

PRODUKTRESUMÉ

for

Gentamicin "Panpharma", injektions-/infusionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
31248

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Gentamicin "Panpharma"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hver ml indeholder 40 mg gentamicin (svarende til 67,8 mg gentamicinsulfat).
Hver ampul med 2 ml indeholder 80 mg gentamicin (svarende til 135,6 mg gentamicinsulfat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Gentamicin "Panpharma" er indiceret til behandling af følgende infektioner hos voksne og børn fra fødslen, når mindre toksiske antimikrobielle lægemidler ikke er effektive (se pkt. 4.4 og 5.1)

I ovenstående tilfælde er Gentamicin "Panpharma" indiceret til behandling af følgende infektioner:

- Kompliceret urinvejsinfektion (cUTI), herunder akut pyelonephritis
- Komplicerede intra-abdominale infektioner (cIAI)
- Nosokomial lungebetændelse (HAP), herunder respirator-associeret pneumoni (VAP)
- Bronkopulmonale infektioner hos patienter med cystisk fibrose
- Infektøs endokarditis
- Infektioner i brandsår
- Behandling af patienter med bakteræmi, der opstår i forbindelse med, eller er

mistænkt for at være forbundet med nogen af ovenstående infektioner.

Gentamicin "Panpharma" skal for alle indikationer, bortset fra komplicerede urinvejsinfektioner, kun anvendes i kombination med andre relevante antibiotika (fortrinsvis sammen med et β -lactamantibiotikum eller med et antibiotikum, som er effektivt over for anaerobe bakterier).

De officielle retningslinjer vedrørende passende anvendelse af antibakterielle midler bør tages i betragtning.

4.2 Doserings og administration

ADVARSEL: Grundet manglende data frarådes administration af gentamicin til injektion/infusion, opløsning, via inhalation (se pkt. 4.4)

Dosering

Dosis afhænger af sværhedsgraden af det kliniske billede, omgivelserne, patientens nyrefunktion og den identificerede bakterie.

Dosering og doseringsinterval skal justeres individuelt i overensstemmelse med patientens nyrefunktion, den identificerede bakterie, og skal kontrolleres ved regelmæssig bestemmelse af serumkoncentrationen.

Dosis beregnes ud fra patientens legemsvægt.

Doseringsregimet er ens for intravenøs og intramuskulær anvendelse. Patienten skal være tilstrækkeligt hydreret under behandling.

Voksne

Gentamicin anvendes sædvanligvis i begyndelsen af kombineret antibiotikabehandling og med en maksimal varighed på 7 dage. Der seponeres normalt efter 48 til 72 timers behandling (dvs. når resultaterne fra resistensbestemmelse bliver tilgængelige).

Det foretrukne doseringsregime er den enkelte daglige dosis, dvs. hele den daglige dosis administreres som en enkelt daglig injektion (se pkt. 4.4).

I visse situationer kan den daglige dosis deles i 2 daglige injektioner. Dosis varierer fra 3 til 6 mg/kg/dag ifølge officielle anbefalinger, hvor den maksimale dosis på 6 mg/kg/dag især anbefales ved behandlingens begyndelse, ved svære infektioner og/eller i de tilfælde, hvor der er risiko for infektion pga. en bakteriestamme med nedsat følsomhed og med en forøgelse af MIC (mindste hæmmende koncentration) for gentamicin.

Pædiatrisk population

Den daglige anbefalede dosis til børn og unge med normal nyrefunktion er 3-6 mg/kg legemsvægt pr. dag som 1 (foretrækkes) op til 2 enkeltdoser.

Den daglige dosis til spædbørn efter den første levemåned er 4,-7,5 mg/kg legemsvægt pr. dag som 1 (foretrækkes) op til 2 enkeltdoser.

Den daglige dosis til nyfødte og præmature spædbørn (i alderen 0-4 uger) er 4-7 mg/kg legemsvægt pr. dag. På grund af den længere halveringstid gives den påkrævede daglige dosis som 1 enkeltdosis til nyfødte.

