

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 mg/ml infusjonsvæske:

1 ml infusjonsvæske inneholder gentamicinsulfat tilsvarende 1 mg gentamicin.

1 flaske med 80 ml inneholder 80 mg gentamicin.

Hjelpestoff med kjent effekt: 283 mg (12 mmol) natrium (som klorid) per flaske med 80 ml.

3 mg/ml infusjonsvæske:

1 ml infusjonsvæske inneholder gentamicinsulfat tilsvarende 3 mg gentamicin.

1 flaske med 80 ml inneholder 240 mg gentamicin.

1 flaske med 120 ml inneholder 360 mg gentamicin.

Hjelpestoff: 283 mg (12 mmol) natrium (som klorid) per flaske med 80 ml.

425 mg (18 mmol) natrium (som klorid) per flaske med 120 ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

En klar, fargeløs, vandig oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Til behandling av alvorlige infeksjoner forårsaket av gentamicinfølsomme bakterier når mindre toksiske antibiotika ikke er effektive.

For alle indikasjoner, bortsett fra kompliserte urinveisinfeksjoner, skal Gentamicin B. Braun 1 mg/ml infusjonsvæske og Gentamicin B. Braun 3 mg/ml infusjonsvæske kun brukes i kombinasjon med andre relevante antibiotika (hovedsakelig sammen med betalaktamantibiotika eller med et antibiotikum som er effektivt mot anaerobe bakterier).

Under disse forutsetningene kan Gentamicin B. Braun 1 mg/ml infusjonsvæske og Gentamicin B. Braun 3 mg/ml infusjonsvæske brukes ved:

- Kompliserte og tilbakevendende urinveisinfeksjoner
- Nosokomiale nedre luftveisinfeksjoner, inklusive alvorlig pneumoni
- Intraabdominale infeksjoner, inklusive peritonitt
- Hud- og bløtvevsinfeksjoner, inklusive alvorlige forbrenninger
- Septikemi, inklusive bakteriemi
- Behandling av bakteriell endokarditt
- Behandling av kirurgiske infeksjoner

Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer vedrørende hensiktsmessig bruk av antibiotika.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosering hos pasienter med normal nyrefunksjon

Voksne og ungdom

Behandling av bakterielle infeksjoner

Anbefalt daglig dose til ungdom og voksne med normal nyrefunksjon er 3 – 6 mg/kg kroppsvekt pr. dag gitt som 1 (foretrukket) eller opp til 2 enkeltdoser.

Det kan være behov for en maksimal daglig dose på 6 mg/kg ved behandling av alvorlige infeksjoner og når følsomheten til det patogene agens er relativt dårlig.

Gentamicin har en langvarig postantibiotisk effekt (se pkt. 5.1). Nylig utførte studier *in vitro* og *in vivo* viser at opptaket av aminoglykosider i nyrebarken er begrenset. Med høyere toppkonsentrasjoner av gentamicin i serum (etter én enkelt daglig dosering) lagres dermed mindre aminoglykosid i nyrene enn ved konvensjonell gjentatt dosering.

Ved kombinasjonsbehandling (f.eks. med et betalaktamantibiotikum i normale doser) er det også mulig å administrere den totale daglige dosen som en enkeltdose én gang daglig.

På grunn av behovet for dosejusteringer er ikke dosering én gang daglig med gentamicin anbefalt hos pasienter med svekket immunforsvar (f.eks. nøyтроpeni), alvorlig nyresvikt, ascites, bakteriell endokarditt, hos pasienter med alvorlige brannskader (mer enn 20 % av huden) eller hos gravide.

Behandlingsvarigheten bør begrenses til 7 – 10 dager. Lengre behandling kan være nødvendig ved vanskelige og kompliserte infeksjoner.

Pediatrisk populasjon

Daglig dose til nyfødte er 4 – 7 mg/kg kroppsvekt pr. dag. På grunn av lengre halveringstid gis den daglige dosen til nyfødte som én enkeltdose.

Daglig dose til spedbarn etter første levemåned er 4,5 – 7,5 mg/kg kroppsvekt pr. dag gitt som 1 (foretrukket) eller opp til 2 enkeltdoser.

Anbefalt daglig dose til eldre barn med normal nyrefunksjon er 3 – 6 mg/kg kroppsvekt pr. dag gitt som 1 (foretrukket) eller opp til 2 enkeltdoser.

Én flaske med 80 ml Gentamicin 1 mg/ml infusjonsvæske og Gentamicin 3 mg/ml infusjonsvæske inneholder henholdsvis 80 mg gentamicin og 240 mg gentamicin. For å unngå overdosering, spesielt hos barn, skal Gentamicin 1 mg/ml infusjonsvæske og Gentamicin 3 mg/ml infusjonsvæske ikke gis til barn som har behov for mindre enn henholdsvis 80 mg gentamicin og 240 mg gentamicin pr. dose.

