

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

**GENTAMICIN 80 MG-ROTEXMEDICA**

Injektionslösung

Wirkstoff: Gentamicinsulfat

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Ampulle mit 2 ml Injektionslösung enthält: 135,6 mg Gentamicinsulfat, entsprechend 80 mg Gentamicin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Behandlung von schweren Infektionen, die durch Gentamicin-empfindliche Erreger verursacht sind.

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 Gentamicin angewandt werden bei:

- Infektionen der Harn- und Geschlechtsorgane (Gonorrhoe und Syphilis gehören nicht zum Anwendungsbereich),
- nosokomialen Pneumonien (da Pneumonien im ambulanten Bereich überwiegend durch Pneumokokken verursacht werden, ist Gentamicin in diesen Fällen nicht das Mittel der 1. Wahl),
- Endokarditis,
- intraabdominellen Infektionen,
- nosokomialer Sepsis,
- Meningitis durch gramnegative Erreger,
- Osteomyelitis und eitriger Arthritis,
- Infektionen oder drohender Infektionsgefahr bei abwehrgeschwächten Patienten.

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, bei bakterieller Endokarditis, bei systemischen Pseudomonas-Infektionen sowie bei abwehrschwächten, vorwiegend neutropenischen Patienten angezeigt.

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung

Die Applikation kann als intramuskuläre Injektion und langsame intravenöse Injektion (nur sulfitfreie Lösungen) oder als Kurzinfusion erfolgen. Als Anfangsdosis werden unabhängig von der Nierenfunktion

1,5–2,0 mg/kg Körpergewicht empfohlen. Erwachsene mit normaler Nierenfunktion bekommen als Erhaltungsdosis 1–2 mg/kg alle 8 Stunden (Gesamtdosis 3–6 mg/kg), Säuglinge nach dem ersten Lebensmonat 1,5–2,5 mg/kg alle 8 Stunden (Gesamtdosis 4,5–7,5 mg/kg). Nur bei Neugeborenen sollte aufgrund der längeren Halbwertszeit das Dosisintervall bei einer Einzeldosis von 2–3,5 mg/kg auf 12 Stunden verlängert werden.

Empfehlungen zur Dosierung und Therapieüberwachung von Gentamicin

	Dosierung (Erwachsene)
Initialdosis:	120 mg Gentamicin (1,5–2 mg Gentamicin/kg)
Infusionsdauer:	20–60 min
Erhaltungsdosis:	3–6 mg Gentamicin/kg/Tag
Dosierungsintervalle:	Die Dosierungsintervalle können der individuellen Halbwertszeit angepasst werden. Die Berechnung der Halbwertszeit erfolgt aufgrund der gemessenen Konzentrationen (Spitzen- und Talspiegel) entweder graphisch oder mit Taschenrechner (siehe Beispiel)

Beispiel:

Halbwertszeit

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2 \times (t_2 - t_1)}{\ln (C_1/C_2)} = \frac{0,69 \times 7}{\ln (7/1)} =$$

$$\frac{4,83}{1,95} = 2,5 \text{ Std.}$$

Blutentnahmen: Sie erfolgen am Ende eines Dosierungsintervalls (Talspiegel) und unmittelbar nach Ende der Infusion (Spitzenpiegel). Überhöhte Talspiegel (größer als 2 mg Gentamicin/l) weisen auf eine Akkumulation hin (Nephrotoxizität!), Dosierungsintervall verlängern oder eventuell Dosis reduzieren.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Gentamicin wird hauptsächlich durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Demzufolge 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 Dosierungsintervalle (in Stunden) kann mit Hilfe folgender Gleichungen erfolgen:

$$T_{ind} = T_N \frac{t_{1/2 ind.}}{t_{1/2 N}}$$

oder

$$T_{ind} = T_N \frac{Cl_{genta(N)}}{Cl_{genta(ind)}}$$

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

$$T_{ind} = T_N \frac{Cl_{cr(N)}}{Cl_{cr(ind)}}$$

$T_{ind} =$	Individuelles Dosierungsintervall (h)
$T_N =$	normales Dosierungsintervall (meist 8 h)
$t_{1/2 N} =$	Halbwertszeit des Gentamicins beim Nierengesunden (ca. 2–3 h)
$t_{1/2 ind} =$	Halbwertszeit des Gentamicins bei eingeschränkter Nierenfunktion (Bestimmung der Halbwertszeiten siehe oben)
$Cl_{genta} =$	Gentamicin-Clearance
$Cl_{cr} =$	Kreatinin-Clearance