Der skal ydes særlig opmærksomhed på klargøring (fortynding) og den indgivne mængde. Enhver fejl, uanset hvor minimal den måtte være, kan have en stor indflydelse på de opnåede serumkoncentrationer.

Der er ingen dosisbefaling til børn med nedsat nyrefunktion.

Ældre patienter

Ældre patienter kan være mere modtagelige for aminoglycosidtoksicitet uanset om dette er sekundært til tidligere beskadigelse af den 8. hjernenerve eller borderline nedsat nyrefunktion. Derfor bør behandlingen nøje overvåges ved hyppig bestemmelse af gentamicinserumniveauer, vurdering af nyrefunktion og tegn på ototoksicitet.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Da gentamicin hovedsageligt elimineres via nyrerne ved glomerulær filtrering, afhænger eliminationshastigheden af patientens nyrefunktion, og den anbefalede daglige dosis skal derfor justeres i henhold til nyrefunktionen.

Nedenstående tabel er en vejledning om anbefalede doseringsforløb:

Blodurinstof (mg/100 ml)	Kreatininclearance (ml/min.)	Dosis og doseringsinterval
<40	>70	80 mg† hver 8. time
40 - 100	30 - 70	80 mg† hver 12. time
100 - 200	10 - 30	80 mg† dagligt
>200	5 - 10	80 mg† hver 48. time
Intermitterende hæmodialyse to gange ugentligt	<5	80 mg† efter dialyse

† 60 mg hvis legemsvægt <60 kg

Hvis dosis ikke reduceres, og/eller doseringsintervallet ikke forlænges, kan der opnås unormalt høje og muligvis toksiske koncentrationer i blod og væv på grund af akkumulering.

Behandlingsregime med en enkelt daglig dosis og korte behandlingsperioder skal foretrækkes (sædvanligvis 1 eller 2 injektioner). Øvrige risikofaktorer, der fremmer aminoglycosid-nefrotoksicitet, skal tages i betragtning, og der skal udføres monitorering af nyrefunktion og cochleærfunktion (se pkt. 4.4 og 4.8).

Ved første injektion er doseringen den samme som til patienter med normal nyrefunktion, uanset graden af nedsat nyrefunktion (herunder alle situationer, hvor dialyse indgår). Yderligere injektioner skal udføres med samme dosis som første injektion, medmindre den enkelte dosis skal justeres i henhold til peak assay.

Renal erstatningsterapi: Patienter i dialyse bør få injektioner 2 til 4 timer før dialysen for at mindske risikoen for toksicitet.

Justering af behandlingen bør overvejes ved at udføre gentagne analyser for at bestemme restniveauer; gentamicin kan kun injiceres igen, når niveauerne er under toksicitetsgrænsen.

Patienter med nedsat nyrefunktion, der ikke får renal erstatningsterapi: Der skal ikke gives yderligere injektioner, når restniveauer er over toksicitetsgrænsen (se pkt. 4.2 og 4.4). Hvis residualanalysen (udføres sædvanligvis 24 timer post-dosis) er højere end toksicitetsgrænsen, skal analysen gentages 24 timer senere.

Patienter med nedsat leverfunktion

Hos patienter med nedsat leverfunktion er det ikke nødvendigt med dosisjustering.

Overvægtige patienter

Dosis i mg/kg skal beregnes ud fra den justerede legemsvægt:

Justeret legemsvægt = idealvægt¹ + 0,43 x overvægt (Overvægt = totalvægt - idealvægt)

¹ Lorentz-formel (idealvægt udtrykt i kg):

Kvinder = højde (cm) - 100 - [højde (cm) - 150] / 2

Mænd = højde (cm) - 100 - [højde (cm) - 150] / 4

Betingelser for anvendelse af denne formel:

- alder over 18 år
- højde mellem 140 og 220 cm.

Administration

Administreres som intravenøs infusion over en periode på 30 minutter eller intramuskulært.