Dosering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ved nedsatt nyrefunksjon må den anbefalte daglige dosen reduseres og tilpasses nyrefunksjonen.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør overvåkes for å kunne innstille den terapeutiske konsentrasjonen i plasma, enten ved å redusere dosen eller ved å øke doseringsintervallet (se pkt. 4.4).

Dosereduksjon og forlengelse av intervall er likeverdige løsninger. Vær imidlertid oppmerksom på at doser som bestemmes slik det beskrives nedenfor er kun omtrentlige og at den samme dosen kan føre til forskjellige konsentrasjoner hos forskjellige pasienter. Serumkonsentrasjonen av gentamicin bør derfor bestemmes individuelt, slik at doseringen kan tilpasses i henhold til dette.

1) Forlengelse av doseringsintervallet med normal dose

Da clearance for gentamicin er direkte proporsjonal med kreatininclearance, kan følgende

tilnæringsligning benyttes:

Normalt doseringsintervall \times (normal kreatininclearance/pasientens kreatininclearance) = påfølgende doseringsintervall

Basert på normal kreatininclearance på 100 ml/minutt og en kreatininclearance på **30 ml/minutt** hos pasienten, er intervallet som skal benyttes med en konstant dose i dette tilfellet **26 timer** (8 x 100/30 timer).

Normal dose (80 mg) ved forlenget doseringsintervall:

<u>Blodurea</u> (mmol/liter)	<u>Kreatininclearance</u> (ml/minutt)	<u>Dose og doseringsintervall</u>
<6,7	≥ 72	80 mg* hver 8. time
6,7 – 16,7	30 – 72	80 mg* hver 12. time
16,7 – 33,3	12 – 30	80 mg* hver 24. time
>33,3	6 – 12	80 mg* hver 48. time

*Dersom pasientens vekt er <60 kg, bør dosen reduseres til 60 mg.

2) Reduksjon av dose med normalt doseringsintervall

Etter den vanlige initialdosen kan deling av den normale, anbefalte dosen med serumkreatinverdien tas som et omtrentlig mål for den reduserte dosen som bør administreres hver 8. time.

30 mg kan derfor administreres hver 8. time til en pasient som veier 60 kg og som har serumkreatinverdi på 2,0 mg/100 ml etter en initialdose på 60 mg (1 mg/kg; 60:2).

Alternativt, etter den vanlige initialdosen, kan påfølgende doser hver 8. time beregnes etter formelen: Normal dose \times pasientens kreatininclearance/normal kreatininclearance (100 ml/minutt) = påfølgende dose

Redusert dose ved normalt doseringsintervall (hver 8. time):

<u>Serumkreatinin</u> (mg/100 ml)	<u>Omtrentlig</u> <u>kreatininclearance</u>	<u>Prosentandel av</u> <u>normal dose</u>
$\leq 1,0$	>100	100
1,1 – 1,3	70 – 100	80
1,4 – 1,6	55 – 70	65
1,7 – 1,9	45 – 55	55
2,0 – 2,2	40 – 45	50
2,3 – 2,5	35 – 40	40
2,6 – 3,0	30 – 35	35
3,1 – 3,5	25 – 30	30
3,6 – 4,0	20 – 25	25
4,1 – 5,1	15 – 20	20
5,2 – 6,6	10 – 15	15
6,7 – 8,0	<10	10

Kreatininclearance bør foretrekkes som parameter, spesielt hos eldre og pasienter med fluktuerende konsentrasjoner av serumkreatinin, som kan sees ved alvorlige infeksjoner (f.eks. sepsis).

Det bør understrekes at nyrefunksjonen kan variere under behandling med gentamicin.

Dosering hos pasienter som får hemodialyse

Gentamicin er dialyserbar. Ved en 4 – 5-timers hemodialyse, bør det forventes en 50 – 60 % reduksjon av konsentrasjonen, og ved en 8 – 12-timers hemodialyse bør det forventes en 70 – 80 % reduksjon av konsentrasjonen. Doseringen må justeres individuelt etter hver dialyse, basert på serumkonsentrasjonen av gentamicin på det tidspunktet.

Vanlig anbefalt dose etter dialyse er 1 – 1,7 mg/kg kroppsvekt.

På grunn av nedsatt nyrefunksjon kan eldre pasienter ha behov for lavere vedlikeholdsdose enn yngre voksne.

