im Allgemeinen Ketten mit insgesamt 10 bis 90 Kugeln erforderlich. Erforderlichenfalls kann auch eine höhere Anzahl implantiert werden.

Art der Anwendung

Zur Implantation

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

Knocheninfektionen - Kurzfristige Applikation:

Die Septopal - Ketten sollten intraoperativ unter Berücksichtigung der für die spätere Extraktion erforderlichen Zugrichtung eingelegt werden. Die letzte Kugel überragt das Hautniveau, sodass die Septopal - Kette durch vorsichtiges, beständiges Ziehen entfernt werden kann.

Die Entfernung der Septopal - Kette erfolgt im Allgemeinen nach 7–10 Tagen, keinesfalls später als 2 Wochen nach der Operation. Eine schrittweise Entfernung der Septopal - Kette über einige Tage ist ebenfalls möglich. Eine Verkürzung der liegenden Kette ab dem 3. postoperativen Tag um jeweils 1-2, gegebenenfalls auch um mehrere Kugeln hält die Septopal - Kette mobil und verhindert ihre Fixierung durch Bindegewebe.

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

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

Knocheninfektionen - Längerfristige Applikation

Bei der operativen Implantation wird die Septopal - Kette 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 - Ketten erfolgt wie unter „Knocheninfektionen, kurzfristige Applikation“ angegeben; ihre Entfernung erfolgt bei dieser Indikation zweckmäßigerweise zwischen dem 7. und spätestens 10. Tag nach der Operation. Eine schrittweise Entfernung der Septopal - Kette über einige Tage ist ebenfalls möglich; d.h. Verkürzung der liegenden Kette ab dem 3. postoperativen Tag um jeweils 1-2 Kugeln.

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 – Ketten 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 - Ketten bei Kindern liegen keine Daten vor

Anwendung von Septopal - Ketten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei der Anwendung der Septopal - Ketten 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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da bei der Anwendung der Septopal - Ketten 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 β -Laktamase-Antibiotika kann zu einer signifikanten gegenseitigen Inaktivierung führen

Anwendung bei Kindern

Zur Anwendung von Septopal – Ketten 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 - Ketten 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 - Ketten 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 - Ketten 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 – Ketten in der Stillzeit erforderlich, sollte abgestellt 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 – Ketten 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 | ($\geq 1/10$) |
| 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)

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 - Ketten 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 - Ketten 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 - Ketten 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 - Ketten 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 - Ketten 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 - Ketten richtet sich nach der Größe des Knochen- bzw. Weichteildefektes. Da bei der Anwendung von Septopal - Ketten 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 - Ketten 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 - Ketten 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 | $\leq 2 \text{ mg/l}$ | $> 4 \text{ mg/l}$ |
| <i>Pseudomonas</i> spp. | $\leq 4 \text{ mg/l}$ | $> 4 \text{ mg/l}$ |
| <i>Acinetobacter</i> spp. | $\leq 4 \text{ mg/l}$ | $> 4 \text{ mg/l}$ |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | $\leq 1 \text{ mg/l}$ | $> 1 \text{ mg/l}$ |
| Nicht speziesspezifische Grenzwerte* | $\leq 2 \text{ mg/l}$ | $> 4 \text{ mg/l}$ |

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

| | |
|--|----------------------------------|
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> | 58,3-90,0 |
| <i>Staphylococcus haemolyticus (Methicillin-resistent)</i> | 97,8 |
| <i>Staphylococcus hominis</i> | 33,3 |
| <i>Streptococcus Gr. A,B,C,G,F</i> | 27,3 [§] |
| <i>Streptococcus mitis</i> | >10;<50 [§] |
| <i>Corynebacterium amycolatum</i> | >10;<50 |
| <i>Corynebacterium urealyticum</i> | >10;<50 |
| Aerob Gram-negativ | |
| <i>Burkholderia cepacia</i> | 14,3-54,5 [§] |
| <i>Klebsiella pneumoniae (ESBL-Stämme)</i> | 86,7 |
| <i>Klebsiella spp. (ESBL-Stämme)</i> | 22,3 |
| <i>Providencia stuartii</i> | 22,9 [§] |
| <i>Serratia marcescens</i> | 3,4-19,4 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 5,4-46,5 [§] |
| Sonstige | |
| <i>Mycoplasma hominis</i> | >10, <50 (keine Standardmethode) |
| Spezies die resistent sind | |
| Aerob Gram-positiv | |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | |
| <i>Enterococcus faecium</i> | |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | |
| <i>Streptococcus milleri Gr.</i> | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | |
| Aerob Gram-negativ | |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | |
| Anerob Gram-positiv | |
| <i>Lactobacillus rhamnosus</i> | |
| Sonstige | |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i> | |