Til den intravenøse infusion skal mængden af gentamicin fortyndes i en infusionsopløsning (5 % glucose eller 0,9 % NaCl) med en hastighed på ca. 50 til 200 ml uden at overskride en maksimal koncentration på 10 mg/ml.

Opløsningen til injektion/infusion kan gives direkte intravenøst uden forudgående fortynding og administreres langsomt (3-5 minutter).

Særlige kliniske forhold

Terapeutisk monitorering

Regelmæssig monitorering af gentamicins serumkoncentration anbefales for alle patienter, og især hos ældre, nyfødte, overvægtige og hos patienter med nedsat nyrefunktion samt patienter med cystisk fibrose. Gentamicin bør ikke ordineres, hvis serumkoncentrationer ikke kan monitoreres.

Der er ingen alment accepterede retningslinjer for lægemiddelovervågning af gentamicin. Lokale retningslinjer for monitorering og dosisjustering skal følges, såfremt de er tilgængelige.

Det anbefales at monitorere præ-dosis (dalværdi) for at sikre, at doseringsintervallet er korrekt. Dalværdier måles ved afslutningen af et doseringsinterval og bør ikke overstige 1 mg/l for én gang daglig dosering eller 2 mg/l for flere daglige doseringer. Niveauer, der overstiger disse, indikerer behov for at forlænge intervallet mellem doser og ikke reduktion af dosis.

Det anbefales at monitorere post-dosis ("maksimal effekt") for at kontrollere, om en dosis er tilstrækkelig, eller for at sikre, at den ikke er for stor og sandsynligvis forårsager

toksicitet. Maksimal effekt skal måles en time efter en intravenøs eller intramuskulær bolusdosis eller 30 minutter efter afslutning af infusion. En plasmakoncentration <4 mg/l indikerer, at dosis sandsynligvis er utilstrækkelig, og en dosisforøgelse bør overvejes.

Enhver ændring i dosis skal revurderes ud fra niveauer præ- og post-dose for at bekræfte tilstrækkeligheden af den nye dosis og hensigtsmæssighed af dosisinterval.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelle oplysninger

Grundet manglende data frarådes gentamicin til injektion/infusion, opløsning, til brug via inhalation.

Aminoglycosider skal bruges inden for en nøje ordinerende ramme (indikationer skal være begrænset til svære infektioner eller på grund af resistente bakterier, administrationsregimer skal overholdes) og ledsages af passende overvågning. Ordinerings af gentamicin skal opfylde denne målsætning.

Risiko for udvikling af nyre- og ototoksicitet øges med behandlingsperioder på mere end 5-7 dage, selv hos raske forsøgspersoner. Risikoen er større hos patienter med nedsat nyrefunktion. Uagtet dette kan tidlig toksicitet endda opstå med de allerførste doser.

For at undgå bivirkninger anbefales kontinuerlig monitorering (før, under og efter) af nyrefunktion (serumcreatinin, creatinin-clearance), kontrol af vestibulær- og cochleær-funktion samt lever- og laboratorieparametre.

Samtidig brug af neurotoksiske eller nefrotoksiske antibiotika

Samtidig og/eller sekventiel systemisk eller topisk behandling med andre potentielt neuro- og/eller nefrotoksiske lægemidler bør undgås.

Der er rapporteret neuromuskulær blokade og respiratorisk paralyse efter administration af aminoglycosider hos patienter, der får ikke-depolariserende muskelrelaxantia under anæstesi. Disse patienter skal også monitoreres meget nøje (se pkt. 4.8).

Ototoksicitet

Beskadigelse af nervus vestibulocochlearis (den 8. hjernenerve), hvor både balance og hørelse kan blive påvirket, er mulig. Vestibulær skade er den mest almindelige ototoksiske reaktion. Høretab manifesterer sig indledningsvist ved nedsættelse af hørelsesskarphed ved høje toner og er sædvanligvis irreversibelt.