Hos overvektige pasienter bør initialdosen baseres på ideell kroppsvekt pluss 40 % av overvekten.

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er dosejustering ikke nødvendig.

Råd for overvåking:

Det anbefales å monitorere serumkonsentrasjonen av gentamicin, særlig hos eldre, nyfødte og pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Blodprøver tas før oppstart av neste doseringsintervall (bunnivå). Bunnivåene bør ikke overstige 2 µg/ml ved administrering av gentamicin to ganger daglig og 1 µg/ml ved administrering én gang daglig. Se pkt. 4.4.

Administrasjonsmåte

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml infusjonsvæske og Gentamicin B. Braun 3 mg/ml infusjonsvæske administreres ved intravenøs infusjon over en periode på 30 – 60 minutter. Gentamicin B. Braun 1 mg/ml infusjonsvæske og Gentamicin B. Braun 3 mg/ml infusjonsvæske er ikke egnet til intramuskulær eller langsom intravenøs injeksjon.

Kun til intravenøs bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre aminoglykosider eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Myasthenia gravis.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hos pasienter med avansert nedsatt nyrefunksjon eller med eksisterende døvhet i indre øre, bør gentamicin kun brukes hvis legen anser dette som strengt nødvendig. Doseringshyppigheten eller dosen bør reduseres hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon, slik som begrenset glomerulær filtrering, er observert hos ca. 10 % av pasientene som ble behandlet med gentamicin og er vanligvis reversibelt. De viktigste risikofaktorene er høy total dose, lang behandlingsvarighet, forhøyet serumnivå (forhøyet bunnkonsentrasjon). Andre risikofaktorer er alder, hypovolemi og sjokk. Kliniske tegn på nyreskade er: proteinuri, sylinderruri, hematuri, oliguri, forhøyede konsentrasjoner av kreatinin og urea i serum. I enkelte tilfeller kan akutt nyresvikt forekomme (se også pkt. 4.8).

Nevromuskulære sykdommer

Da gentamicin har nevromuskulære blokkerende egenskaper bør det utvises særlig forsiktighet hos pasienter med nevromuskulære sykdommer (f.eks. Parkinsons sykdom). Det er nødvendig med særlig nøye overvåking (se også pkt. 4.8).

Nevromuskulær blokkade og respiratorisk paralyse er rapportert etter administrering av aminoglykosider til pasienter som har fått kurareliggende muskelrelaksantia under anestesi. Disse pasientene må også overvåkes svært nøye (se også pkt. 4.8).

Effekt på den vestibulær-cochleære nerven

Skade på den vestibulær-cochleære nerven (8. kranienerven) kan forekomme, og både balanse og hørsel kan bli påvirket. Vestibulær skade er den vanligste ototoksiske skaden. Hørselstap manifesteres initielt ved redusert hørsel på høyfrekvent lyd og er vanligvis irreversibelt. Viktige risikofaktorer er eksisterende nedsatt nyrefunksjon eller tidligere skade på 8. kranienerve. I tillegg øker risikoen proporsjonalt med mengden av total og daglig dose eller i forbindelse med potensielt ototoksiske forbindelser. Symptomer på ototoksiske effekter er: svimmelhet, ringing/susing i ørene (tinnitus), vertigo og mindre vanlig, hørselstap.

Den vestibulære mekanismen kan påvirkes av gentamicin dersom bunnkonsentrasjonene er høyere enn 2 mikrogram/ml. Symptomene er vanligvis reversible om de blir oppdaget på et tidlig tidspunkt og dosen blir nedjustert (se også pkt. 4.8).

Ototoksisitet

Det er økt risiko for ototoksisitet hos pasienter med mitokondrielle DNA-mutasjoner (spesielt nukleotid 1555 A til G-substitusjonen i genet for 12S rRNA), selv om aminoglykosid-serumnivåene er innenfor anbefalt område under behandling. Andre behandlingsalternativer bør vurderes hos slike pasienter.

For pasienter med en maternell historie med relevante mutasjoner eller aminoglykosid-indusert døvhhet, bør andre behandlingsalternativer eller genetisk testing før administrering vurderes.

Antibiotikarelatert diaré, pseudomembranøs kolitt

Diaré og pseudomembranøs kolitt er sett når gentamicin brukes i kombinasjon med andre antibiotika. Disse diagnosene bør vurderes hos alle pasienter som utvikler diaré under eller kort tid etter behandling. Gentamicin bør seponeres dersom pasienten får alvorlig og/eller blodig diaré under behandling, og passende behandling bør iverksettes. Legemidler som hemmer peristaltikken skal ikke gis (se pkt. 4.8).

