

9. maj 2023

## PRODUKTRESUMÉ

for

### Gentamicin "B. Braun", infusionsvæske, opløsning

**0. D.SP.NR.**

24789

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Gentamicin "B. Braun"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 mg/ml infusionsvæske, opløsning:

1 ml infusionsvæske, opløsning, indeholder gentamicinsulfat svarende til 1 mg gentamicin.  
En flaske med 80 ml indeholder 80 mg gentamicin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:  
283 mg (12 mmol) natrium (som chlorid) pr. 80 ml flaske.

3 mg/ml infusionsvæske, opløsning:

1 ml infusionsvæske, opløsning, indeholder gentamicinsulfat svarende til 3 mg gentamicin.  
En flaske med 80 ml indeholder 240 mg gentamicin.  
En flaske med 120 ml indeholder 360 mg gentamicin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:  
283 mg (12 mmol) natrium (som chlorid) pr. 80 ml flaske.  
425 mg (18 mmol) natrium (som chlorid) pr. 120 ml flaske.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning.  
En klar, farveløs, vandig opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Til behandling af alvorlige infektioner forårsaget af bakterier, der er følsomme overfor gentamicin i de tilfælde, hvor mindre toksiske antibakterielle lægemidler ikke er effektive.

Gentamicin B. Braun skal for alle indikationer, bortset fra komplicerede urinvejsinfektioner, kun anvendes i kombination med andre relevante antibiotika (fortrinsvis sammen med et beta-lactam antibiotikum eller med et antibiotikum, som er effektivt overfor anaerobe bakterier).

I ovenstående tilfælde kan Gentamicin B. Braun anvendes mod:

- Komplicerede og tilbagevendende urinvejsinfektioner
- Nosokomielle infektioner i de nedre luftveje, herunder alvorlig pneumoni
- Intra-abdominale infektioner, herunder peritonitis
- Infektion i hud og bløddele, herunder alvorlige forbrændinger
- Sepsis, herunder bakteræmi
- Behandling af bakteriel endokarditis
- Behandling af kirurgiske infektioner

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

## 4.2 Dosering og administration

### Dosering til patienter med normal nyrefunktion

*Voksne og teenagere*

#### Behandling af bakterielle infektioner

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

En maksimal daglig dosis på 6 mg/kg kan være nødvendig til behandling af alvorlige infektioner og når den patogene bakteries følsomhed er relativt ringe.

Gentamicin har en langvarig post-antibiotisk virkning (se pkt. 5.1). Nyligt udførte *in vitro*- og *in vivo*-undersøgelser viser, at optagelsen af aminoglykosider i nyrebarken er begrænset og derfor ophobes der en mindre mængde aminoglykosider i nyrerne ved højere maksimalværdier for gentamicin i serum (efter én daglig dosering), end ved den almindelige doseringsmetode med flere daglige doseringer.

Ved kombinationsbehandling (f.eks. med et beta-lactamantibiotikum i normal dosis) er det også muligt at administrere den samlede daglige dosis som én daglig dosis.

På grund af nødvendigheden af dosisjusteringer kan én daglig gentamicindosis ikke anbefales til patienter med svækket immunsystem (f.eks. neutropeni), alvorlig nyresvigt, ascites, bakteriel endokarditis, patienter med omfattende forbrændinger (mere end 20 % af huden) og under graviditet.

Behandlingsvarigheden bør begrænses til 7-10 dage. Længerevarende behandling kan være nødvendigt ved svære og komplicerede infektioner.

### Pædiatrisk population

Den daglige dosis til nyfødte er 4-7 mg/kg legemsvægt pr. dag. På grund af den længere halveringstid gives den påkrævede daglige dosis som 1 enkeltdosis til nyfødte.

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

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

En 80 ml flaske Gentamicin 1 mg/ml infusionsvæske, opløsning (Gentamicin 3 mg/ml infusionsvæske, opløsning) indeholder 80 mg gentamicin (240 mg gentamicin). For at undgå overdosering, især hos børn, bør Gentamicin 1 mg/ml (Gentamicin 3 mg/ml infusionsvæske, opløsning) ikke administreres til børn, som har brug for mindre end 80 mg (240 mg) gentamicin pr. dosis.