Symptomer på ototoksicitet er: svimmelhed, ringen/susen i ørerne (tinnitus), vertigo og, mindre almindeligt, høretab.

Der er en øget risiko for ototoksicitet hos patienter med mitokondrielle DNA-mutationer (især nukleotid 1555 A til G-substitution i 12S rRNA-genet), selvom aminoglycosid-serumniveauerne er inden for det anbefalede interval under behandlingen. Alternative behandlingsmuligheder bør overvejes hos sådanne patienter.

Hos patienter med en maternel anamnese med relevante mutationer eller aminoglycosidinduceret døvhed bør der overvejes alternative behandlinger eller genetisk testning før administration.

Hos patienter med nyresygdom i terminalfasen, ved intermitterende hæmodialyse eller kronisk peritonealdialyse, er toksicitet hovedsageligt auditivt, da nyrerne ikke længere er funktionelle.

Muskelsvaghed

Da gentamicin har neuromuskulærblokerende egenskaber, bør der udvises særlig forsigtighed hos patienter med allerede eksisterende neuromuskulære sygdomme (f.eks. Parkinsons sygdom eller myasthenia gravis). Der skal altid iværksættes nøje monitorering hos disse patienter (se pkt. 4.8).

Dosering én gang dagligt

Dosering én gang dagligt optimerer farmakokinetiske-farmakodynamiske parametre (se pkt. 5.1), fremmer vævsdiffusion, har en klinisk virkning mindst svarende til den der er opnået efter administration inddelt i flere daglige injektioner, er ansvarlig for nyre- og ototoksiciteter, der er sammenlignelige med eller endda mindre end dem, der er observeret ved andre administrationsmetoder, reducerer risikoen for fremkomst af resistente mutantstammer.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med akut eller kronisk præeksisterende nedsat nyrefunktion, må aminoglykosider kun anvendes, hvis det er strengt nødvendigt. Alle ikke-nefrotoksiske alternativer skal overvejes. Dosisjusteringer er påkrævet til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Kliniske tegn på nyreskade er: proteinuri, cylindruri, hæmaturi, oliguri, øget blodkoncentration af kreatinin og urinstof. I isolerede tilfælde kan der forekomme akut nyresvigt (se pkt. 4.8).

Pædiatrisk population

Ifølge de tilgængelige data forekommer der sjældent nyre- og ototoksicitet hos nyfødte og børn.

Ældre patienter

Ældre patienter kan have nedsat nyrefunktion, der ikke ses i rutineanalyser som karbamid og serumkreatinin. Bestemmelse af kreatininclearance er mere praktisk. Kontrol af nyrefunktionen er især vigtig hos disse patienter.

Patienter med alvorlige forbrændinger

Patienter med alvorlige forbrændinger skal overvåges særligt omhyggeligt på grund af den ændrede farmakokinetik.

Behandling med gentamicin kan medføre overdreven vækst af lægemiddelresistente mikroorganismer. Hvis dette sker, bør der indledes en passende behandling.

Diarré og pseudomembranøs colitis er observeret, når gentamicin kombineres med andre antibiotika. Disse diagnoser bør overvejes hos hver patient, der udvikler diarré under eller umiddelbart efter behandlingen. Gentamicin bør seponeres, hvis patienten lider af svær

diarré og/eller blodig diarré under behandlingen, og en passende behandling bør indledes. Der bør ikke administreres lægemidler, der hæmmer peristaltikken. (se pkt.4.8).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Anvendelse sammen med andre aminoglykosider

Øget risiko for nefrotoksicitet og ototoksicitet.

Slyngediuretika

Øget nefrotoksisk og ototoksisk risiko på grund af aminoglycosid (funktionel nedsat nyrefunktion forbundet med diuretikainduceret dehydrering). Kombination er mulig sammen med monitorering af hydreringsstatus, nyre- og vestibulocochleare funktioner, koncentration af aminoglycosid i plasma.