Beispiel:

Bei einer Kreatinin-Clearance von 30 ml/min wäre das Applikationsintervall bei gleichbleibender Dosis

$$T_{ind} = 8 \times 100/30 \text{ (h)} = 26 \text{ Std.}$$

bei Zugrundelegung einer  $Cl_{cr(N)}$  von 100 ml/min

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:

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

$Cl_{cr} =$	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 (8-stündiges Dosisintervall)

Serum-Kreatinin (mg/100 ml)	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	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 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.

Wenn nur die Serumkreatininwerte bekannt sind, kann die Kreatinin-Clearance nach folgenden Formeln abgeschätzt werden:

Männer:

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

bzw.

Männer:

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

Für Frauen wird das Ergebnis mit dem Faktor 0,85 multipliziert.

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 Hämodialysepatienten

Bei einer Kreatinin-Clearance unter 5 ml/min ist die Hämodialyse angezeigt. Gentamicin ist dialysierbar. Bei einer 4–5-stündigen Hämodialyse muss mit 50–60 %, bei einer 8–12-stündigen 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 Antikoagulationen-Behandlung stehen, darf hier wegen der Gefahr der Hämatombildung nicht intramuskulär injiziert werden.

#### Art und Dauer der Anwendung

Zur intramuskulären, intravenösen, subkonjunktivalen Injektion oder zur intravenösen Infusion.

Die Injektion/Infusion ist nicht zusammen mit anderen Arzneistoffen zu verabreichen.

Um hohe Spitzenkonzentrationen zu vermeiden, empfiehlt sich eine Infusion über eine Dauer von 20–60 Minuten.

GENTAMICIN 80 MG-ROTEXMEDICA ist sulfittfrei. Deshalb kann die Lösung, falls ärztlich angezeigt, unverdünnt direkt in die

Vene gespritzt werden; die Injektion muss langsam während 2–3 Minuten erfolgen.

Gentamicin-Lösungen können zur Infusion mit isotonomischer Natriumchloridlösung verdünnt werden.

Bei üblichen bakteriellen Infektionserkrankungen richtet sich die Behandlungsdauer nach dem Verlauf der Erkrankung. Normalerweise ist eine Behandlungsdauer von 7–14 Tagen ausreichend.

Die Dauer der Behandlung sollte 10–14 Tage möglichst nicht überschreiten.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

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

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz oder vorbestehender Innenohrschwerhörigkeit sollte Gentamicin nur angewendet werden, wenn dies vom Arzt als unbedingt notwendig erachtet wird.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte das Dosierungsintervall verlängert oder die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Nierenfunktionsstörungen

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

#### Neuromuskuläre Störungen

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

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

#### Affektion des Nervus vestibulocochlearis

Eine Schädigung des achten Hirnnerven (N. vestibulocochlearis) mit Beeinträchtigung sowohl der Gleichgewichts- als auch der Hörfunktion kann auftreten. Die Vestibularisschädigung stellt die häufigste ototoxische Reaktion dar. Ein Hörverlust manifestiert sich initial durch eine verminderte Hör-

schärfe im Hochtonbereich und ist in der Regel irreversibel. Wichtige Risikofaktoren sind eine vorbestehende Nierenfunktionsstörung sowie frühere Schädigungen des achten Hirnnerven. Außerdem nimmt das Risiko proportional zur Gesamtdosis und Tagesdosis sowie bei Anwendung weiterer ototoxischer Substanzen zu. Anzeichen ototoxischer Wirkungen sind Schwindelgefühl, Ohrgeräusche (Tinnitus), Vertigo sowie, weniger häufig, Hörverlust.