### **Patienter med nedsat nyrefunktion**

I tilfælde af nedsat nyrefunktion skal den anbefalede daglige dosis nedsættes og justeres i henhold til nyrefunktionen.

Patienter med nedsat nyrefunktion bør monitoreres med henblik på at justere de terapeutiske koncentrationer i plasma, enten ved at reducere dosis eller ved at øge doseringsintervallet (se pkt. 4.4).

Dosisreduktion og intervalforlængelse er ligeværdige løsninger. Husk imidlertid, at doser, der bestemmes som beskrevet nedenfor, kun er omtrentlige, og at de samme doser kan give forskellige koncentrationer i organismene hos forskellige patienter. Derfor bør serumniveauet bestemmes for den enkelte patient, så dosis kan tilpasses derefter.

#### 1) Forlængelse af doseringsintervallet ved normal dosis:

Da gentamicin-clearance er direkte proportional med kreatininclearance kan følgende tilnærmede ligning benyttes:

Normalt doseringsinterval  $\times$  (normal kreatininclearance/kreatininclearance hos patienten) = nyt doseringsinterval.

Ud fra en normal kreatininclearance på 100 ml/min og en kreatininclearance på **30 ml/min** hos patienten, vil doseringsintervallet ved en konstant dosis i dette tilfælde være **26 timer** ( $8 \times 100/30$  [timer]).

*Normal dosis (80 mg) ved forlængede doseringsintervaller:*

Blodurinstof (mmol/l)	Kreatininclearance (ml/minut)	Dosis og doseringsinterval
<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

\*I det tilfælde, at patientens vægt er <60 kg, skal dosis nedsættes til 60 mg.

#### 2) Reduktion af dosis ved normale doseringsintervaller:

Efter en normal initialdosis, kan division af den normalt anbefalede dosis med serumkreatininniveauet benyttes som en grov retningslinje for den reducerede dosis, der skal administreres hver 8. time.

30 mg kan derfor administreres hver 8. time til en patient, der vejer 60 kg og som har et serumkreatininniveau på 2,0 mg/100 ml efter en initialdosis på 60 mg (1 mg/kg; 60:2).

Alternativt, efter normal initialdosis, kan de efterfølgende doseringer til indgivelse hver 8. time beregnes efter følgende formel:

Normal dosis × kreatininclearance hos patienten/normal kreatininclearance (100 ml/min) = ny dosis.

*Reduceret dosis ved normalt doseringsinterval (hver 8. time)*

Serumkreatinin (mg/100 ml)	Ca. hastighed for kreatininclearance (ml/min)	Procent af normaldosis
≤ 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 foretrækkes som parameter særligt hos ældre og hos patienter med svingende serum-kreatinin-koncentrationer, som ses ved alvorlige infektioner (f.eks. sepsis).

Det bør understreges, at nyrefunktionen kan ændres under behandling med gentamicin.

#### Dosering til patienter i hæmodialyse

Gentamicin er dialyserbart. Ved 4-5 timers hæmodialyse kan der forventes en koncentrationsreduktion på 50 – 60 % og ved 8-10 timers hæmodialyse en koncentrationsreduktion på 70 – 80 %. Doseringen skal justeres individuelt efter hver dialysebehandling, baseret på serumkoncentrationen af gentamicin på det tidspunkt. Den normalt anbefalede dosis efter dialysebehandling er 1 – 1,7 mg/kg legemsvægt.

Ældre patienter kan have behov for en lavere vedligeholdelsesdosis end yngre voksne pga. nedsat nyrefunktion.

Hos overvægtige patienter skal initialdosis baseres på den ideelle legemsvægt plus 40 % af overvægten.

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

#### Monitoreringsvejledning:

Det anbefales at monitorere serumkoncentrationen af gentamicin, især hos ældre, nyfødte og patienter med nedsat nyrefunktion. Der skal tages blodprøver før påbegyndelse af næste doseringsinterval (laveste niveau). De laveste niveauer bør ikke overstige 2 µg/ml ved

administration af gentamicin to gange dagligt og 1 µg/ml ved en enkelt daglig dosis. Se også pkt. 4.4.

### **Administration**

Gentamicin administreres som intravenøs infusion over en periode på 30-60 minutter. Gentamicin er ikke egnet til intramuskulær eller langsom intravenøs injektion.