Ototoksiske lægemidler

Samtidig brug af lægemidler med væsentlig ototoksicitet øger risikoen for vestibulocochlear skade. Hvis en sådan kombination er nødvendig, skal monitorering af auditiv funktion øges. Sådanne lægemidler omfatter især antibiotika fra glycopeptidgruppen, såsom vancomycin og teicoplanin, aminoglycosider, cytotoxiske midler, såsom organoplatinaforbindelser og slyngediuretika.

Nefrotoksiske lægemidler

Samtidig brug af lægemidler med væsentlig renal toksicitet øger risikoen for nefrotoksicitet. Hvis en sådan kombination er nødvendig, skal monitorering af renal funktion øges. Sådanne lægemidler omfatter især joderede kontrastmedier, aminoglycosider, organoplatinaforbindelser, højdosis methotrexat, visse antivirale midler (f.eks. ciclovir-gruppen, foscarnet), amphotericin B, pentamidin, ciclosporin eller tacrolimus.

Gentamicin må normalt ikke anvendes til patienter, der behandles med cisplatin og platinforbindelser, da nefrotoksicitet forårsaget af gentamicin kan øges i adskillige uger efter behandling med cisplatin eller platin.

Polymyxin B

Additive nefrotoksiske effekter. Hvis kombinationen ikke kan undgås, bør den bakteriologiske begrundelse for anvendelse være ubestridelig og nøje overvågning er påkrævet.

Muskelrelaxantia af curare-typen under anæstesi

Potensering af ikke-depolariserende muskelrelaxantia, når antibiotikum administreres parenteralt og/eller peritonealt før, under eller efter midlet til neuromuskulær blokade. Graden af muskelrelaksation skal monitoreres ved afslutning af anæstesi.

Prævention

I sjældne tilfælde kan nogle former for systemisk antibiotika angiveligt nedsætte virkningen af p-piller. Det siges, at denne usædvanlige interaktion forekommer hos kvinder med høj galdeudskillelse af steroidkonjugater.

Botulinum-toksin

Risiko for potensering af botulinumtoksins effekt med aminoglycosider (ekstrapoleret fra effekt observeret med botulisme). Anvend et andet antibiotikum.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af gentamicin til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Gentamicin passerer placenta. Gentamicin "Panpharma" 40 mg/ml, injektions-/infusionsvæske, opløsning, bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand (livstruende indikation) kræver behandling med gentamicin og der ikke findes andre behandlingsmuligheder.

I tilfælde af gentamicin-eksponering under graviditet anbefales det at monitorere det nyfødte barns høre- og nyrefunktion.

Amning

Gentamicin udskilles i human mælk, og påvirkning er set hos nyfødte/spædbørn, ammet af kvinder, der er i behandling med gentamicin. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Gentamicin "Panpharma" 40 mg/ml, injektions-/infusionsvæske, opløsning, seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen. Der kan forekomme diarré samt svampeinfektioner i slimhinderne hos det ammende barn, hvilket kan medføre, at amningen må afbrydes. Risikoen for overfølsomhed bør erindres.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Da denne behandling sandsynligvis vil påvirke balanceevnen, skal bilister og maskinoperatører advares om denne potentielle risiko.

4.8 Bivirkninger

De bivirkninger, der anses for mest sandsynligt at være behandlingsrelaterede, er anført nedenfor efter kroppens systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne er defineret som:

Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorgan-klasse	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Hyppigheden er ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data).
Infektioner og parasitære sygdomme				Superinfektion (forårsaget af gentamicin- resistente bakterier), pseudomembranøs colitis (se også pkt. 4.4) ¹	