Graviditet og amming

Gentamicin bør bare brukes under graviditet og amming etter en nøye vurdering av nytte/risiko (se pkt. 4.6).

Dosering av gentamicin én gang daglig hos eldre pasienter:

Det er begrenset erfaring med dosering av gentamicin én gang daglig hos eldre pasienter. Dosering med gentamicin én gang daglig kan være uegnet, og det er derfor ønskelig med nøye overvåking av disse pasientene.

Overvåking

For å unngå bivirkninger anbefales kontinuerlig overvåking (før, under og etter behandling) av nyrefunksjon (serumkreatinin, kreatininclearance), kontroll av vestibulær funksjon og cochleafunksjon, samt lever- og laboratorieparametre.

Superinfeksjon

Behandling med gentamicin kan forårsake overvekst av legemiddelresistente mikroorganismer. Dersom dette skjer skal egnet behandling igangsettes.

Kryssallergi/kryssresistens

Kryssresistens og overfølsomhet overfor aminoglykosider kan oppstå.

Nefrotoksisitet og ototoksisitet

For å redusere risikoen for nefrotoksisitet og ototoksisitet skal følgende instruksjoner følges:

- Jevnlig vurdering av hørselsfunksjon, vestibulær funksjon og nyrefunksjon er spesielt nødvendig hos pasienter med ytterligere risikofaktorer. Det er rapportert at nedsatt leverfunksjon eller hørselsfunksjon, bakteriemi og feber øker risikoen for ototoksisitet. Volumdepleksjon eller hypotensjon og leversykdom er rapportert som ytterligere risikofaktorer for nefrotoksisitet.
- Overvåking av nyrefunksjon før, under og etter behandling.
- Dosering i henhold til kreatininclearance (eller serumkreatininkonsentrasjon). Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon må doseringen justeres i henhold til nyrefunksjon (se pkt. 4.2).
- Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og som i tillegg får lokal tilførsel av gentamicin (inhalasjon, intratrakealt, instillasjon), må det også tas hensyn til mengde gentamicin absorbert etter lokal administrering for dosejustering ved systemisk behandling.
- Overvåking av gentamicinkonsentrasjonene i serum under behandling for å unngå toppkonsentrasjoner over 10 – 12 mikrogram/ml (toksisk terskelnivå for cochlea-vestibulærsystemet) med konvensjonell dosering flere ganger daglig, eller for å unngå bunnkonsentrasjoner over 2 mikrogram/ml (se pkt. 4.2).
- Overvåking av balansefunksjon og hørsel er nødvendig hos pasienter med eksisterende skade i indre øre (nedsatt hørsel eller nedsatt balansefunksjon), og hos pasienter som mottar langvarig behandling.
- Forlenget behandling bør unngås. Behandlingens varighet bør begrenses til 7 – 10 dager der dette er mulig (se pkt. 4.2).

- Unngå behandling med aminoglykosider umiddelbart etter annen behandling med aminoglykosider. Det bør være et opphold på 7 – 14 dager mellom behandlingene dersom dette er mulig.
- Unngå samtidig administrering av andre potensielt ototoksiske og nefrotoksiske forbindelser hvis mulig. Dersom dette ikke kan unngås er det svært viktig med nøye overvåking av nyrefunksjonen (se pkt. 4.5).
- Sikre tilstrekkelig hydrering og urinproduksjon.

Hjelpestoffer

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning:

Dette legemidlet inneholder 283 mg natrium per flaske med infusjonsvæske. Dette tilsvarer 14,2 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning:

Dette legemidlet inneholder 283 mg/425 mg natrium per flaske med 80 ml/120 ml infusjonsvæske. Dette tilsvarer 14,2 % / 21,3 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Muskelrelakserende midler og eter

Den nevromuskulære blokkeringseffekten av aminoglykosider forsterkes av eter og muskelrelakserende midler. Dersom gentamicin administreres under eller umiddelbart etter kirurgi, kan den nevromuskulære blokaden forsterkes og forlenges når ikke-depolariserende muskelrelakserende midler benyttes. Disse interaksjonene kan forårsake nevromuskulær blokade og respiratorisk paralyse. På grunn av denne økte risikoen bør slike pasienter overvåkes særlig nøye. Injeksjon med kalsiumklorid kan reversere nevromuskulær blokade forårsaket av aminoglykosider.

Anestesi med metoksyfluran

Aminoglykosider kan forsterke den nyreskadelige effekten av metoksyfluran. Svært alvorlige nefropatier kan oppstå ved samtidig bruk. Anestesiologen bør være klar over dette før et eventuelt kirurgisk inngrep.