Kun til intravenøs anvendelse.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof, andre aminoglykosider eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Myasthenia gravis.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Hos patienter med fremskreden nedsat nyrefunktion eller med allerede eksisterende døvhed i det indre øre, må gentamicin kun anvendes, hvis lægen betragter anvendelsen som strengt nødvendig. Doseringsfrekvensen eller dosis bør reduceres hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Nedsat nyrefunktion, som f.eks. restriktion af glomerulær filtration, observeres hos ca. 10 % af de patienter, der behandles med gentamicin, og er sædvanligvis reversibel. De vigtigste risikofaktorer er høj totaldosis, langvarig behandling, øget serumniveau (højt bundniveau). Derudover er andre potentielle risikofaktorer alder, hypovolæmi og shock. Kliniske tegn på nyreskade er: proteinuri, cylindruri, hæmaturi, oliguri, øgede koncentrationer af kreatinin og urinstof i serum. I isolerede tilfælde kan akut nyresvigt forekomme. (Se også pkt. 4.8).

#### *Neuromuskulære lidelser*

Da gentamicin har neuromuskulærblokerende egenskaber, bør der udvises særlig forsigtighed hos patienter med allerede eksisterende neuromuskulære sygdomme (f.eks. Parkinsons sygdom). Særlig omhyggelig monitorering er obligatorisk (Se også pkt. 4.8).

Neuromuskulær blokade og respiratorisk paralyse er også rapporteret ved administration af aminoglykosider til patienter, som fik muskelafslappende midler af kurare-typen under anæstesi. Disse patienter bør også monitoreres meget omhyggeligt. (Se også pkt. 4.8).

#### *Virkning på nervus vestibulocochlearis*

Beskadigelse af nervus vestibulocochlearis (den 8. hjernenerve), hvor både balance og hørelse kan blive påvirket, er mulig. Vestibulær skade er den mest almindelige ototoksiske reaktion. Høretab manifesterer sig indledningsvist ved nedsættelse af hørelsesskarphed ved høje toner og er sædvanligvis irreversibelt. Vigtige risikofaktorer er præeksisterende nedsat nyrefunktion eller anamnese med beskadigelse af den 8. hjernenerve. Risikoen stiger desuden i forhold til niveauet af den samlede og den daglige dosis eller i forbindelse med potentielt ototoksiske stoffer. Symptomer på ototoksiske virkninger er: svimmelhed, ringen/susen i ørerne (tinnitus), vertigo og, mindre almindeligt, høretab.

Med gentamicin kan den vestibulære mekanisme blive påvirket, hvis de laveste niveauer på 2 µg/ml overstiges. Dette er sædvanligvis reversibelt, hvis det observeres med det samme og dosis justeres. (Se også pkt. 4.8).

Der er observeret tilfælde af en øget risiko for ototoksicitet ifm. aminoglykosider, der blev administreret til patienter med mitokondrielle mutationer, især m.1555A> G-mutationen, herunder tilfælde, hvor patientens serumniveauer af aminoglykosid var inden for det anbefalede interval. Nogle tilfælde var forbundet med maternel anamnese med døvhed og/eller mitokondriel mutation. Mitokondrielle mutationer er sjældne, og penetrans af denne observerede effekt er ikke kendt.

#### *Antibiotikaassocieret diarré, pseudomembranøs colitis*

Diarré og pseudomembranøs colitis er blevet observeret, når gentamicin kombineres med andre antibiotika. Disse diagnoser bør overvejes hos enhver patient, der udvikler diarré under eller lige efter behandlingen. Behandlingen med gentamicin bør afbrydes, hvis der forekommer alvorlig og/eller blodig diarré under behandlingen og passende behandling bør påbegyndes. Peristaltikhæmmende medikamenter må ikke gives (se pkt. 4.8)

#### *Graviditet og amning*

Gentamicin bør kun anvendes under graviditet og amning efter omhyggelig afvejning af fordele og risici (se pkt. 4.6.).

#### Gentamicin én gang dagligt til ældre patienter:

Der er kun begrænset erfaring med at give gentamicin én gang dagligt til ældre patienter. Det er muligt, at én daglig gentamicindosis ikke er velegnet og derfor er tæt monitorering påkrævet hos disse patienter.