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

#### Antibiotikaassoziierte Durchfälle, pseudomembranöse Colitis

In Zusammenhang mit Gentamicin wurde über antibiotikabedingte Diarrhö und pseudomembranöse Colitis berichtet. Bei Patienten, die während oder kurz nach der Behandlung eine Diarrhö entwickeln, sollten diese Diagnosen in Betracht gezogen werden. Wenn während der Behandlung schwere und/oder blutige Diarrhö auftritt, sollte Gentamicin abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Antiperistaltika sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.8).

#### Schwangerschaft und Stillzeit

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

#### Einmal tägliche Dosierung von Gentamicin bei älteren Patienten

Zur einmal täglichen Gabe von Gentamicin bei älteren Patienten gibt es nur beschränkte Erfahrungen.

Die einmal tägliche Verabreichung von Gentamicin ist möglicherweise nicht geeignet; daher muss bei diesen Patienten eine engmaschige Überwachung gewährleistet sein.

#### Überwachung

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

#### Sonstige Bestandteile

GENTAMICIN 80 MG-ROTEXMEDICA enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 2 ml-Ampulle.

#### Kreuzreaktionen/Kreuzresistenzen

Kreuzresistenz und Überempfindlichkeit gegenüber Aminoglykosiden können auftreten.

#### Nephrotoxizität und Ototoxizität

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

- Bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren sind regelmäßige Kontrollen der Hör-, Gleichgewichts- und Nierenfunktion angezeigt. Bei beeinträchtigter Leber- oder Hörfunktion, Bakteriämie und Fieber wurde über ein erhöhtes ototoxisches Risiko berichtet.

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

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

##### Muskelrelaxantien und Ether

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

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

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

##### Methoxyfluran-Anästhesie

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

##### Potentiell nephro- oder ototoxische Arzneimittel

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

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

##### Andere Antibiotika

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

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

GENTAMICIN 80 MG-ROTEXMEDICA sollte im ersten Trimenon nicht und im weiteren Verlauf der Schwangerschaft nur bei vitaler Indikation angewendet werden (s. auch Punkt 5.3).

GENTAMICIN 80 MG-ROTEXMEDICA ist plazentagängig.

Obwohl bisher keine Berichte über Schädigungen durch GENTAMICIN 80 MG-ROTEXMEDICA vorliegen, besteht die potentielle Gefahr einer Innenohr- und Nierenschädigung des Feten.

##### Stillzeit

GENTAMICIN 80 MG-ROTEXMEDICA geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Wegen fehlender Resorption des Arzneimittels aus dem Magen-Darm-Trakt ist bei gestillten Säuglingen nicht mit unerwünschten Wirkungen zu rechnen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bei ambulanten Patienten ist im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen wie Schwindel und Vertigo beim Lenken von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Siehe Tabelle auf Seite 4

##### 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

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

##### Behandlung im Fall einer Überdosierung

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

##### Behandlung einer neuromuskulären Blockade:

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

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aminoglykosid-Antibiotikum, ATC-Code: J01GB03

##### 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 Modifikationen der Aminoglykosidmoleküle ist der häufigste Resistenzmechanismus.

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Superinfektion (mit gegen Gentamicin resistenten Bakterien), Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4) <sup>1</sup>	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Blutbildveränderungen	Thrombozytopenie, Leukopenie, Eosinophilie, Granulozytopenie	Reticulozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen in unterschiedlichen Schweregraden, die von Hautausschlag und Juckreiz und Fieber, zu schweren akute Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktion), bis hin zu anaphylaktischem Schock	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Bartter-Syndrom bei Patienten, die über einen längeren Zeitraum (mehr als 4 Wochen) mit hohen Dosen behandelt werden	Hypophosphatämie	
Psychiatrische Erkrankungen				Verwirrheitszustände, Halluzinationen, Depressionen	
Erkrankungen des Nervensystems				Polyneuropathie, Parästhesien, Enzephalopathie, Lethargie, Drehschwindel	Neuromuskuläre Blockade
Augenerkrankungen					Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					VIII-Nervenschädigung, vestibuläre Störung, Tinnitus, Schwerhörigkeit*
Gefäßerkrankungen				Hypotonie, Hypertonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes			Erbrechen, Übelkeit, Gesteigerte Speicheldrüsensekretion, Stomatitis		
Leber und Gallenerkrankungen			Erhöhte Aspartataminotransferasewerte, Erhöhte Alaninaminotransferasewerte, Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut (alle reversibel), Erhöhte Bilirubinwerte im Blut		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Allergische Dermatitis, Urticaria	Erythem	Toxische epidermale Nekrolyse**, Stevens-Johnson-Syndrom**, Erythema multiforme, Alopezie	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Myalgie	Tremor	