Potensielt nefrotoksiske eller ototoksiske legemidler

På grunn av økt risiko for bivirkninger er det nødvendig med nøye overvåking av pasienter som får samtidig eller påfølgende behandling med potensielt nefrotoksiske eller ototoksiske legemidler, som f.eks. amfotericin B, kolistin, ciklosporin, cisplatin, vankomycin, streptomycin, viomycin, aminoglykosider, enkelte cefalosporiner, og loop-diuretika slik som etakrynsyre og furosemid. For legemidler som inneholder cisplatin kan nefrotoksisiteten til gentamicin til og med øke 3 – 4 uker etter at disse substansene er administrert.

Andre antibiotika

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som får karbenicillin samtidig med gentamicin er det rapportert en reduksjon av halveringstiden for gentamicin i serum.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av gentamicin hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Gentamicin krysser placenta. På grunn av risikoen for skade på indre øre og nyrer hos foster bør ikke gentamicin brukes under graviditet med mindre det er snakk om en livstruende indikasjon og det ikke foreligger andre behandlingsalternativer. Ved eksponering for gentamicin under svangerskapet anbefales overvåking av hørsel og nyrefunksjon hos den nyfødte.

Amming

Gentamicin utskilles i morsmelk hos mennesker og er målt i lave konsentrasjoner i serum hos

brysternære barn. Det må avgjøres om amming skal avbrytes eller om man skal avstå fra/avbryte behandlingen med gentamicin. Diaré og soppinfeksjoner i slimhinner kan oppstå hos barn som ammes, og dette kan føre til at ammingen må avbrytes. Man bør være oppmerksom på muligheten for sensibilisering.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved administrering til pasienter som ikke er innlagt på sykehus, bør det utvises forsiktighet i forbindelse med bilkjøring og bruk av maskiner basert på mulige bivirkninger som ørhet og svimmelhet.

4.8 Bivirkninger

Under visse forhold har gentamicin ototoksiske og/eller nefrotoksiske effekter. Hos pasienter som behandles med gentamicin er nedsatt nyrefunksjon hyppig observert. Dette er vanligvis reversibelt ved seponering av legemidlet. I de fleste tilfeller forbindes nefrotoksisitet med svært høye doser eller langvarig behandling, eksisterende nyreforandringer eller med andre forbindelser som er nefrotoksiske.

Bivirkningene som antas å ha en mulig eller sannsynlig sammenheng med behandlingen er listet under klassifisert etter organsystem og absolutt frekvens. Hyppigheten defineres som:

svært vanlige ($\geq 1/10$),

vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$),

mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$),

sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

svært sjeldne ($< 1/10\ 000$),

ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Organklassesytem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer					Superinfeksjon (forårsaket av gentamicinresistente bakterier), pseudomembranøs kolitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Dyskrasi		Trombocytopeni, retikulocytopeni, leukopeni, eosinofili, granulocytopeni, anemi	
Forstyrrelser i immunsystemet					Anafylaktisk reaksjon (inkludert anafylaktisk sjokk) og overfølsomhet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Hypokalemi, hypokalsemi, hypomagnesemi, pseudo-Bartters syndrom hos pasienter som er behandlet med høye doser over lang tid (mer enn 4 uker), manglende matlyst, vekttap	Hypofosfatemi	
Psykiatriske lidelser				Forvirring, hallusinasjoner, mental depresjon	
Nevrologiske sykdommer			Polynevropati, perifer parestesi	Encefalopati, kramper, nevromuskulær	

				blokkade, svimmelhet, balanseforstyrrelser, hodepine (se også pkt. 4.4)	
Øyesykdommer				Synsforstyrrelser	
Sykdommer i øre og labyrint				Vestibulær skade, hørselstap, Ménières sykdom, tinnitus, vertigo (se også pkt. 4.4)	Irreversibelt hørselstap, døvhets
Karsykdommer				Hypotensjon, hypertensjon	
Gastrointestinale sykdommer			Oppkast, kvalme, økt spyttsekresjon, stomatitt		
Sykdommer i lever og galleveier			Økt aspartat-aminotransferase (ASAT), økt alanin-aminotransferase (ALAT), økt alkalisk fosfatase (ALP), reversibel økning av serumbilirubin (alle reversible)		
Hud- og underhudssykdommer		Allergisk hudutslett	Rødhet i huden	Erythema multiforme ¹ , alopeci	Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Muskelsmerter (myalgi)	Amyostasi	
Sykdommer i nyre og urinveier	Nedsatt nyrefunksjon		Økt blodureanitrogen (reversibelt)	Akutt nyresvikt, hyperfosfaturi, aminoaciduri. Fanconi-lignende syndrom hos pasienter som er behandlet med høye doser over lang tid, se også pkt. 4.4.	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Økt kroppstemperatur	Smerte på injeksjonsstedet	

¹ Kan forekomme som overfølsomhetsreaksjoner

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Gentamicin har et smalt terapeutisk vindu. Ved akkumulering (f.eks. på grunn av nedsatt nyrefunksjon), kan det oppstå nyreskade og skade på den vestibulær-cochleære nerven.