#### *Monitorering*

For at undgå bivirkninger anbefales kontinuerlig monitorering (før, under og efter behandling) af nyrefunktionen (serumkreatinin, kreatininclearance), kontrol af vestibulær og cochleær funktion samt lever- og laboratorieparametre.

#### *Superinfektioner*

Behandling med gentamicin kan producere en overdreven vækst af lægemiddelresistente mikroorganismer. Hvis dette sker, skal der iværksættes en passende behandling.

#### *Krydsallergicitet/-resistens*

Krydsresistens og overfølsomhed overfor aminoglykosider kan forekomme.

#### *Nefrotoksicitet og ototoksicitet*

Med henblik på at nedsætte risikoen for nefrotoksicitet og ototoksicitet, skal følgende instruktioner tages i betragtning:

- Regelmæssig vurdering af høre-, vestibulær- og nyrefunktion er især nødvendigt hos patienter med yderligere risikofaktorer. Det er rapporteret at nedsat leverfunktion eller nedsat hørelse, bakteræmi og feber forøger risikoen for ototoksicitet. Det er observeret, at hypovolæmi eller hypotension og leversygdom er yderligere risikofaktor for nefrotoksicitet.
- Monitorering af nyrefunktion før, under og efter behandlingen.
- Dosering i nøje overensstemmelse med kreatininclearance (eller serum kreatinin-koncentrationen). Hos patienter med nedsat nyrefunktion, skal dosis justeres i overensstemmelse med nyrefunktionen (se pkt.4.2).
- Hos patienter med nedsat nyrefunktion, som samtidig får lokaladministreret gentamicin (inhalation, intratrakeal, instillation), skal den mængde gentamicin, der

- absorberes efter lokal administration også tages i betragtning ved dosisjustering af den systemiske behandling.
- Monitorering af serumkoncentrationen af gentamicin under behandlingen for at undgå at maksimalniveauer overstiger 10-12 µg/ml (toksicitetstærsklen for det cochleovestibulære system) ved almindelig dosering flere gange dagligt eller at det laveste niveau (lige før ny dosering) overstiger 2 µg/ml (se pkt. 4.2).
  - Hos patienter med allerede eksisterende skader i det indre øre (svækkelse af hørelsen eller balancefunktionen) eller hvor behandlingen er langvarig, er det nødvendigt med yderligere monitorering af balancefunktionen og hørelsen.
  - Langvarig behandling bør undgås. Hvis det er muligt bør behandlingstiden begrænses til 7-10 dage (se pkt. 4.2).
  - Undgå behandling med aminoglykosider umiddelbart efter tidligere behandling med aminoglykosider; hvis det er muligt skal der være et interval på 7-14 dage mellem behandlingerne.
  - Hvis det er muligt skal samtidig administration af andre potentielt ototoksiske og nefrotoksiske stoffer undgås. Hvis dette ikke kan undgås, er særlig omhyggelig monitorering af nyrefunktionen indiceret (se pkt. 4.5).
  - Tilstrækkelig hydrering og urinproduktion skal sikres.

#### *Hjælpestoffer*

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml:

Dette lægemiddel indeholder 283 mg natrium pr. flaske infusionsvæske, opløsning, svarende til 14,2 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml:

Dette lægemiddel indeholder 283 mg/425 mg natrium pr. 80 ml/120 ml flaske infusionsvæske, opløsning, svarende til 14,2 %/21,3 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### **Muskelaflappende midler og æter**

Den neuromuskulærblokerende virkning af aminoglykosider forstærkes af æter og muskelaflappende midler.

Hvis gentamicin administreres under eller straks efter operative indgreb, kan den neuromuskulære blokade forstærkes og forlænges, hvis der anvendes ikke-depolariserende muskelaflappende lægemidler. Disse interaktioner kan medføre neuromuskulær blokade og respiratorisk paralyse. På grund af den øgede risiko skal disse patienter monitoreres særlig omhyggeligt.

Injektion med calciumchlorid kan modvirke den neuromuskulære blokade, som er forårsaget af aminoglykosider.