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5



Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<b>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</b>	Beeinträchtigte Nierenfunktion (Proteinurie, Zylindrurie, Hämaturie, Oligurie, Erhöhte Kreatininwerte im Blut, Harnstoff im Blut erhöht)		Azotämie (reversibel)	akutes Nierenversagen, Hyperphosphaturie, Aminoazidurie, Fanconi-Syndrom bei Patienten, die über einen längeren Zeitraum mit hohen Dosen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4)***	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			erhöhte Körpertemperatur		Schmerzen an der Injektionsstelle

\* Vestibuläre Schädigungen sind die häufigste ototoxische Reaktion. Taubheit manifestiert sich zunächst durch Verminderung der Hochton-Schwerhörigkeit und ist in der Regel irreversibel. Der wichtigste Risikofaktor ist eine vorbestehende Niereninsuffizienz; außerdem steigt das Risiko abhängig von der Gesamt- und Tagesdosis.

Die Symptome der ototoxischen Wirkungen sind: z. B. Schwindel, Tinnitus und Schwerhörigkeit.

\*\* Kann als Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten.

\*\*\*Eingeschränkte Nierenfunktion wie z. B. abnorme glomeruläre Filtrationsraten werden in 10 % der Patienten beobachtet, die mit Gentamicin behandelt werden und sind in der Regel reversibel. Die wichtigsten Risikofaktoren sind eine hohe Gesamtdosis, Langzeitbehandlung, erhöhte Serumspiegel (hohe Talspiegel); weitere Risikofaktoren sind Alter, Hypovolämie und Schock.

Klinische Anzeichen einer Nierenschädigung sind: Proteinurie, Zylindrurie, Hämaturie, Oligurie, erhöhte Kreatinin- und Harnstoffkonzentrationen im Serum, sehr selten auch akutes Nierenversagen (< 0,01 %)

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 nur gelegentlich als Ursache einer Resistenz vor.

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
<b>ENTERO-BACTERIACEAE</b>	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<b>PSEUDOMONAS SPP.</b>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<b>ACINETOBACTER SPP.</b>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<b>STAPHYLOCOCCUS SPP.</b>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<b>NICHT SPEZIES-SPEZIFISCHE GRENZWERTE*</b>	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

\* Basieren hauptsächlich auf der Serum-pharmakokinetik

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Ver-

lauf 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 11.12.2007)

**ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE SPEZIES**

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> <sup>o</sup>

**Aerobe Gram-negative Mikroorganismen**

<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> <sup>o</sup>
<i>Serratia marcescens</i>

**SPEZIES, BEI DENEN ERWORBENE RESISTENZEN EIN PROBLEM BEI DER ANWENDUNG DARSTELLEN KÖNNEN**

**Aerobe Gram-positive Mikroorganismen**

<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus hominis</i>

**Aerobe Gram-negative Mikroorganismen**

<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Proteus mirabilis</i>

**VON NATUR AUS RESISTENTE SPEZIES**

**Aerobe Gram-positive Mikroorganismen**

<i>Enterococcus spp.</i> <sup>§</sup>
<i>Streptococcus spp.</i> <sup>§</sup>

**Aerobe Gram-negative Mikroorganismen**

<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

**Anaerobe Mikroorganismen**

<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Clostridium difficile</i>

**Andere Mikroorganismen**

<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>

**Andere Mikroorganismen**

<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<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.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Resorption

Gentamicin wird wie alle Aminoglykosid-Antibiotika nach oraler Gabe von der gesunden Darmschleimhaut praktisch nicht resorbiert. Daher erfolgt die therapeutische Anwendung parenteral, d. h. intravenös bzw. intramuskulär.