Behandling ved overdosering

Avbryt behandlingen. Det finnes ikke noe spesifikt antidot. Gentamicin kan fjernes fra blodet ved hemodialyse (elimineringen er langsommere og mer ujevn ved peritoneal dialyse).

Behandling av nevromuskulær blokkade

Ved nevromuskulær blokkade (vanligvis forårsaket av interaksjoner, se pkt. 4.5), anbefales det å administrere kalsiumklorid og gi kunstig åndedrett, hvis nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre aminoglykosider, ATC-kode: J01G B03

Gentamicin er et aminoglykosidantibiotikum utviklet fra *Micromonospora purpurea*. Det er en blanding av de strukturelt svært like homologe gentamicin C1, C1a og C2. Gentamicinhomologen C2 er klassifisert som komponenten med høyest toksisitet. Den antibakterielle effekten av gentamicinsulfat bestemmes både på grunnlag av antall enheter og også på grunnlag av massen (vekt). Følgende forhold gjelder:

1 mg tilsvarer 628 IE eller 1 IE tilsvarer 0,00159 mg gentamicinsulfat.

For den internasjonale standardsubstansen spesifiserer WHO en spesifikk aktivitet på 614 IE/mg gentamicinsulfat.

Virkningsmekanisme

Gentamicin har baktericid effekt, både i proliferasjonsfasen og i hvilefasen til bakteriene. Det binder seg til proteinene i 30S-subenheten av bakteriens ribosomer, noe som fører til "feillesing" av mRNA.

Forholdet mellom farmakokinetikk og farmakodynamikk

Aminoglykosidene viser en konsentrasjonsavhengig antibakteriell effekt.

Gentamicin og andre aminoglykosider viser en klar postantibiotisk effekt *in vitro* og *in vivo* i de fleste eksperimentelle infeksjonsmodeller. Ved administrering av tilstrekkelig høye doser er disse legemidlene derfor effektive mot infeksjoner forårsaket av mange følsomme mikroorganismer, selv om konsentrasjonen i plasma og vev holder seg under MIC under deler av doseringsintervallet. Den postantibiotiske effekten gjør det mulig å forlenge doseringsintervallet uten tap av effekt mot de fleste gramnegative bakterier.

Resistensmekanisme

Resistens kan være forårsaket av manglende gjennomtrenging, lav affinitet for det bakterielle ribosomet eller mikrobielle enzymer som inaktiverer gentamicin. Resistens som oppstår under behandling er uvanlig.

Brytningspunkter

I henhold til EUCAST (den europeiske brytningspunktkomiteén) gjelder følgende grenseverdier for gentamicin:

Patogen	Følsom	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤2 mg/liter	>4 mg/liter
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤4 mg/liter	>4 mg/liter
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤4 mg/liter	>4 mg/liter
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 mg/liter	>1 mg/liter
Ikke artsrelaterte brytningspunkter*	≤2 mg/liter	>4 mg/liter

Prevalensen for tilegnet resistens kan variere geografisk og med tid for utvalgte arter, og lokal informasjon vedrørende resistens er ønskelig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Ved behov bør ekspertråd søkes når den lokale prevalensen for resistens er slik at det kan stilles spørsmål om nytten av forbindelsen, iallfall ved enkelte typer infeksjoner. Særlig ved slike forhold bør det innhentes prøver for å identifisere den kausale mikroorganismen og for å måle dens sensitivitet overfor gentamicin.

Arter som vanligvis er følsomme (iht. EUCAST)
--

Aerobe grampositive mikroorganismer
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)
Aerobe gramnegative 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 subsp. enterica</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>
<u>Arter der tilegnet resistens kan være et problem</u>
Aerobe grampositive mikroorganismer
<i>Staphylococcus aureus (MRSA)</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
Aerobe gramnegative mikroorganismer
<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<u>Organismer med nedarvet resistens</u>
Aerobe grampositive mikroorganismer
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
Aerobe gramnegative mikroorganismer
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobe mikroorganismer
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Clostridium difficile</i>

<u>Andre</u>
<i>Atypiske patogener</i>
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

Forkortelser:

MSSA = Meticillinsensitive *Staphylococcus aureus*,

MRSA = Meticillinresistente *Staphylococcus aureus*

Infeksjoner forårsaket av streptokokker eller enterokokker:

Aminoglykosider er egnet i kombinasjon med andre antibiotika mot grampositive kokker. Ved enkelte indikasjoner (septikemi, endokarditt) er det beskrevet synergistiske effekter med betalaktamer. Denne synergien oppheves når streptokokkene eller enterokokkene har en høy tilegnet resistens mot gentamicin.