Systemorgan-klasse	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Hyppigheden er ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data).
Blod- og lymfesystem		Dyskrasi		Trombocytopeni, retikulocytopeni, leukopeni, eosinofili, granulocytopeni, anæmi	
Immunsystemet				Overfølsomhedsreaktioner af forskellig sværhedsgrad, fra udslæt og kløe, lægemiddel-induceret feber til svære akutte overfølsomhedsreaktioner (anafylaksi), op til anafylaktiske reaktioner (herunder anafylaktisk chok)	
Metabolisme og ernæring			Hypokalæmi, hypocalcæmi, hypomagnesæmi, pseudo-Bartter syndrom hos patienter behandlet med høje doser i en lang periode (over 4 uger), appetitløshed, vægttab	Hypofosfatæmi	
Psykiske forstyrrelser				Forvirring, hallucinationer, depression	
Nervesystemet			Polyneuropati, perifere paræstesier	Encephalopati, kramper, neuromuskulær blokade, svimmelhed, balanceforstyrrelser, hovedpine (se pkt. 4.4)	
Øjne				Synsforstyrrelser	

Systemorgan-klasse	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Hyppigheden er ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data).
Øre og labrynt				Vestibulær skade, høretab, Menières sygdom, tinnitus, vertigo (se pkt. 4.4)	Irreversibelt høretab, døvhed
Vaskulære sygdomme				Hypotension, hypertension	
Mave-tarm-kanalen			Opkast, kvalme, øget spytdannelse, stomatitis		
Lever og galdeveje			Forhøjet aspartatamino-transferase (ASAT), forhøjet alaninamino-transferase (ALAT), forhøjet alkalisk phosphatase (ALP), reversibel stigning i serum bilirubin (alle reversible)		
Hud og subkutane væv		Allergisk hududslæt	Hudrødmen	Toksisk epidermal nekrolyse ² , Lyells syndrom ² , Stevens-Johnson syndrom ² , Erythema multiforme ² , Alopecia	
Knogler, led, muskler og bindevæv			Muskelsmerter (myalgi)	Amyostasi	
Nyrer og urinveje	Nedsat nyrefunktion ²		Forhøjet urinkvælstof i blodet (reversibel)	Akut nyresvigt, hyperphosphaturi, aminoaciduri, Fanconi-lignende tilstand hos patienter i behandling med høje doser i længere tid (se pkt. 4.4)	

Systemorgan-klasse	Almindelig ($\geq 1/100$ til <1/10)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til <1/100)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til <1/1.000)	Meget sjælden (<1/10.000)	Hyppigheden er ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data).
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			Forhøjet legemstemperatur	Smerter på injektionsstedet	

¹ Der er sædvanligvis andre antibiotika involveret i disse tilfælde.

² Kan forekomme som overfølsomhedsreaktioner.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Gentamicin har et smalt terapeutisk vindue.

Symptomer

I tilfælde af akkumulering kan der forekomme nyreskader og beskadigelse af vestibulocochlearnerven.

Behandling

Stop behandlingen. Sørg for god, helst lidt forøget diurese. Kan også fjernes fra blodet ved dialyse.

Overvåg serumkoncentrationen

I tilfælde af neuromuskulær blokade anbefales det at give calciumchlorid samt respiratorbehandling, hvis det er påkrævet.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre aminoglycosider, ATC-kode: J01GB03.

Gentamicin er et aminoglykosidantibiotikum, der er udvundet af *Micromonospora purpurea*. Det består af en blanding af de strukturelt meget ens homologe gentamiciner C1, C1a og C2. Det homologe gentamicin C2 er klassificeret, som komponenten med den

højeste toksicitet. Den antibakterielle aktivitet af gentamicinsulfat bestemmes både på grundlag af enheder og efter masse (vægt).

Virkningsmekanisme

Gentamicin har baktericid effekt både i bakteriens proliferations- og hvilestadier. Den danner bindinger med proteinerne i 30S-underenheder til de bakterielle ribosomer, hvilket medfører "fejlaflæsning" af mRNA.

PK/PD-forhold

Aminoglykosiderne udviser en koncentrationsafhængig anti-bakteriel virkning.