### **Methoxyfluranæstesi**

Aminoglykosider kan forværre den nyreskadelige virkning af methoxyfluran. Ved samtidig indgivelse kan der forekomme meget alvorlige nefropatier. Narkoselægen skal gøres opmærksom på anvendelsen af aminoglykosider før det operative indgreb.

### **Potentielle nefrotoksiske - eller ototoksiske lægemidler**

På grund af den øgede risiko for bivirkninger er det nødvendigt med omhyggelig monitorering af patienter, der samtidig eller efterfølgende behandles med potentielle

nefrotoksiske eller ototoksiske lægemidler, såsom amphotericin B, colistin, ciclosporin, cisplatin, vancomycin, streptomycin, viomycin, andre aminoglykosider, visse cephalosporiner og loop-diuretika, såsom ethacrynsyre og furosemid. Vedrørende lægemidler, der indeholder cisplatin, skal det bemærkes at nefrotoksiciteten af gentamicin kan være forhøjet op til 3 – 4 uger efter disse stoffer er administreret.

#### **Andre antibiotika**

Der er blevet rapporteret en reduktion i gentamicins serumhalveringstid hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, som samtidig fik carbenicillin og gentamicin.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Graviditet

Data for anvendelse af gentamicin til gravide er utilstrækkelige. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Gentamicin overføres til placenta. På grund af den potentielle risiko for beskadigelse af fosterets indre øre og nyrer bør gentamicin ikke anvendes under graviditet, medmindre det drejer sig om en livstruende indikation og hvis der ikke er andre tilgængelige behandlingsmuligheder.

I tilfælde af gentamicin-eksponering under graviditeten anbefales det at monitorere den nyfødtes høre- og nyrefunktion.

#### Amning

Gentamicin udskilles i human modermælk og blev målt i små koncentrationer i serum hos ammende børn. Det skal besluttes om amningen skal afbrydes eller om behandlingen med gentamicin skal afbrydes/unlades. Der kan forekomme diarré og svampeinfektioner i slimhinderne hos det ammende barn, hvilket kan medføre, at amningen må afbrydes. Risikoen for overfølsomhed bør erindres.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. I tilfælde af administration til ambulante patienter, skal der udvises forsigtighed ved kørsel samt betjening af maskiner med henblik på mulige bivirkninger, såsom svimmelhed og vertigo.

### **4.8 Bivirkninger**

Under visse omstændigheder har gentamicin udvist ototoksiske og/eller nefrotoksiske virkninger. Nedsat nyrefunktion er almindeligt observeret hos patienter, der behandles med gentamicin og skaderne er sædvanligvis reversible efter seponering af lægemidlet. De fleste tilfælde af nefrotoksicitet er forbundet med meget høje doser eller langvarig behandling, allerede eksisterende renale abnormiteter eller forbundet med andre midler, der er kendt for at være nefrotoksiske.

De bivirkninger, der anses for, i det mindste at være mulige, i forbindelse med behandlingen er opgivet herunder efter kroppens systemorganklasse og absolut hyppighed.

Hyppighederne er defineret som

Meget almindelig ( $\geq 1/10$ );

Almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ );

Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ );



Sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ );Meget sjælden ( $< 1/10.000$ );

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Systemorgan-klasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme					Superinfektion (forårsaget af gentamicin-resistente bakterier), pseudomembranøs colitis
Blod og lymfesystem		Dyskrasi		Trombocytopeni, retikulocytopeni, leukopeni, eosinofili, granulocytopeni, anæmi	
Immunsystemet					Anafylaktiske reaktioner (inklusive anafylaktisk chok) og overfølsomhed
Metabolisme og ernæring			Hypokaliæmi, hypocalciæmi, hypomagnesiæmi, pseudo-Bartter syndrom hos patienter behandlet med høje doser i en lang periode (over 4 uger), appetitløshed, væggtab	Hypopofosfatæmi	
Psykiske forstyrrelser				Konfusion, hallucinationer, depression	
Nervesystemet			Polyneuropati, perifere paræstesier	Encephalopati, kramper, neuromuskulær blokade, svimmelhed, balanceforstyrrelser, hovedpine (se også pkt. 4.4)	
Øjne				Synsforstyrrelser	
Øre og labyrint				Vestibulær skade, høretab, Menières sygdom, tinnitus, vertigo (se også pkt. 4.4)	Irreversibelt høretab, døvhed
Vaskulære sygdomme				Hypotension, hypertension	
Mave-tarmkanalen			Opkastning, kvalme, øget spytdannelse, stomatitis		
Lever og galdeveje			Forhøjet aspartataminotransferase (ASAT), forhøjet alaninaminotransferase		