Annet:

Synergistiske effekter er beskrevet med acylaminopenicilliner (f.eks. piperacillin) overfor *Pseudomonas aeruginosa* og med cefalosporiner overfor *Klebsiella pneumoniae*.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Som alle aminoglykosidantibiotika, absorberes gentamicin knapt nok av friske tarmslimhinner etter peroral tilførsel. Terapeutisk bruk er derfor parenteral.

Når den totale daglige dosen gis som en enkel, daglig infusjon oppstår høyere toppkonsentrasjoner og lavere bunnkonsentrasjoner enn om gentamicin blir administrert som en kort intravenøs infusjon på 30 minutter med 4 mg/kg kroppsvekt per dag og fordelt på 3 doser. Da ble topp- og bunnkonsentrasjonene av gentamicin målt hos voksne pasienter henholdsvis 4,7 mikrogram/ml og 1,0 mikrogram/ml. Med den samme daglige dosen administrert én gang daglig, ble topp- og bunnkonsentrasjonene målt til henholdsvis 9,5 mikrogram/ml og 0,4 mikrogram/ml.

Terapeutiske serumkonsentrasjoner ligger vanligvis mellom 2 og 8 mikrogram/ml. Terapeutiske toppkonsentrasjoner ligger i området 5 – 10 mikrogram/ml for dosering flere ganger daglig og 20 – 30 mikrogram/ml for dosering én gang daglig. Maksimal serumkonsentrasjon på 10 – 12 mikrogram/ml bør ikke overskrides ved konvensjonell administrering med dosering flere ganger daglig. Før en ny dose administreres bør serumkonsentrasjonen ha falt til under 2 mikrogram/ml.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet for gentamicin tilsvarer omtrent volumet av ekstracellulærvæsken. Hos den nyfødte utgjør vann 70 til 75 % av kroppsvekten, sammenlignet med 50 til 55 % hos voksne. Kompartimentet med ekstracellulærvæske er større (40 % av kroppsvekten sammenlignet med 25 % av kroppsvekten hos voksne). Dette påvirker derfor distribusjonsvolumet for gentamicin pr. kg kroppsvekt, som faller med økende alder fra 0,5 til 0,7 liter/kg hos en prematur nyfødt til 0,25 liter/kg hos ungdom. Større distribusjonsvolum pr. kg kroppsvekt betyr at det må administreres høyere dose pr. kg kroppsvekt for å oppnå en tilstrekkelig toppkonsentrasjon i blodet.

Distribusjonen av gentamicin til de forskjellige organene fører til forskjellige vevskonsentrasjoner. Den høyeste konsentrasjonen finnes i nyrevev. Lavere konsentrasjoner finnes i lever og galleblære, lunge og milt.

Gentamicin krysser placenta. Føtal konsentrasjon kan være 30 % av maternal plasmakonsentrasjon. Gentamicin utskilles i små mengder i brystmelk (1/3 av konsentrasjonen gjenfinnes her, slik som for maternalt plasma).

Etter gjentatte injeksjoner av gentamicin kan ca. 50 % av konsentrasjonene som oppnås i plasma måles i synovial-, pleura-, perikard- og peritonealvæsken. Penetrasjon av gentamicin inn i cerebrospinalvæsken er dårlig ved meningitt uten inflammasjon. Ved meningitt med inflammasjon når konsentrasjonene opp til 30 % av konsentrasjonene som måles i plasma.

Plasmaproteinbinding: mindre enn 10 %.

Biotransformasjon

Gentamicin metaboliseres ikke i kroppen, men utskilles uendret i mikrobiologisk aktiv form.

Eliminasjon

Gentamicin elimineres hovedsakelig uforandret i mikrobiologisk aktiv form i urin ved glomerulær filtrasjon. Den dominerende eliminasjonshalveringstiden hos pasienter med normal nyrefunksjon er ca. 2 – 3 timer.

Eldre pasienter eliminerer gentamicin langsommere enn yngre voksne.

Halveringstiden er kortere hos barn og clearance er høyere sammenlignet med voksne pasienter.