Gentamicin og andre aminoglykosider udviser en klar post-antibiotisk virkning *in-vitro* og *in-vivo* i de fleste undersøgelsesmodeller for infektioner. Såfremt der indgives tilstrækkeligt høje doser, er disse lægemidler derfor effektive over for infektioner med mange følsomme mikroorganismer, selv om koncentrationen i plasma og væv forbliver under MIC i en del af doseringsintervallet. Den post-antibiotiske virkning tillader, at doseringsintervallet forlænges uden tab af virkning over for de fleste Gram-negative bakterier.

Resistensmekanisme

Resistens kan forekomme pga. gennemtrængningssvigt, lav affinitet over for det bakterielle ribosom eller at gentamicin deaktiveres af mikrobielle enzymer. Det er ikke almindeligt, at der opstår resistens under behandling.

Breakpoints

Ifølge EUCAST gælder følgende grænseværdier for gentamicin:

Patogen	Følsomme	Resistente
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
Ikke-artsrelaterede breakpoints*	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

Udbredelsen af erhvervet resistens kan variere geografisk og tidsmæssigt for de udvalgte arter og lokale oplysninger om resistens er ønskelig, især ved behandling af alvorlige infektioner. Om nødvendigt bør der søges ekspertbistand, når den lokale resistens-udbredelse er af sådan en beskaffenhed, at der kan stilles spørgsmål til lægemidlets virkning over for i det mindste visse infektionstyper. Specielt under sådanne omstændigheder, skal der indsamles prøver til identifikation af den pågældende mikroorganisme samt for at måle dens følsomhed overfor gentamicin. Gentamicin har ofte synergi-effekt, når det bruges i kombination med β -lactam-behandling på trods af lavt til moderat niveau af *in vitro*-resistens, såsom til behandling af enterococcal-arter uden højt niveau (MIC > 128).

Almindeligt følsomme arter
Aerobe Gram-positive mikroorganismer
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)
Aerobe Gram-negative mikroorganismer
<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>

Arter for hvilke opnået resistens kan være et problem (opnået resistens ≥ 10 %)

Aerobe Gram-positive mikroorganismer

Staphylococcus aureus (MSSA)

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Aerobe Gram-negative mikroorganismer

Acinetobacter spp.

Citrobacter freundii

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Naturligt resistente organismer

Aerobe Gram-positive mikroorganismer

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Streptococcus spp.

Aerobe Gram-negative mikroorganismer

Burkholderia cepacia

Legionella pneumophila

Stenotrophomonas maltophilia

Øvrige

Atypiske patogener

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

Ureaplasma urealyticum

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

På terapeutiske niveauer og under normale fysiologiske betingelser er gentamicins binding til plasmaproteiner lav og ligger mellem 0 og 3 %.

Efter intramuskulær administration af enkeltdosis på 1 mg/kg er det maksimale serumniveau på ca. 4 µg/ml nået efter 30 til 60 minutter hos patienter med normal nyrefunktion. Aktive plasmakoncentrationer vedvarer i ca. 6 timer.

Efter intramuskulær administration af enkeltdosis på 160 mg er det maksimale serumniveau på ca. 9 µg/ml nået efter 30 til 60 minutter. Aktive plasmakoncentrationer vedvarer i ca. 8 timer.

Efter i.v.-administration med en 30-minutters infusion på 4 mg/kg legemsvægt pr. dag, opdelt i 3 doser, blev der målt gentamicinkoncentrationer hos voksne på henholdsvis 4,7 µg/ml og 1,0 µg/ml for maksimalværdi og dalværdi. Ved den samme daglige dosis indgivet som en enkeltdosis blev der målt gentamicinkoncentrationer hos voksne på henholdsvis 9,5 µg/ml og 0,4 µg/ml.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion er det maksimale serumniveau lidt højere, og plasmakoncentrationer er mere langvarige.