			(ALAT), forhøjet alkalisk phosphatase (ALP), reversibel stigning i serum bilirubin(alle reversible)		
<b>Hud og subkutane væv</b>		Allergisk hududslæt	Rødmen af huden	Erythema multiforme <sup>1</sup> , alopeci	Stevens-Johnson syndrom, Toksisk epidermal nekrolyse
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>			Muskelsmerter (myalgi)	Amyostasi	
<b>Nyrer og urinveje</b>	Nedsat nyrefunktion <sup>5</sup>		Forhøjet urinkvælstof i blodet (reversibel)	Akut nyresvigt, hyperphosphaturi, aminoaciduri, Fanconi-lignende tilstand hos patienter, der får høje doser i længere tid, se også pkt. 4.4.	
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>			Forhøjet legemstemperatur	Smerte på injektionsstedet	

<sup>1</sup>)Kan forekomme som overfølsomhedsreaktioner

#### Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

#### 4.9 Overdosering

Gentamicin har et smalt terapeutisk vindue. I tilfælde af akkumulering (f.eks. som resultat af nedsat nyrefunktion), kan der forekomme nyreskader og beskadigelse af vestibulocochlearnerven.

#### **Behandling i tilfælde af overdosering**

Stop behandlingen. Der findes ingen specifik antidot. Gentamicin kan fjernes fra blodet ved hæmodialyse (elimination er langsommere og med afbrydelser ved peritonealdialyse).

#### **Behandling af neuromuskulær blokade**

I tilfælde af neuromuskulær blokade (sædvanligvis forårsaget af interaktioner, se pkt. 4.5) anbefales det at give calciumchlorid samt kunstigt åndedræt, hvis det er påkrævet.

#### 4.10 Udlevering

B

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre aminoglykosider, ATC-kode: J 01 GB 03

Gentamicin er et aminoglykosidantibiotikum, der er udvundet af *Micromonospora purpurea*. Det består af en blanding af de strukturelt meget ens homologe gentamiciner C1, C1a og C2. Det homologe gentamicin C2 er klassificeret, som komponenten med den højeste toksicitet. Den antibakterielle aktivitet af gentamicinsulfat bestemmes både på grundlag af enheder og efter masse (vægt). Følgende sammenhæng er gældende: 1 mg er ækvivalent med 628 I.E. eller 1 I.E. er ækvivalent med 0,00159 mg gentamicinsulfat.

For den internationale standardsubstans angiver WHO en specifik aktivitet på 614 I.E./mg gentamicinsulfat.

#### Virkningsmekanisme:

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

#### PK/PD-forhold

Aminoglykosiderne udviser en koncentrationsafhængig anti-bakteriel virkning.

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

#### Resistensmekanisme

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

#### Breakpoints

Ifølge EUCAST gælder følgende grænseværdier for gentamicin:

Patogen	Følsomme	Resistente
Enterobacteriaceae	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Ikke-artsrelaterede breakpoints*	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

Udbredelsen af erhvervet resistens kan variere geografisk og tidsmæssigt for de udvalgte arter og lokale oplysninger om resistens er ønskelig, især ved behandling af alvorlige

infektioner. Om nødvendigt bør der søges ekspertbistand, når den lokale resistensudbredelse er af sådan en beskaffenhed, at der kan stilles spørgsmål til lægemidlets virkning overfor i det mindste visse infektionstyper. Specielt under sådanne omstændigheder, skal der indsamles prøver til identifikation af den pågældende mikroorganisme samt for at måle dens følsomhed overfor gentamicin.

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

<b>Arter for hvilke opnået resistens kan være et problem</b>
<b>Aerobe Gram-positive mikroorganismer</b>
<i>Staphylococcus aureus (MRSA)</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<b>Aerobe Gram-negative mikroorganismer</b>
<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

<b>Naturligt resistente organismer</b>
<b>Aerobe Gram-positive mikroorganismer</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Streptococcus spp.</i>

<b>Aerobe Gram-negative mikroorganismer</b>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>Anaerobe Gram-negative mikroorganismer</b>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Clostridium difficile</i>
<b>Andre</b>
<b>Atypiske patogener</b>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

Forkortelser:

MSSA = Methicillin-følsomme *Staphylococcus aureus*.