Hos nyfødte opptil 3 leveuker forlenges halveringstiden i serum med ca. 1/3, og eliminasjonshastigheten er redusert på grunn av umoden nyrefunksjon.

Eliminasjonshalveringstiden er i gjennomsnitt ca. 8 timer hos nyfødte med en gestasjonsalder på 26 til 34 uker, sammenlignet med ca. 6,7 timer hos nyfødte med en gestasjonsalder på ca. 35 til 37 uker.

Clearanceverdiene øker tilsvarende fra ca. 0,05 liter/time hos nyfødte med en gestasjonsalder på 27 uker til 0,2 liter/time hos nyfødte med en gestasjonsalder på 40 uker.

Det foregår en akkumulering av gentamicin i de tubulære cellene i nyrebarken. På grunn av frigjøring av gentamicin fra dette dype kompartimentet er den terminale halveringstiden 100 – 150 timer.

Eliminasjonen skjer uavhengig av dose. Mye mer enn 90 % av forbindelsen elimineres via nyrene. Kun ca. 2 % av administrert dose skilles ut ekstrarenalt ved normal nyrefunksjon. Total clearance er ca. 0,73 ml/minutt/kg.

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon forlenges eliminasjonshalveringstiden avhengig av graden av nedsatt nyrefunksjon. Ved å holde seg til standard behandlingsprogram vil legemidlet akkumuleres.

Gentamicin er dialyserbart.

Under ekstrakorporal hemodialyse fjernes 50 – 80 % av gentamicin fra serum, avhengig av dialysens varighet. Peritoneal dialyse er også mulig. Her er eliminasjonshalveringstiden 12,5 – 28,5 timer, og 25 % av dosen fjernes innen 48 – 72 timer (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kronisk toksisitet

I studier av kronisk toksisitet (intramuskulær tilførsel) utført med forskjellige dyrearter ble nefrotoksiske og ototoksiske effekter observert ved høye doser.

Mutagent og karsinogent potensiale

Gentamicin var ikke mutagent i tester *in vitro* og *in vivo*. Det foreligger ingen langtidsstudier med dyr på karsinogent potensiale for gentamicin.

Reproduksjonstoksisitet

Det er en mulig risiko for skade på indre øre og nyre hos foster, slik det er observert for klassen

aminoglykosidantibiotika. Føtale nyreforandringer er dokumentert hos rotter og marsvin etter administrering av gentamicin til morddyrene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning:
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning:
Dinatriumedetat
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler. Aminoglykosider må ikke under noen omstendigheter blandes med en infusjonsvæske med betalaktamantibiotika (f.eks. penicilliner, cefalosporiner), erytromycin, eller lipiphysan (en spesiell o/v-emulsjon til parenteral ernæring), da dette kan forårsake fysiokjemisk inaktivering. Dette gjelder også for kombinasjoner av gentamicin med diazepam, furosemid, flekainidacetat eller heparinnatrium.

Følgende virkestoffer eller oppløsninger til rekonstituering/fortynning skal ikke administreres samtidig:

Gentamicin er uforlikelig med amfotericin B, cefalotinnatrium, nitrofurantoinnatrium, sulfadiazinnatrium og tetrasykliner.

Tilsetning av gentamicin til oppløsninger som inneholder bikarbonat kan føre til frigjøring av karbondioksid.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet
3 år

Etter anbrudd

Ut fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart.

Dersom det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstiden under bruk og forholdene før bruk, noe som ikke bør være mer enn 24 timer ved 2 – 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flasker av polyetylen med lav tetthet (LDPE) som inneholder 80 ml (1 mg/ml), 80 ml (3 mg/ml) og 120 ml (3 mg/ml).

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml:
10 x 80 ml
20 x 80 ml

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml:

10 x 80 ml

20 x 80 ml

10 x 120 ml

20 x 120 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning, og Gentamicin B. Braun 3 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning, er preparater ferdige til bruk og skal ikke fortynnes før administrering.

Oppløsningen skal administreres med sterilt utstyr ved bruk av aseptisk teknikk. Utstyret skal primes med oppløsningen for å unngå at luft kommer inn i systemet.

Kun til engangsbruk. Delvis brukte beholdere skal ikke kobles til på nytt.

Ubrukt innhold skal kastes.

Før bruk skal oppløsningen sjekkes visuelt med hensyn til partikler og misfarging. Oppløsningen skal kun anvendes dersom den er klar og uten partikler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen, Tyskland

Postadresse:

B. Braun Melsungen AG
34209 Melsungen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning: 06-4485

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning: 06-4486

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26.06.2009

Dato for siste fornyelse: 16.07.2013

10. OPPDATERINGSDATO

15.05.2024