*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

Im Tierversuch an Beagle-Hunden konnte in der Umgebung der Septopal - Kugeln im Knochengewebe bis zu einer Entfernung von 1-1,5 cm eine hohe Gentamicin - Konzentration festgestellt werden.

Nach 6 Monaten war bei 12 untersuchten Hunden immer noch eine Gentamicin - Konzentration von durchschnittlich 9,3 µg/g (1,5-35,0 µg/g) im Bindegewebe und 4,5 µg/g (0,4-16,3 µg/g) im Knochen nachweisbar.

Beim Menschen wurden auch nach 30-70 Tagen im Gewebe noch bakterizide Antibiotikum – Konzentrationen gemessen. Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass die Septopal - Ketten im Allgemeinen zwischen dem 7. und 14. Tag nach der Operation gezogen werden sollten. Ein Maß für den hohen lokalen Antibiotikumspiegel ist die Gentamicin - Konzentration im Wundsekret. Bei 10 Patienten wurden in den ersten 4 postoperativen Tagen bis zu 345,6 µg/ml nachgewiesen. Im Serum und Urin dagegen blieben die Konzentrationen sehr gering (Serum: niedriger als 0,5 µg/ml; Urin: weniger als 10 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 - Ketten 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 - Ketten 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.

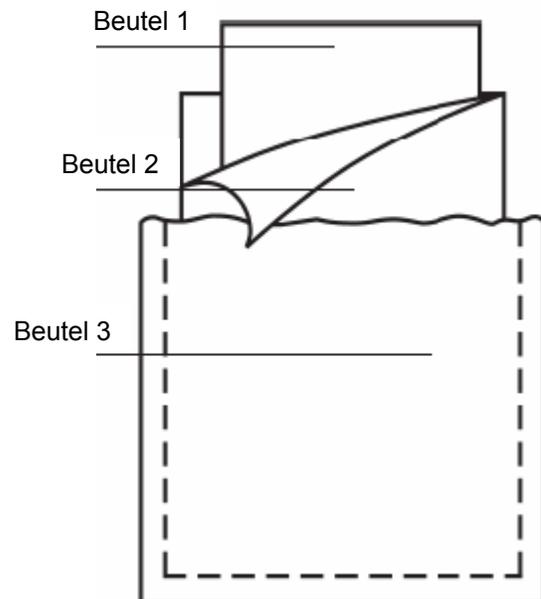
Nach Öffnen des Aluminiumschutzbeutels (siehe Abschnitt 6.5) darf das Produkt nicht mehr gelagert werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Septopal - Kette 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 - Kette zur Implantation mit Implantationskugeln auf chirurgischem Draht in sterilem Innenbeutel (Peel-off-Packung):

Eine Kette besteht aus 10, 30 oder 60 Kugeln.

- 1 Beutel mit 1 Kette à 10 Implantationskugeln
- 1 Beutel mit 1 Kette à 30 Implantationskugeln
- 1 Beutel mit 1 Kette à 60 Implantationskugeln
- 5 Beutel mit 1 Kette à 10 Implantationskugeln
- 5 Beutel mit 1 Kette à 30 Implantationskugeln

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 weitere 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.: +431615 2060
Fax: +431615 2061

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 16.971

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12.08.1981
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21.01.2010

10. STAND DER INFORMATION

06/2017

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.