MRSA = Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*.

Infektioner forårsaget af streptokokker eller enterokokker:

Aminoglykosider er velegnede lægemidler til at kombinere med andre antibiotika mod Gram-positive kokker. Til visse indikationer (sepsis, endokarditis) er der beskrevet en synergieffekt med beta-lactamer. Denne synergieffekt udebliver, når tilstedeværende streptokokker eller enterokokker har en høj grad af erhvervet resistens overfor gentamicin.

Andre bemærkninger:

Synergieffekt er beskrevet med acylaminopenicilliner (f.eks. piperacillin) overfor *Pseudomonas aureginosa* og med cefalosporiner overfor *Klebsiella pneumoniae*.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Som alle aminoglykosidantibiotika absorberes gentamicin næsten ikke af raske tarmslimhinder efter peroral administration. Derfor anvendes parenteral administration.

Der findes højere maksimalværdier og laveste værdier, når den totale daglige dosis gives som én daglig infusion. Når gentamicin administreredes som korte intravenøse infusioner på 30 minutter med 4 mg/kg legemsvægt pr. dag, tre gange dagligt, blev gentamicin-koncentrationerne målt hos voksne patienter 4,7 µg/ml og 1,0 µg/ml for henholdsvis maksimalt niveau og laveste niveau. Med den samme daglige dosis administreret én gang dagligt blev koncentrationer på 9,5 µg/ml og 0,4 µg/ml målt for henholdsvis maksimalt niveau og laveste niveau.

Terapeutiske serumkoncentrationer ligger sædvanligvis imellem 2 og 8 µg/ml. Terapeutisk maksimale serumkoncentrationer ligger i området 5-10 µg/ml ved flere daglige doseringer og 20-30 µg/ml for én daglig dosering. De maksimale serumkoncentrationer på 10-12 µg/ml må ikke overskrides ved almindelig administration med flere daglige doseringer. Før der administreres en ny dosis, skal serumkoncentrationen ved almindelig administration med flere daglige doser være faldet til under 2 µg/ml.

**Fordeling**

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

Distributionen af gentamicin i de forskellige organer medfører forskellige vævskoncentrationer. De højeste koncentrationer findes i nyrevævet. Lavere koncentrationer findes i leveren og galdeblæren, lungerne og milten.

Gentamicin overføres til placenta og fosterkoncentrationerne kan være 30 % af moderens plasmakoncentrationer. Gentamicin udskilles i mindre mængder i modermælk (1/3 af koncentrationen findes her, ligesom det er tilfældet med moderens plasma).

Efter gentagne injektioner med gentamicin måles ca. 50 % af de koncentrationer, der opnås i plasma i synovial-, pleural-, perikardial- og peritonealvæsken. Gentamicins indtrængen i cerebrospinalvæsken er ringe i ikke-betændte meninges. I betændte meninges når koncentrationerne op på 30 % af de koncentrationer, der måles i plasma.

Plasmaproteinbinding: mindre end 10 %.

**Biotransformation**

Gentamicin metaboliseres ikke i organismen, men udskilles uændret i mikrobiologisk aktiv form.

**Elimination**

Gentamicin elimineres uændret i mikrobiologisk aktiv form, hovedsageligt i urinen ved glomerulær filtration. Den dominerende eliminationshalveringstid hos patienter med normal nyrefunktion er omkring 2-3 timer. Ældre patienter eliminerer gentamicin langsommere end yngre voksne.

Børn har kortere halveringstid og højere clearance-hastighed sammenlignet med voksne patienter.

Hos op til 3 uger gamle spædbørn er serumhalveringstiden forlænget med ca. 1/3 og eliminationshastigheden er reduceret pga. den endnu ikke færdigudviklede nyrefunktion.