Fordeling

Gentamicins fordelingsvolumen er stort set ækvivalent med volumen af ekstracellulært vand. Hos nyfødte udgør vand op til 70-75 % af legemsvægten, sammenlignet med 50-55 % hos voksne. Volumen af ekstracellulærvæsken er større (40 % af legemsvægten sammenlignet med 25 % af legemsvægten hos voksne). Gentamicins distributionsvolumen pr. kg legemsvægt påvirkes derfor og falder med stigende alder fra 0,5 til 0,7 l/kg hos en præmatur nyfødt til 0,25 l/kg hos en ung person. Det større distributionsvolumen pr. kg legemsvægt betyder, at der skal administreres en højere dosis pr. kg legemsvægt for at opnå en adækvat maksimal blodkoncentration.

Efter parenteral administration findes gentamicin i det meste væv og biologiske væsker. Terapeutiske niveauer er til stede i serum.

Koncentrationerne i nyrevævet er meget højere end plasmaniveauerne.

Der findes koncentrationer på ca. 40 % og derover i bronchiale sekretioner, inficeret knogle, synovialvæske og -væv, hud, pleura, pericardium, det peritoneale hulrum og ascites.

Gentamicin trænger ikke ind i prostata. Det krydser placentabarrieren.

Det krydser kun lige akkurat blod-hjerne-barrieren. Udskillelse i human mælk er ubetydelig.

Gentamicin diffunderer igennem membranerne, der bruges i hæmodialyse.

Pædiatrisk population

60-90 24 timer

40-60 36 timer

20-40 48 timer

< 20 Restniveauer skal bestemmes

Biotransformation

Gentamicin gennemgår ikke metabolisk transformation

Elimination

Gentamicin metaboliseres ikke i kroppen, men udskilles primært uændret i nyrerne i mikrobiologisk aktiv form. Hos patienter med normal nyrefunktion er eliminationshalveringstiden 2-3 timer.

Pædiatrisk population

Hos nyfødte er eliminationshastigheden reduceret pga. den endnu ikke færdigudviklede nyrefunktion. Eliminationshalveringstiden er gennemsnitlig ca. 8 timer hos nyfødte ved en gestationsalder på 26 til 34 uger sammenlignet med ca. 6,7 timer hos nyfødte ved en gestationsalder på 35 til 37 uger.

På tilsvarende måde stiger clearance-værdier fra ca. 0,05 l/t hos nyfødte ved en gestationsalder på 27 uger til 0,2 l/t hos nyfødte ved en gestationsalder på 40 uger.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Kronisk toksicitet

I studier af kronisk toksicitet (intramuskulær injektion) udført på forskellige dyrearter, blev der observeret nefrotoksiske og ototoksiske virkninger.

Mutagen og carcinogen risiko

Gentamicin var ikke mutagen i *in vitro*- og *in vivo*-forsøg. Der er ingen længerevarende dyreforsøg vedrørende gentamicins karcinogene risiko.

Reproduktionstoksicitet

For klassen af aminoglykosidantibiotika blev der observeret en potentiel risiko for beskadigelse af det indre øre og nyrerne hos fosteret. Der er set nyreabnormaliteter hos rottefostre og marsvinefostre efter administration af gentamicin til moderdyrene.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Dinatriumedetat
Natriumchlorid
Svovlsyre (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke anvendes samtidig med andre lægemidler, med undtagelse af de, der er nævnt i pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Dette lægemiddel skal anvendes straks efter åbning.

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 24 timer under 25 °C og 3 timer ved 25 °C efter 24 timer ved 2-8 °C, når fortyndet med infusionsvæskerne, der er anført i pkt. 6.6.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre rekonstitution og fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Farveløs ampul af glas type I, i æske.

Pakningsstørrelser: 1, 5, 10 og 25 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Til intravenøs brug fortyndes mængden af gentamicin, der skal administreres, i en infusionsopløsning (med glucose 5 % eller natriumchlorid 0,9 %) med en hastighed på 50 til 200 ml med en maksimal koncentration på 10 mg/ml.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Panpharma
Z.I. du Clairay
35133 Luitre
Frankrig

Repræsentant

Panpharma Nordic AS
Anolitveien 4
1400 SKI
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

61355

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

19. november 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

13. maj 2024