

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gentamicin Panpharma 40 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 40 mg gentamicin (tilsvarende 67,8 mg gentamicinsulfat).

Hver ampulle med 2 ml inneholder 80 mg gentamicin (tilsvarende 135,6 mg gentamicinsulfat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

En klar, fargeløs oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Gentamicin Panpharma er indisert for behandling av følgende infeksjoner hos voksne og barn fra nyfødt alder når mindre toksiske antibiotika ikke er effektive (se pkt. 4.4 og 5.1).

Under disse forutsetningene er Gentamicin Panpharma indisert til behandling av følgende infeksjoner:

- Kompliserte urinveisinfeksjoner (cUTI), inkludert akutt pyelonefritt
- Kompliserte intraabdominale infeksjoner (cIAI)
- Sykehuservvert pneumoni (HAP), inkludert ventilatorassosiert pneumoni (VAP)
- Bronkopulmonale infeksjoner hos pasienter med cystisk fibrose
- Infeksiøs endokarditt
- Infeksjoner i brannsåre
- Behandling av pasienter med bakteremi som oppstår i forbindelse med, eller som mistenkes å ha forbindelse med, noen av infeksjonene som er oppgitt ovenfor.

For alle indikasjoner, unntatt kompliserte urinveisinfeksjoner, skal Gentamicin Panpharma kun brukes i kombinasjon med andre relevante antibiotika (hovedsakelig sammen med betalaktamantibiotika eller med et antibiotikum som er effektivt mot anaerobe bakterier).

Offentlige retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler bør tas med i vurderingen.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

ADVARSEL: På grunn av manglende data er administrasjon av gentamicin injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning som inhalasjon ikke anbefalt (se pkt. 4.4)

Dosering

Dosen er avhengig av alvorlighetsgraden av det kliniske bildet, omgivelsene, pasientens nyrefunksjon og identifisert(e) bakterie(r).

Dosering og doseringsintervall bør justeres individuelt i overensstemmelse med pasientens nyrefunksjon og identifisert(e) bakterie(r), og må kontrolleres ved regelmessig fastsetting av serumkonsentrasjonen.

Dosen blir fastsatt i henhold til pasientens kroppsvekt.

Doseringsregimene er identiske for intravenøs og intramuskulær bruk. Under behandlingen må

pasienten være tilstrekkelig hydrert.

Voksne

Gentamicin blir vanligvis brukt ved oppstart av kombinert antibiotikabehandling i maksimalt 7 dager, med seponering etter 48 til 72 timers behandling (dvs. når resultatene fra antimikrobiell følsomhetstesting blir tilgjengelige).

Anbefalt doseringsregime er én enkeltdose (SDD), dvs. at hele døgndosen blir administrert som en enkelt daglig injeksjon (se pkt. 4.4).

I visse situasjoner kan døgndosen deles i 2 daglige injeksjoner. Dosene kan være fra 3 til 6 mg/kg/dag i henhold til offisielle anbefalinger med anbefaling om at maksimaldosen på 6 mg/kg/dag blir gitt i begynnelsen av behandlingen, ved alvorlige infeksjoner og/eller i tilfeller der det er infeksjonsrisiko på grunn av en bakteriestamme med redusert følsomhet og med en økt minste hemmende konsentrasjon (MIC) for gentamicin.

Pediatrisk populasjon

Anbefalt daglig dose til barn og unge med normal nyrefunksjon er 3–6 mg/kg kroppsvekt per dag gitt som 1 (foretrukket) eller opptil 2 enkeltdoser.

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

Daglig dose til nyfødte og premature spedbarn (fra 0 til 4 uker) er 4–7 mg/kg kroppsvekt per dag. På grunn av lengre halveringstid gis den daglige dosen til nyfødte som én enkeltdose.

Det skal utvises særlig forsiktighet ved klargjøring (fortynning) og med mengden som blir administrert. Alle feil, uansett hvor små, kan ha stor innvirkning på oppnådde serumkonsentrasjoner.

Det foreligger ingen doseringsanbefalinger for barn med nedsatt nyrefunksjon.

Eldre pasienter

Eldre pasienter kan være mer følsomme overfor aminoglykosidtoksisitet, enten som følge av tidligere svekket C8 eller marginalt nedsatt nyrefunksjon. Derfor bør behandlingen overvåkes nøye ved hyppige bestemmelser av serumnivåer av gentamicin, vurderinger av nyrefunksjonen og tegn på ototoksisitet.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Da gentamicin hovedsakelig elimineres via nyrene ved glomerulær filtrasjon, er eliminasjonshastigheten avhengig av pasientens nyrefunksjon, og den anbefalte døgndosen må derfor justeres i henhold til nyrefunksjonen. Følgende tabell er en veiledning til anbefalte doseringsskjemaer:

Blodurea (mg/100 ml)	Kreatininclearance (GFR) (ml/min)	Dose og doseringsintervall
< 40	< 70	80 mg † hver 8. time
40 ± 100	30 ± 70	80 mg † hver 12. time
100 ± 200	10 ± 30	80 mg† daglig
< 200	5 ± 10	80 mg † hver 48. time
Intermittent to ganger i uken hemodialyse	< 5	80 mg† etter dialyse
† 60 mg dersom kroppsvekt < 60 kg		

Dersom dosen ikke reduseres og/eller doseringsintervallet ikke forlenges, kan unormalt høye og muligens toksiske konsentrasjoner oppnås i blod og vev på grunn av akkumulasjon.

Regimet med SDD og korte behandlingsperioder skal foretrekkes (vanligvis 1 eller 2 injeksjoner), andre risikofaktorer som fremmer nefrotoksisitet med aminoglykosider må tas med i vurderingen, og overvåking av nyrefunksjon og hørsel må utføres (se pkt.4.4 og 4.8).

Den første injeksjonen har samme dosering som for pasienter med normal nyrefunksjon, uansett graden av nedsatt nyrefunksjon (inkludert alle situasjoner med renal erstatningsbehandling (RTT)). Ytterligere injeksjoner med samme dose som den første injeksjonen bør utføres med mindre enkeltdosen må justeres i henhold til maksimalkonsentrasjonen.

Kontinuerlig renal erstatningsbehandling: Hos pasienter på dialyse bør injeksjonene gis 2 til 4 timer før dialysen for å redusere muligheten for toksisitet.

Justering av behandlingen bør vurderes ved å utføre gjentatte målinger for å fastsette restnivåer; gentamicin skal kun injiseres når nivåene er under terskelen for toksisitet.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon som ikke får renal erstatningsbehandling: Ingen flere injeksjoner bør administreres mens restnivåene er over terskelen for toksisitet. (se pkt.4.2 og 4.4).

Dersom restmålingen (utføres vanligvis 24 timer etter dosering) er høyere enn terskelen for toksisitet, skal målingen gjentas 24 timer senere.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Overvektige pasienter

Dosen med mg/kg må beregnes i henhold til justert kroppsvekt:

Justert kroppsvekt = idealvekt + 0,43 x overvekt (Overvekt = totalvekt - idealvekt)

1 Lorentz' formel (idealvekt uttrykt i kg):

Kvinner = høyde (cm) – 100 – [høyde (cm) - 150] / 2

Menn = høyde (cm) – 100 – [høyde (cm) – 150] / 4

Betingelser for bruk av denne formelen:

- alder over 18 år
- høyde mellom 140 og 220 cm.

Administrasjonsmåte

Administreres intravenøst (som en infusjon over en periode på 30 minutter) eller intramuskulært.

Ved intravenøs infusjon må mengden med gentamicin som skal administreres fortynnes i en infusjonsoppløsning (5 % glukose eller 0,9 % NaCl) med en hastighet på ca. 50 til 200 ml uten å overstige maksimal konsentrasjon på 10 mg/ml.

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning kan gis direkte intravenøst uten forutgående fortynning og administreres sakte (3–5 minutter).

Spesielle kliniske omstendigheter

Terapeutisk overvåking

Regelmessig overvåking av serumkonsentrasjonen av gentamicin er anbefalt for alle pasienter, særlig eldre, nyfødte og overvektige samt for pasienter med nedsatt nyrefunksjon i tillegg til pasienter med cystisk fibrose. Gentamicin bør ikke forskrives dersom serumkonsentrasjonene ikke kan overvåkes.

Det finnes ingen universelt aksepterte retningslinjer for legemiddelovervåking av gentamicin. Lokale retningslinjer for overvåking og dosejusteringer bør etterfølges dersom de finnes.

Overvåking før dosering (“bunnkonsentrasjonen”) anbefales for å sikre at intervallet mellom dosene er korrekt. Bunnkonsentrasjonsnivåene blir målt ved slutten av doseringsintervallet og bør ikke overstige 1 mg/l for dosering én gang daglig eller 2 mg/l for dosering flere ganger daglig. Nivåer over disse angir behov for å forlenge intervallet mellom dosene, ikke reduksjon av dosen.

Overvåking etter dosering (“maksimalt nivå”) anbefales for å kontrollere tilstrekkeligheten av dosen

eller for å sikre at dosen ikke er for høy og sannsynligvis vil gi toksisitet. Maksimale nivåer bør måles én time etter en intravenøs bolus eller intramuskulær bolusdose eller 30 minutter etter avsluttet infusjon. En plasmakonsentrasjon < 4 mg/l angir at dosen sannsynligvis er tilstrekkelig og at en doseøkning bør vurderes.

Alle doseendringer bør vurderes på nytt ved måling av nivåer før og etter dosering for å bekrefte tilstrekkeligheten av den nye dosen og at doseintervallet er passelig.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelle opplysninger

På grunn av manglende data er gentamicin injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning ikke anbefalt som inhalasjon. Aminoglykosider må brukes innenfor strenge forskrivningsrammer (indikasjonene er begrenset til alvorlige infeksjoner eller som følge av resistente bakterier, og administrasjonsregimene må følges), og må ledsages av hensiktsmessig overvåking. Forskrivning av gentamicin må være i overensstemmelse med denne målsettingen.

Risikoen for utvikling av renal og auditiv toksisitet øker ved behandlingsperioder på mer enn 5–7 dager, også hos friske frivillige. Risikoen er større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Likevel kan tidlig toksisitet oppstå ved de aller første dosene.

For å unngå bivirkninger, anbefales kontinuerlig overvåking (før, under og etter) av nyrefunksjonen (serumkreatinin/kreatininclearance), kontroll av funksjonen til den vestibulær-cochleære nerven samt lever- og laboratorieparametere.

Samtidig bruk med nevrotoksiske og nefrotoksiske antibiotika

Samtidig og/eller sekvensiell systemisk eller lokal behandling med andre potensielt nevro- og /eller nefrotoksiske midler bør unngås.

Nevromuskulær blokkade og respirasjonslammelse er rapportert etter administrasjon av aminoglykosider hos pasienter som fikk ikke-depolariserende muskelrelakserende midler under anestesi. Disse pasientene må også overvåkes nøye (se pkt. 4.8).

Ototoksisitet

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 initialt ved redusert hørsel på høyfrekvent lyd og er vanligvis irreversibelt.

Symptomer på ototoksisitet er: svimmelhet, ringing/susing i ørene (tinnitus), vertigo og mindre vanlig, hørselstap (se pkt. 4.8).

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 aminoglykosidserumnivåene er innenfor anbefalt område under behandling. Andre behandlingsalternativer bør vurderes hos slike pasienter.

For pasienter med en maternell historie med relevante mutasjoner eller aminoglykosidindusert døvhets, bør andre behandlingsalternativer eller genetisk testing før administrering vurderes.

Hos pasienter med terminal nyresykdom på intermitterende hemodialyse eller kronisk peritonealdialyse er toksisiteten hovedsakelig hørselsrelatert siden nyrene ikke fungerer lenger.

Muskelsvakhet

Da gentamicin har nevromuskulære blokkerende egenskaper, bør det utvises særlig forsiktighet hos pasienter med nevromuskulære sykdommer (f.eks. Parkinsons sykdom eller myasthenia gravis). Nøye overvåking må alltid igangsettes hos slike pasienter (se pkt. 4.8).

Enkelt døgndose

SDD gir optimale farmakokinetiske-farmakodynamiske parametere (se pkt. 5.1), fremmer vevsdiffusjon, har en klinisk effekt som er minst like god som effekten som blir oppnådd ved administrasjon ved flere daglige injeksjoner som er ansvarlig for renale og auditive toksisiteter som er sammenlignbare eller mindre enn de som blir observert ved andre administrasjonsmåter og reduserer dessuten risikoen for at det oppstår resistente muterte stammer.

Nedsatt nyrefunksjon

Dersom det foreligger akutt eller kronisk nedsatt nyrefunksjon, bør aminoglykosider bare brukes dersom det vurderes som absolutt nødvendig. Alle mulige ikke-nefrotoksiske alternativer bør vurderes. Dosejusteringer er påkrevd hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Kliniske tegn på nyreskade er: proteinuri, sylindreruri, hematuri, oliguri, forhøyede konsentrasjoner av kreatinin og urea i serum. I enkelte tilfeller kan akutt nyresvikt forekomme (se også pkt. 4.8).

Pediatrisk populasjon

Ifølge tilgjengelige data er renale og auditive toksisiteter sjeldne hos nyfødte og barn.

Eldre pasienter

Eldre pasienter kan ha nedsatt nyrefunksjon som ikke vises ved rutineundersøkelser som ureanitrogen i blod (BUN) og serumkreatinin. Fastsetting av kreatininclearance er mer praktisk. Kontroll av nyrefunksjonen er spesielt viktig hos disse pasientene.

Pasienter med alvorlige brannskader

Pasienter med alvorlige brannskader må overvåkes ekstra nøye på grunn av endret farmakokinetikk.

Behandling med gentamicin kan føre til en overdreven vekst av legemiddelresistente mikroorganismer. Passende behandling bør initieres hvis dette skjer.

Diaré og pseudomembranøs kolitt har blitt observert når gentamicin kombineres med andre antibiotika. Disse diagnosene bør vurderes hos alle pasienter som utvikler diaré under eller umiddelbart etter behandlingen. Gentamicin bør seponeres hvis pasienten får alvorlig diaré og/eller blodig diaré under behandlingen, og passende behandling bør initieres. Legemidler som hemmer peristaltikk bør ikke administreres (se pkt. 4.8)

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

– Samtidig administrasjon av andre aminoglykosider. Økt risiko for nefrotoksisitet og ototoksisitet.

– Loop-diuretika

Økt nefrotoksisk og ototoksisk risiko på grunn av aminoglykosidet (funksjonelt nedsatt nyrefunksjon med diuretikainduert dehydrering). Kombinasjonen er mulig sammen med overvåking av hydreringsstatus, renal og vestibulær-cochleær funksjon samt plasmakonsentrasjoner av aminoglykosider.

– Ototoksiske midler

Samtidig bruk av legemidler med intrinsisk ototoksisitet øker risikoen for vestibulær-cochleær skade. Dersom denne kombinasjonen er nødvendig, skal overvåkingen av auditiv funksjon økes. Spesielt omfatter disse legemidlene antibiotika i glykopeptidgruppen som f.eks. vankomycin og teikoplanin, aminoglykosider, cytotoxiske midler som f.eks. organoplatinforbindelser og loop-diuretika.

– Nefrotoksiske midler

Samtidig bruk av legemidler med intrinsisk renal toksisitet øker risikoen for nefrotoksisitet. Dersom

denne kombinasjonen er nødvendig, skal overvåkingen av nyrefunksjonen økes. Spesielt omfatter disse legemidlene joderte kontrastmidler, aminoglykosider, organoplatinaforbindelser, høydose metotreksat, visse antivirale midler (f.eks. “-ciclovir”-gruppen, foskarnet), amfotericin B, pentamidin, ciklosporin og takrolimus. Gentamicin er vanligvis kontraindisert hos pasienter som behandles med cisplatin og platinaforbindelser da nefrotoksisiteten med gentamicin kan bli forøket flere uker etter administrasjon av cisplatin og/eller platinamidler.

– Polymyxin B

Additive nefrotoksiske effekter. Dersom kombinasjonen ikke kan unngås, bør den bakteriologiske rettferdigjørelsen for bruk være ugjendrivelig og svært nøye overvåking er påkrevet.

– Kurareliggende muskelrelakserende midler under anestesi.

Potensering av ikke-depolariserende muskelrelakserende midler når antibiotikumet blir administrert parenteralt eller peritonealt før, mens eller etter det nevro-muskulært blokkerende midlet. Overvåk graden av muskelrelaksasjon på slutten av anestesen.

– Prevensjonsmidler

I sjeldne tilfeller kan antibiotika til systemisk bruk antakelig være i stand til å redusere effekten av P-piller. Det sies at denne uvanlige interaksjonen forekommer hos kvinner med høy galleseksresjon av steroidkonjugater.

– Botulintoksin

Risiko for potensering av effektene av botulintoksin med aminoglykosider (ekstrapolert fra effekter observert ved botulisme). Bruk et annet antibiotikum.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen adekvate data om bruken av gentamicin hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Gentamicin krysser placentabarrieren. På grunn av potensiell risiko for skade på det indre øret og nyrene hos fosteret, bør gentamicin ikke brukes under graviditet unntatt tilfeller av livstruende tilstander og dersom ingen andre behandlinger er tilgjengelige.

I tilfelle eksponering for gentamicin under graviditet, anbefales overvåking av hørsel og nyrefunksjon hos den nyfødte.

Amming

Gentamicin utskilles i morsmelk hos mennesker og er påvist i lave konsentrasjoner i serum hos barn som ammes. 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 av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Da denne behandlingen sannsynligvis svekker balanseevnen, bør sjåfører og operatører av maskiner advares mot denne potensielle risikoen.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene som høyst sannsynlig antas å være behandlingsrelaterte, er listet opp nedenfor, klassifisert etter organsystem og frekvens. Frekvensene defineres slik:

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 (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige

data).

Organklasse-system	Vanlige Vanlige ($\geq 1/100$ til < 1/10),	Mindre vanlige Vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til < 1/100),	Sjeldne Vanlige ($\geq 1/10\ 000$ til < 1/1 000),	Svært sjeldne (< 1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer				Superinfeksjon (forårsaket av gentamicin-resistente bakterier), pseudo-membranøs kolitt (se pkt. 4.4) ¹	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Dyskrasi		Trombocytopeni, retikulocytopeni, leukopeni, eosinofili, granulocytopeni, anemi	
Forstyrrelser i immunsystemet				Overfølsomhetsreaksjoner av ulik alvorlighetsgrad, fra utslett og pruritus, legemiddelindusert feber til alvorlige akutte overfølsomhetsreaksjoner (anafylakse), opptil anafylaktiske reaksjoner (inkludert anafylaktisk sjokk)	
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, depresjon	
Nevrologiske sykdommer			Polynevropati, perifer parestesi	Encefalopati, kramper, nevromuskulær blokada, svimmelhet, balanseforstyrrelser, hodepine (se pkt. 4.4)	
Øyesykdommer				Synslidelser	

Organklasse-system	Vanlige Vanlige ($\geq 1/100$ til < 1/10),	Mindre vanlige Vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til < 1/100),	Sjeldne Vanlige ($\geq 1/10\ 000$ til < 1/1 000),	Svært sjeldne (< 1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i øre og labyrint				Vestibulær skade, hørselstap, Ménières sykdom, tinnitus, vertigo (se pkt. 4.4)	Irreversibelt hørselstap, døvhhet
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 utslett	Rødhet i huden	Toksisk epidermal nekrolyse ² , Lyells syndrom ² , Stevens-Johnsons syndrom ² , erythema multiforme ² , alopesi	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Muskelsmerter (myalgi)	Amyostasi	
Sykdommer i nyre og urinveier	Nedsatt nyrefunksjon ²		Økt blodureanitrogen (reversibelt)	Akutt nyresvikt, hyperfosfaturi, aminoaciduri. Fanconi-lignende syndrom hos pasienter som er behandlet med høye doser over lang tid (se pkt. 4.4)	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Økt kroppstemperatur	Smerte på injeksjonsstedet	

¹ I disse tilfellene er vanligvis andre antibiotika også involvert.

² 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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Gentamicin har et smalt terapeutisk vindu.

Symptomer

Ved akkumulering kan nyreskade og skade på den vestibulær-cochleære nerve forekomme.

Behandling

Avbryt behandlingen. Sørg for god, helst litt økt diurese. Kan fjernes fra blodet ved dialyse.

Overvåk serumkonsentrasjonen

Ved nevromuskulær blokkade 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, utvunnet 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).

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 administrasjon 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.

Resistensmekanismer

Resistens kan være forårsaket av manglende gjennomtrengning, 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 brytningspunktkomitéen) gjelder følgende grenseverdier for gentamicin:

Patogen	Følsom	Resistent
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 artsrelaterte brytningspunkter*	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

Prevalens av ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for enkelte bakteriestammer, og informasjon om lokale resistensforhold er ønskelig, spesielt når alvorlige infeksjoner skal behandles. Ekspertråd bør søkes når den lokale prevalensen av resistens er slik at nytten av midlet, i det minste ved noen infeksjonstyper, er diskutabel. Særlig ved slike forhold bør det innhentes prøver for å identifisere den kausale mikroorganismen og for å måle dens sensitivitet overfor gentamicin. Gentamicin har ofte synergistisk effekt når det brukes i kombinasjon med beta-laktam behandling, til tross for lavt til middels nivå av *in vitro*-resistens som f.eks. for behandling av enterokokk-arter uten høye resistensnivåer (MIC > 128).

NORMALT FØLSOMME ARTER

Aerobe grampositive mikroorganismer

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus, meticillin-sensitive

Aerobe gramnegative mikroorganismer

Campylobacter coli

Campylobacter jejuni

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Francisella tularensis

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus vulgaris

Salmonella enterica subsp. *enterica*

Serratia marcescens

Yersinia enterocolitica

Yersinia pseudotuberculosis

ARTER DER ERVERVET RESISTENS KAN UTGJØRE ET PROBLEM (ERVERVET RESISTENS ≥ 10 %)

Aerobe grampositive mikroorganismer

Staphylococcus aureus, meticillin-resistent

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Aerobe gramnegative mikroorganismer

Acinetobacter spp.

Citrobacter freundii

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

ORGANISMER MED NEDARVET RESISTENS

Aerobe grampositive mikroorganismer

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Streptococcus spp.

Aerobe gramnegative mikroorganismer
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobe
Andre
Atypiske patogener
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ved terapeutiske nivåer og under normale fysiologiske forhold er gentamicins binding til plasmaproteiner lav, i området mellom 0 og 3 %.

Hos pasienter med normal nyrefunksjon: Etter intramuskulær (i.m.) administrasjon av én enkeltdose på 1 mg/kg, er maksimalt serumnivå ca. 4 µg/ml, oppnådd etter 30 til 60 minutter. Aktive plasmakonsentrasjoner vedvarer i ca. 6 timer.

Etter intramuskulær (i.m.) administrasjon av én enkeltdose på 160 mg, er maksimalt serumnivå ca. 9 µg/ml, oppnådd etter 30 til 60 minutter. Aktive plasmakonsentrasjoner vedvarer i ca. 8 timer.

Etter intravenøs (i.v.) administrasjon med en 30-minutters infusjon med 4 mg/kg kroppsvekt daglig, fordelt på 3 doser, var maksimum- og minimumkonsentrasjoner av gentamicin hos voksne henholdsvis 4,7 µg/ml og 1,0 µg/ml. Da den samme døgndosen ble administrert som én enkeltdose, ble maksimum- og minimumkonsentrasjoner på 9,5 µg/ml og 0,4 µg/ml målt.

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er maksimalt serumnivå litt høyere, og plasmakonsentrasjonene holder seg lenger.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet for gentamicin tilsvarer omtrent volumet av ekstracellulær væske. Hos den nyfødte utgjør vann 70 til 75 % av kroppsvekten, sammenlignet med 50 til 55 % hos voksne. Muskelloshet med ekstracellulær væske 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 adekvat maksimal konsentrasjon i blodet.

Etter parenteral administrasjon gjenfinnes gentamicin i de fleste vev og biologiske væsker.

Terapeutiske nivåer finnes i serum.

Konsentrasjonene i renalt parenkymvev er mye høyere enn plasmanivåer.

Konsentrasjoner på ca. 40 % og mer finnes i bronkiale sekreter, infisert skjelett, synovialvæske og vev, hud, pleura, perikard, bukhulen og ascites.

Gentamicin penetrerer ikke prostata. Gentamicin krysser placentabarrieren.

Gentamicin krysser knapt blod-hjernebarrieren. Utskillelsen i morsmelk er ubetydelig.

Gentamicin diffunderer gjennom membranene som brukes ved hemodialyse.

Pediatrisk populasjon

60-90	24 timer
40-60	36 timer
20-40	48 timer
< 20	Restnivåer må fastsettes

Biotransformasjon

Gentamicin gjennomgår ikke metabolsk transformasjon

Eliminasjon

Gentamicin metaboliseres ikke i kroppen, men elimineres uforandret i mikrobiologisk aktiv form hovedsakelig via nyrene. Hos pasienter med normal nyrefunksjon er eliminasjons halveringstiden ca. 2 til 3 timer.

Pediatrisk populasjon

Hos nyfødte er eliminasjonshastigheten 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.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kronisk toksisitet

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

Mutagent og karsinogen potensiale

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

Reproduksjonstoksitet

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 administrasjon av gentamicin til moderdyrene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Dinatriumedetat, natriumklorid, svovelsyre (for justering av pH) og vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Produktet bør brukes umiddelbart etter anbrudd.

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 24 timer ved temperatur under 25 °C og 3 timer ved 2–8 °C ved fortynning med infusjonsvæskene som er listet opp i pkt. 6.6.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Hvis produktet ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold før bruk, og dette bør vanligvis ikke være mer enn 24 timer ved 2–8 °C, med mindre rekonstitusjon og fortynning er utført under kontrollerte og godkjente aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Eske med 1, 5, 10 eller 25 fargeløse ampuller (glass type I).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

For intravenøs administrasjon skal mengden med gentamicin som skal administreres fortynnes i en infusjonsvæske (med glukose 50 mg/ml (5 %) eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %)) med en hastighet på 50 til 200 ml med en maksimal konsentrasjon på 10 mg/ml.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Panpharma
Z.I. du Clairay
35133 Luitré
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

18-12344

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. april 2020

Dato for siste fornyelse: 16. august 2024

10. OPPDATERINGSDATO

04.09.2024