Eliminationshalveringstiden er gennemsnitlig ca. 8 timer hos nyfødte ved en gestationsalder på 26 til 34 uger sammenlignet med ca. 6,7 timer hos nyfødte ved en gestationsalder på 35 til 37 uger. På tilsvarende måde stiger clearance-værdier fra ca. 0,05 l/t hos nyfødte ved en gestationsalder på 27 uger til 0,2 l/t hos nyfødte ved en gestationsalder på 40 uger.

Der forekommer en akkumulering af gentamicin i de turbulære celler i nyrebarken. En terminal halveringstid på 100-150 timer er resultatet af udskillelsen af gentamicin fra disse dybe kompartments.

Eliminationen er uafhængigt af dosis. Mere end 90 % af stoffet er elimineret via nyrerne. Kun omkring 2 % af den indgivne dosis udskilles udenom nyrerne ved normal nyrefunktion. Den totale clearance er ca.  $0,73 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ . Hos patienter med nedsat nyrefunktion forlænges eliminationshalveringstiden afhængigt af graden af nyresvækkelsen. En fortsættelse af standardbehandlingsprogrammet resulterer i ophobning af lægemidlet.

Gentamicin er dialyserbart.

Under ekstrakorporel hæmodialyse fjernes 50 % - 80 % af gentamicinen fra serum, alt afhængig af dialysetiden. Peritonealdialyse er også muligt; her er eliminationshalveringstiden imellem 12,5 og 28,5 timer og 25 % af dosis er fjernet indenfor 48 til 72 timer (se pkt. 4.2)

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

#### Kronisk toksicitet

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

#### Mutagen og karcinogen risiko

Gentamicin var ikke mutagen i *in-vitro*- og *in-vivo* studier. Der er ingen længerevarende dyreforsøg vedrørende den karcinogene risiko ved gentamicin.

#### Reproduktionstoksicitet

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

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

Gentamicin "B. Braun" 1 mg/ml infusionsvæske, opløsning:

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

Gentamicin "B. Braun" 3 mg/ml infusionsvæske, opløsning:

Dinatriummedetat

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

### 6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler. På intet tidspunkt må aminoglykosider blandes i en infusionsopløsning med beta-lactamantibiotika (f.eks. penicilliner, cephalosporiner), erythromycin eller lipiphysan (en særlig olie-i-vand emulsion til parenteral ernæring), da dette kan medføre en fysisk-kemisk inaktivering. Dette gælder også for blandinger af gentamicin og diazepam, furosemid, flecainidacetat eller heparinnatrium.

Følgende aktive substanser eller opløsninger til rekonstitution/opløsning må ikke administreres samtidig:

Gentamicin er inkompatibelt med amphotericin B, cefalotinnatrium, nitrofurantoinnatrium, sulfadiazinnatrium og tetracycliner.

Tilsætning af gentamicin til opløsninger indeholdende bikarbonat, kan medføre frigivelse af carbondioxid.

### 6.3 Opbevaringstid

*Uåbnet*

3 år.

*Efter anbrud*

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet bruges med det samme. Hvis produktet ikke bruges med det samme er opbevaringstid og -betingelser før brug på brugerens eget ansvar og må normalt ikke overstige 24 timer ved 2 til 8°C.

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Flasker af lav densitet polyethylen indeholdende 80 ml (1 mg/ml og 3 mg/ml) og 120 ml (3mg/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 er nødvendigvis markedsført.

### 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Gentamicin B. Braun er en klar-til-brug formulering og den må ikke fortyndes før administration.

Opløsningen skal administreres med sterilt udstyr under anvendelse af aseptisk teknik. Dette udstyr skal præpareres med opløsning, for at undgå at der trænger luft ind i systemet.

Kun til engangsbrug. Delvist anvendte beholdere må ikke tilsluttes igen.

Ikke anvendt opløsning skal bortskaffes.

Opløsningen skal inspiceres visuelt for partikeldele og misfarvning før administration.

Opløsningen må kun anvendes, hvis opløsningen er klar og fri for partikler.

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



**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

*Post adresse:*

B. Braun Melsungen AG  
34209 Melsungen  
Tyskland

**Repræsentant:**

B. Braun Medical A/S  
Dirch Passers Allé 27, 3. sal  
2000 Frederiksberg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

1 mg/ml: 40199  
3 mg/ml: 40200

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

15. september 2008

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

9. maj 2023