Bei intramuskulärer Gabe von 1 mg/kg Körpergewicht werden nach 30–60 Minuten mittlere maximale Gentamicin-Konzentrationen von 3,5–6,4 mg/l gemessen. Nach intravenöser Kurzinfusion über 15–30 Minuten werden nach einer Stunde vergleichbare Serumkonzentrationen gemessen wie nach intramuskulärer Gabe.

Therapeutische Serumkonzentrationen liegen im allgemeinen zwischen 2 und 8 mg/l. Maximale Serumkonzentrationen von 10–12 mg/l sollten nicht überschritten werden. Vor erneuter Gabe sollte die Serumkonzentration unter 2 mg/l abgesunken sein.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Gentamicin entspricht mit 0,25 l/kg etwa dem Volumen des Extrazellulärwassers. Bei Neugeborenen liegt das Verteilungsvolumen bei 60 % des Körpergewichtes und nimmt mit zunehmendem Lebensalter ab.

Die Verteilung von Gentamicin in die einzelnen Organe führt zu unterschiedlichen Gewebekonzentrationen, die höchsten Konzentrationen liegen im Nierengewebe vor. Geringere Konzentrationen finden sich in Leber und Gallenblase, Lunge und Milz. Im Hirn- und Nervengewebe lässt sich nach parenteraler Applikation kein Gentamicin nachweisen, ebenso finden sich bei kurzfristiger Behandlung keine messbaren Konzentrationen in den Knochen.

Gentamicin ist plazentagängig, die fötalen Konzentrationen können 30 % der mütterlichen Plasmakonzentrationen betragen. Gentamicin erscheint in der Muttermilch (dort Konzentrationen wie im mütterlichen Plasma).

Nach wiederholter Injektion von Gentamicin werden in der Synovial-, Pleura-, Perikard- und Peritonealflüssigkeit ca. 50 % der erreichbaren Plasmakonzentrationen gemessen. Der Übertritt von Gentamicin in den Liquor cerebrospinalis ist auch bei entzündeten

deten Meningen gering (bis zu 20 % der entsprechenden Plasmakonzentrationen).

Plasmaeiweißbindung: kleiner 10 %

Elimination

Gentamicin wird im Organismus nicht metabolisiert, sondern unverändert in mikrobiologisch aktiver Form überwiegend renal durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Die dominante Eliminationshalbwertszeit liegt bei Patienten mit normaler Nierenfunktion bei etwa 2–3 Stunden. Bei Neugeborenen bis zur 3. Lebenswoche ist die Serumhalbwertszeit wegen unreifer Nierenfunktion um etwa 1/3 verlängert.

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 ml × min<sup>-1</sup> × kg<sup>-1</sup>.

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 50–70 % 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**

a) Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität an verschiedenen Tierspezies haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben (s. a. Punkt 4.9 Überdosierung).

b) Chronische Toxizität

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

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Zu GENTAMICIN 80 MG-ROTEXMEDICA liegt keine ausführliche Mutagenitätsprüfung vor. Bisherige Untersuchungen verliefen negativ.

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential von GENTAMICIN 80 MG-ROTEXMEDICA liegen nicht vor.

d) Reproduktionstoxizität

GENTAMICIN 80 MG-ROTEXMEDICA ist plazentagängig.

Obwohl bisher keine Berichte über Schädigungen durch GENTAMICIN 80 MG-ROTEXMEDICA vorliegen, besteht die

potentielle Gefahr einer Innenohr- und Nierenschädigung des Feten.

GENTAMICIN 80 MG-ROTEXMEDICA geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. 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**

Gentamicin sollte stets getrennt von anderen Medikamenten 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.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Die Injektionslösung ist nach Öffnen der Ampulle zur sofortigen Anwendung bestimmt!

Verwenden Sie nur klare Lösungen zur Injektion und Infusion.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Klinikpackung mit 100 (10 × 10) Ampullen zu 2 ml Injektionslösung

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

**ROTEXMEDICA GMBH ARZNEIMITTELWERK**

Bunsenstrasse 4 • 22946 Trittau  
Tel.: 04154/862-0  
Fax: 04154/862-155

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

14846.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 28.03.1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03.12.2001

**10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2017

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig