

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Heraeus PMMA Kette G 10, Kette zur Implantation, 45 mg
Heraeus PMMA Kette G 30, Kette zur Implantation, 135 mg
Heraeus PMMA Kette G 60, Kette zur Implantation, 270 mg

Heraeus PMMA Kette mini G 10, Kette zur Implantation, 17 mg
Heraeus PMMA Kette mini G 20, Kette zur Implantation, 34 mg

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**Heraeus PMMA Kette G:**

1 Kugel (Ø 7 mm) enthält 7,5 mg Gentamicinsulfat (entsprechend 4,5 mg Gentamicin).

Heraeus PMMA Kette G 10

1 Kette mit 10 Kugeln enthält 75 mg Gentamicinsulfat (entsprechend 45 mg Gentamicin).

Heraeus PMMA Kette G 30

1 Kette mit 30 Kugeln enthält 225 mg Gentamicinsulfat (entsprechend 135 mg Gentamicin).

Heraeus PMMA Kette G 60

1 Kette mit 60 Kugeln enthält 450 mg Gentamicinsulfat (entsprechend 270 mg Gentamicin).

Heraeus PMMA Kette mini G:

1 ovaler Körper (ca. 3 × 5 mm) enthält 2,8 mg Gentamicinsulfat (entsprechend 1,7 mg Gentamicin).

Heraeus PMMA Kette mini G 10

1 Kette mit 10 ovalen Körpern enthält 28 mg Gentamicinsulfat (entsprechend 17 mg Gentamicin).

Heraeus PMMA Kette mini G 20

1 Kette mit 20 ovalen Körpern enthält 56 mg Gentamicinsulfat (entsprechend 34 mg Gentamicin).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Kette zur Implantation.

Heraeus PMMA Kette G:**Heraeus PMMA Kette G 10**

1 Kette besteht aus 10 weißen bis gelblichen Kugeln von 7 mm Durchmesser, aufgereiht auf einem ca. 9 cm langen, polyfilen rostfreien Draht.

Heraeus PMMA Kette G 30

1 Kette besteht aus 30 weißen bis gelblichen Kugeln von 7 mm Durchmesser, aufgereiht auf einem ca. 29 cm langen, polyfilen rostfreien Draht.

Heraeus PMMA Kette G 60

1 Kette besteht aus 60 weißen bis gelblichen Kugeln von 7 mm Durchmesser, aufgereiht auf einem ca. 56 cm langen, polyfilen rostfreien Draht.

Heraeus PMMA Kette mini G:**Heraeus PMMA Kette mini G 10**

1 Kette besteht aus 10 weißen bis gelblichen ovalen Körpern, die auf einem ca. 8 cm langen, polyfilen rostfreien Draht aufgereiht sind.

Heraeus PMMA Kette mini G 20

1 Kette besteht aus 20 weißen bis gelblichen ovalen Körpern, die auf einem ca. 16 cm langen, polyfilen rostfreien Draht aufgereiht sind.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Zum temporären Einbringen in mit Gentamicin-empfindlichen Erregern infizierte Knochen und Weichteile im Rahmen der üblichen Operationsverfahren:

Knocheninfektionen

z. B.: Posttraumatische Osteomyelitis, infizierte Osteosynthese, infizierte Pseudarthrose, infizierte Endoprothese, chronische hämatogene Osteomyelitis.

Weichteilinfektionen

z. B.: Postoperative Wundinfektion und primäre Weichteilinfektionen (Infektionen nach orthopädischen Operationen, Gelenksinfektion nach korrigierender Knochenoperation, Gelenkempyem, infizierter Amputationsstumpf, arteriosklerotische und diabetische Gangrän, Weichteilabszess, Steißbeinfistel, subphrenischer Abszess, Pleuraempyem, septische Bursa, infizierte Sakralhöhle nach Rektumamputation, Infektion nach urologischer Operation, Dekubitalgeschwür, Gefäßchirurgie), sowie Weichteilinfektionen mit gleichzeitiger Osteomyelitis.

Präventive Anwendung bei Knochen- und Weichteilinfektionen:

z. B.: Perforierte und phlegmonöse Appendizitis, Rektumamputation, drittgradig offene Fraktur, Replantation.

Heraeus PMMA Kette mini G wird dort eingesetzt, wo Heraeus PMMA Kette G für die anatomischen Verhältnisse zu groß ist, z. B. in der Hand-, Kinder- und Kieferchirurgie.

Die offiziellen Richtlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu berücksichtigen. Insbesondere ersetzt Heraeus PMMA Kette G/mini G nicht eine häufig zusätzlich erforderliche systemische Antibiotikatherapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung mit Einzel- und Tagesangaben****Heraeus PMMA Kette G:**

Der nach sorgfältiger operativer Revision des infizierten Knochen- bzw. Weichteilgewebes resultierende Defekt ist vollständig mit Heraeus PMMA Kette G auszufüllen. Dazu sind im Allgemeinen Ketten mit 10–90 Kugeln erforderlich.

Heraeus PMMA Kette mini G:

Der nach sorgfältiger operativer Revision des infizierten Knochen- bzw. Weichteilgewebes resultierende Defekt ist vollständig mit Heraeus PMMA Kette mini G auszufüllen. Erforderlichenfalls können 2 oder mehr Ketten angewendet werden.

Heraeus PMMA Kette mini G wird dort eingesetzt, wo Heraeus PMMA Kette G für die anatomischen Verhältnisse zu groß ist, z. B. in der Hand-, Kinder- und Kieferchirurgie.

Art der Anwendung

Heraeus PMMA Kette G und Heraeus PMMA Kette mini G sind ausschließlich für die temporäre intraläsionale Anwendung vorgesehen. Sie können folgendermaßen für die kurz- oder langfristige Applikation verwendet werden:

- **Knocheninfektionen – Kurzfristige Applikation:**

Heraeus PMMA Kette G/mini G sollte intraoperativ unter Berücksichtigung der für die spätere Entfernung erforderlichen Zugrichtung eingelegt werden; die letzte Kugel/der letzte ovale Körper überragt das Hautniveau, so dass die Kette durch vorsichtiges, beständiges Ziehen entfernt werden kann.

Die Entfernung von **Heraeus PMMA Kette G** erfolgt im Allgemeinen nach 7 bis 10 Tagen, keinesfalls später als 2 Wochen nach der Operation. Eine schrittweise Entfernung von Heraeus PMMA Kette G über einige Tage ist ebenfalls möglich; d. h. Verkürzung der liegenden Kette ab dem 3. postoperativen Tag um jeweils 1–2 Kugeln.

Die Entfernung von **Heraeus PMMA Kette mini G** erfolgt im Allgemeinen nach 5 bis 7 Tagen. Eine schrittweise Entfernung von Heraeus PMMA Kette mini G über einige Tage ist ebenfalls möglich; d. h. Verkürzung der liegenden Kette ab dem 2. postoperativen Tag um jeweils 1–2 ovale Körper.

Je weniger Heraeus PMMA Kette G/mini G durch das sich postoperativ ausbildende Bindegewebe fixiert ist, desto leichter und schmerzärmer ist dessen Entfernung. Ist die Bindegewebsfixierung von Heraeus PMMA Kette G/mini G jedoch bereits fortgeschritten, oder werden bei dessen Extraktion die bestehenden Gewebsbedingungen nicht berücksichtigt, können sich ausnahmsweise ein(e) oder mehrere Kugeln/ovale(r) Körper vom Draht lösen; im Extremfall kann hierbei der Draht von Heraeus PMMA Kette G/mini G reißen. Dann sollte grundsätzlich der Versuch gemacht werden, die im Körper verbliebenen einzelnen Kugeln/ovalen Körper mit dem Drahtrest zu entfernen. Sollten dazu jedoch ausgedehnte chirurgische Maßnahmen erforderlich werden, so können diese einzelnen Kugeln/ovalen Körper unter Berücksichtigung des Prinzips der Verhältnismäßigkeit ausnahmsweise auch belassen werden.

- **Knocheninfektionen – Längerfristige Applikation:**

Bei der operativen Implantation wird Heraeus PMMA Kette G/mini G vollständig unter das Hautniveau versenkt und nach ca. 1 bis 3 Monaten operativ komplett entfernt. Bei sanierten lokalen Verhältnissen wird ggf. eine Eigenspongiosaplastik angeschlossen.

- **Weichteilinfektionen – Kurzfristige Applikation:**

Die Applikation von Heraeus PMMA Kette G/mini G geschieht wie unter „Knocheninfektionen, kurzfristige Applikation“ angegeben; die Entfernung erfolgt bei dieser Indikation zweckmäßigerweise:

- zwischen dem 7. und spätestens 10. Tag nach der Operation im Falle von **Heraeus PMMA Kette G**. Eine schrittweise Entfernung von Heraeus PMMA Kette G

über einige Tage ist ebenfalls möglich; d.h. Verkürzung der liegenden Kette ab dem 3. postoperativen Tag um jeweils 1–2 Kugeln.

- zwischen dem 5. und spätestens 7. Tag nach der Operation im Falle von **Heraeus PMMA Kette mini G**. Eine schrittweise Entfernung von Heraeus PMMA Kette mini G über einige Tage ist ebenfalls möglich; d.h. Verkürzung der liegenden Kette ab dem 2. postoperativen Tag um jeweils 1–2 ovale Körper.

Es sollte stets ein Wundverschluss mit Überlaufdrainage ohne Sog angestrebt werden, wodurch ein übermäßiger Sekretabfluss und damit ein Abfall der für die antibakterielle Wirkung erforderlichen Gentamicin-Konzentrationen am Ort des Infektionsgeschehens verhindert wird.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Gentamicin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Trägematerials oder des Drahtes.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lokale Überempfindlichkeitsreaktionen sind im Einzelfall nicht auszuschließen. Je nach Schwere der Reaktion muss die Behandlung mit Heraeus PMMA Kette G/mini G abgebrochen werden.

Der Einsatz von Heraeus PMMA Kette G/mini G führt nur zu niedrigen Konzentrationen von Gentamicin im Serum und Urin (s. Abschnitt 5.2). Bei normaler Nierenfunktion ist das Risiko Gentamicin-spezifischer Nebenwirkungen daher als eher gering einzuschätzen. Bei Nierenfunktionsstörungen, die ein Nierenersatzverfahren (z.B. Hämodialyse) erforderlich machen, wird Gentamicin durch dieses Ersatzverfahren aus dem Serum entfernt.

Die folgenden Warnhinweise sind insbesondere bei Patienten mit bestehender Nierenschädigung oder bei gleichzeitiger Gabe anderer potentiell nierenschädigender Arzneimittel von Bedeutung:

Bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz oder mit bestehender Innenohrschwerhörigkeit sollte Heraeus PMMA Kette G/mini G nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Analyse eingesetzt werden.

Da Gentamicin neuromuskulär blockierende Eigenschaften besitzt, sollte Heraeus PMMA Kette G/mini G bei Patienten mit bestehenden neuromuskulären Erkrankungen (z.B. Myasthenia gravis, Parkinsonsche Erkrankung) nur mit Vorsicht angewendet werden. Dies gilt auch für Patienten die gleichzeitig Muskelrelaxantien erhalten. Calciumchlorid Injektionen können der aminoglykosidbedingten neuromuskulären Blockade entgegenwirken.

Heraeus PMMA Kette G/mini G darf nicht zusammen mit einer Spül-Saug-Drainage angewendet werden, da dies infolge des Gentamicin-Verlustes und der hygienischen Probleme zu einer Entwicklung von Gentamicin-resistenten Erregerstämmen führen kann (s. Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gentamicin/Muskelrelaxantien und Äther
Die neuromuskuläre Blockade durch Aminoglykoside wird durch Muskelrelaxantien und Äther verstärkt. Da Heraeus PMMA Kette G/mini G häufig bei muskelrelaxierten Patienten eingesetzt wird, sind solche Wechselwirkungen trotz der geringen Serumkonzentrationen von Gentamicin nicht auszuschließen (s. Abschnitt 4.4).

Gentamicin/Methoxyfluran Anaesthesie
Aminoglykoside können den nierenschädigenden Effekt von Methoxyfluran verstärken. Bei gleichzeitiger Anwendung sind sehr schwere Nierenschädigungen möglich. Der Anästhesist sollte über die Verwendung von Heraeus PMMA Kette G/mini G vor Beginn der Operation verständigt werden.

Gentamicin/Potentiell nephrotoxische oder ototoxische Arzneimittel

Auf Grund des erhöhten Risikos unerwünschter Wirkungen ist bei gleichzeitiger Anwendung anderer nephrotoxischer oder ototoxischer Arzneimittel (z.B. Amphotericin B, Colistin, Cyclosporin, Cisplatin, Vancomycin und Schleifendiuretika wie Ethacrynsäure oder Furosemid) besondere Vorsicht geboten. Im Falle von Cisplatin kann die nephrotoxische Wirkung von Gentamicin bis zu 3 bis 4 Wochen nach der Gabe von Cisplatin erhöht sein.

Gentamicin/Andere Antibiotika

Eine Kombinationstherapie mit geeigneten Antibiotika (z.B. mit beta-Laktam-Antibiotika) kann synergistisch wirken (s. Abschnitt 5.1).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Gentamicin während der Schwangerschaft vor. Tierstudien haben eine reproduktionstoxische Wirkung von Gentamicin gezeigt (siehe 5.3). Gentamicin durchdringt die Plazentaschranke und erreicht im fetalen Gewebe und in der Amnionflüssigkeit messbare Konzentrationen. Es besteht die potentielle Gefahr, dass Gentamicin zu Schäden des Innenohrs und der Niere beim Feten führt. Deshalb sollte Gentamicin während der Schwangerschaft grundsätzlich nur bei vitalen Indikationen angewendet werden und wenn keine sicheren Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Stillzeit:

Gentamicin geht in geringen Mengen in der Muttermilch über – ist eine Anwendung von Heraeus PMMA Kette G/mini G in der Stillzeit erforderlich, sollte abgestillt werden. Beim gestillten Säugling können Durchfälle und eine Sprossbesiedlung der Schleimhäute auftreten. An die Möglichkeit einer Sensibilisierung sollte gedacht werden.

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

Es liegen bisher keine Hinweise vor, dass durch die Implantation von Heraeus PMMA

Kette G/mini G die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen beeinträchtigt ist. Gleiches gilt auch für das Arbeiten ohne sicheren Halt.

Alle anderen Einschränkungen im Rahmen des operativen Eingriffes bleiben davon unberührt.

4.8 Nebenwirkungen

Toxische Gentamicin-Nebenwirkungen sind bei normaler Nierenfunktion nicht zu erwarten, da nach Anwendung von Heraeus PMMA Kette G/mini G nur sehr niedrige Gentamicin-Konzentrationen im Serum nachweisbar sind (s. Abschnitt 5.2). Unverträglichkeiten gegenüber den Bestandteilen von Heraeus PMMA Kette G/mini G können nicht ausgeschlossen werden.

Insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion und bei gleichzeitiger Gabe anderer potentiell nierenschädigender Arzneimittel sind die unten aufgeführten möglichen Nebenwirkungen zu beachten:

Die folgenden Häufigkeitsangaben beziehen sich auf die systemische Gabe von Gentamicin. Bei Verwendung von Heraeus PMMA Kette G/mini G ist von einem z.T. deutlich selteneren Auftreten auszugehen.

Sehr häufig (> 1/10);
Häufig: (> 1/100 bis < 1/10);
Gelegentlich: (> 1/1000 bis < 1/100);
Selten: (> 1/10000 bis < 1/1000);
Sehr selten: (> 1/10000) einschließlich unbekannter Häufigkeit.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

Die zu applizierende Menge an Heraeus PMMA Kette G/mini G richtet sich nach der Größe des Knochen- bzw. Weichteildefektes. Da bei der Anwendung von Heraeus PMMA Kette G/mini G nur sehr niedrige Gentamicinkonzentrationen im Serum auftreten, sind potentielle oto- und nephrotoxische Nebenwirkungen des Gentamicins kaum zu erwarten (s. Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aminoglykosid-Antibiotika, andere Aminoglykoside, ATC Code: J01GB03

Heraeus PMMA Kette G/mini G wird zur lokalen Antibiotikatherapie verwendet. Es

Tabelle 1

Blut und lymphatisches System	
– Gelegentlich:	Dyscrasie
– Sehr selten:	Thrombozytopenie, Retikulozytopenie, Leukopenie, Eosinophilie, Anämie, Granulozytopenie
Immunsystem	
– Sehr selten:	Hypersensitivitäts-Reaktionen ⁽¹⁾
Psychiatrische Erkrankungen	
– Sehr selten:	Konfusion, Halluzinationen, Depressionen
Nervensystem	
– Selten:	Polyneuropathien, periphere Parästhesien
– Sehr selten:	Enzephalopathie, Krampfanfälle
Gehör und Gleichgewichtssinn	
– Selten:	Gehörverlust, Beeinträchtigung des Gleichgewichtssinns ⁽²⁾
Gastrointestinale Erkrankungen	
– Selten:	Erbrechen, Übelkeit, erhöhter Speichelfluss, Stomatitis, pseudomembranöse Colitis ⁽³⁾
Haut und Unterhautgewebe	
– Gelegentlich:	Allergische Exantheme
– Selten:	Hautrötungen
Muskulatur und Bindegewebe	
– Selten:	Muskelschmerzen (Myalgien)
Nieren und Harnwege	
– Häufig:	Nierenfunktionsstörungen ⁽⁴⁾
– Sehr selten:	Akutes Nierenversagen ⁽⁴⁾
Generelle Nebenwirkungen	
– Selten:	Erhöhte Körpertemperatur
Laboruntersuchungen	
– Selten:	SGOT, SGPT, Alkalische Phosphatase, Blutharnstoff und -stickstoff erhöht (alle reversibel), Gewichtsverlust

⁽¹⁾ Hypersensitivitäts-Reaktionen unterschiedlicher Ausprägung sind möglich. Diese können von Juckreiz und Hautrötung bis hin zu Arzneimittelfieber und schweren akuten Hypersensitivitäts-Reaktionen (Anaphylaxie) reichen.

⁽²⁾ Bei sachgerechter Anwendung von Heraeus PMMA Kette G/mini G sind Störungen des Gehörs und des Gleichgewichtssinns sehr unwahrscheinlich, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung anderer potentiell ototoxischer Arzneimittel aber nicht auszuschließen.

⁽³⁾ In diesen Fällen sind üblicherweise auch weitere Antibiotika involviert.

⁽⁴⁾ Beeinträchtigungen der Nierenfunktion wie eine herabgesetzte glomeruläre Filtrationsrate werden in ca. 10 % der Patienten, die systemisch mit Gentamicin behandelt werden, beobachtet. Da die wichtigsten Risikofaktoren eine hohe Gesamtdosis, eine Langzeittherapie sowie hohe Talspiegel sind, sind solche Nebenwirkungen bei der sachgerechten Anwendung von Heraeus PMMA Kette G/mini G deutlich seltener zu erwarten. Insbesondere bei gleichzeitiger Gabe anderer potentiell nierenschädigender Arzneimittel und bei vorgeschädigten Nieren sind solche unerwünschten Wirkungen aber nicht auszuschließen. Klinische Zeichen einer Nierenschädigung sind Proteinurie, Zylindriurie, Hämaturie, Oligurie, erhöhte Kreatinin- und Harnstoffwerte im Serum.

bietet den Vorteil einer hohen Gentamicin-Konzentration am Ort der Infektion oder bakteriellen Kontamination.

Das aus Heraeus PMMA Kette G/mini G freigesetzte Gentamicin wirkt bakterizid auf proliferierende und ruhende Keime.

Gentamicin ist ein aus *Micromonospora purpurea* gewonnenes Aminoglykosid-Antibiotikum. Es stellt ein Gemisch aus den strukturell sehr ähnlichen Homologen Gentamicin C₁, C_{1a} und C₂ dar. Das Gentamicin-Homologe C₂ gilt als die Komponente mit der größten Toxizität. Die antibakterielle Aktivität des Gentamicinsulfats wird sowohl auf der Basis von Einheiten, als auch auf Masse (Gewichts-) Basis festgelegt. Dabei gelten folgende Beziehungen:

1 mg entspricht 628 I.E. oder
1 I.E. entspricht 0,00159 mg Gentamicinsulfat.

Das Europäische Arzneibuch fordert eine Mindestaktivität von 590 I.E./mg wasserfreie Substanz.

Die WHO gibt für ihre internationale Standardsubstanz eine spezifische Aktivität von 641 I.E./mg Gentamicinsulfat an.

Wirkmechanismus

Gentamicin besitzt eine bakterizide Wirksamkeit sowohl im Proliferations- als auch im Ruhestadium der Bakterien. Es geht mit den Proteinen der 30-S-Untereinheiten der Bakterienribosomen eine Verbindung ein, wodurch ein 'Misreading' der m-RNS-Information bewirkt wird.

PK/PD-Beziehung

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus maximaler Serumkonzentration (C_{max}: bei lokaler Applikation: maximale lokale Konzentration) und minimaler Hemmkonzentration (MHK) des Erregers ab. Gentamicin und andere Aminogly-

koside zeigen einen deutlichen post-antibiotischen Effekt sowohl *in-vitro* als auch *in-vivo* in den meisten experimentellen Infektionsmodellen. Vorausgesetzt, dass ausreichend hohe Dosen appliziert werden, wirken diese Antibiotika gegen Infektionen mit verschiedenen empfindlichen Erregern auch in dem Dosierungsintervall, in dem die Gewebekonzentrationen unterhalb der MHK liegen.

Resistenzmechanismus

Die häufigsten Resistenzmechanismen sind eine Verminderung der Zellpermeation, reduzierte Affinität für das bakterielle Ribosom oder Inaktivierung der aktiven Substanz durch mikrobielle Enzyme. Seit Einführung des Gentamicins findet sich global nur eine geringe Resistenzzunahme.

Grenzwerte (breakpoints)

Nach EUCAST sind für Gentamicin die folgenden Grenzwerte gültig:

Enterobacteriaceae

und nicht speziesspezifisch ≤ 2/> 4

Pseudomonas ≤ 4/> 4

Acinetobacter ≤ 4/> 4

Staphylococcus ≤ 1/> 1

Nach DIN 58940-4 sind für Gentamicin die folgenden Grenzwerte gültig:

empfindlich: ≤ 1 µg/ml

resistent: > 4 µg/ml

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Gentamicin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Gentamicin anzustreben.

Üblicherweise empfindliche Spezies
Gram-positive Aerobier
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)
Gram-negative Aerobier
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Salmonella enterica</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Gram-positive Aerobier
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Gram-negative Aerobier
<i>Acinetobacter spp.</i>

<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Klebsiella spp.</i> (ESBL-Stamm)
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Von Natur aus resistente Spezies**Gram-positive Aerobier***Enterococcus faecalis**Enterococcus faecium**Staphylococcus haemolyticus**Staphylococcus epidermidis* (MRSE)*Streptococcus spp.***Gram-negative Aerobier***Burkholderia cepacia**Stenotrophomonas maltophilia*

Abkürzungen:

ESBL = Extended Spectrum Beta-Lactamases,

MSSA = Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus,

MRSA = Methicillin-resistant Staphylococcus aureus

MRSE = Methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis

Weitere Hinweise:

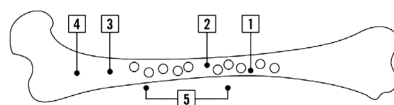
Gegen grampositive Kokken stellen Aminoglykoside für andere Antibiotika geeignete Kombinationspartner dar.

Synergistische Wirkungen sind mit Acylamino-Penicillinen (z. B. Piperacillin) auf *Pseudomonas aeruginosa*, mit Ampicillin auf Enterokokken, mit Penicillin auf Enterokokken und Streptokokken und mit Cephalosporinen auf *Klebsiella pneumoniae* beschrieben worden.**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften****Heraeus PMMA Kette G:**

Im Tierversuch an Beagle-Hunden konnte in der Umgebung der Heraeus PMMA Kette G-Kugeln im Knochengewebe bis zu einer Entfernung von 1–1,5 cm eine hohe Gentamicin-Konzentration festgestellt werden (vgl. Abb. 1 und zugehörige Tabelle 2). Nach 6 Monaten war bei 12 untersuchten Hunden immer noch eine Gentamicin-Konzentration von durchschnittlich 9,3 µg/g (1,5–35,0 µg/g) im Bindegewebe und 4,5 µg/g (0,4–16,3 µg/g) im Knochen nachweisbar.

Abbildung 1

Gentamicin-Konzentration im Gewebe von Hunden
(µg/g Gewebe, Feuchtgewicht)



1 bis 5 – Entnahmestellen der Gewebeprobe

Wie Tabelle 3 zeigt, wurden beim Menschen auch nach 30–70 Tagen im Gewebe noch bakterizide Antibiotikumkonzentrationen gemessen. Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass Heraeus PMMA

Tabelle 2 zur Abbildung 1

Gentamicin-Konzentration im Gewebe von Hunden (µg/g Gewebe, Feuchtgewicht)

Implantierte Kugeln		Gewebe					
Verweil- dauer in Tagen	Anzahl	Hämatom	Binde- gewebe	Spongiosa			Kortikalis
		1	1	2	3	4	5
3	17	148		17,8		3,6	6,8
3	15	112		15,2		3,6	13,0
7	13	200		24,0	14,5	4,0	20,1
7	16	212		16,4		6,6	14,1
14	18	124		8,2	5,9	0,6	1,8
14	17	104		5,2	2,1	0,8	3,8
28	14		9,1	2,9		0,4	1,6
28	14		7,5	4,9		0,2	0,4
42	19		16,1	8,4	0,3	0,2	0,0
42	19		7,7	4,9	0,9	0,5	0,0
63	7		4,4	0,4	0,2	0,2	0,0
63	14		4,4	0,9	0,0	0,0	0,0
116	28		5,6	5,1	1,0	0,7	0,0
116	39		5,4	2,6	0,2	0,2	0,0
116	30		2,2	1,1	0,8	0,0	0,0
174	15		8,2	1,4	0,3	0,0	
174	12		11,6	3,9	0,0	0,0	

Tabelle 3

Gentamicin-Konzentrationen im Gewebe (µg/g) nach Implantation von Heraeus PMMA Kette G-Kugeln

Patient	Implantations-dauer (Tage)	Bindegewebe	Spongiosa	Kortikalis
A.N.	30	33,5	–	1,0
K.C.	47	11,0	–	0
A.N.	48	15,8	1,95	0,60
P.H.	49	22,0	–	–
L.H.	51	16,5	1,60	0,62
F.M.	51	9,1	–	–
M.N.	53	18,7	–	0
A.D.	63	10,0	4,3	3,0
L.H.	70	25,0	3,3	–

Kette G im Allgemeinen zwischen dem 7. und 14. Tag nach der Operation gezogen werden sollte (vgl. Tabelle 3).

Ein Maß für den hohen lokalen Antibiotikumspegel ist die Gentamicin-Konzentration im Wundsekret. Bei 10 Patienten wurden in den ersten 4 postoperativen Tagen bis zu 345,6 µg/ml nachgewiesen (vgl. Tabelle 4 auf Seite 5).

Im Serum und Urin dagegen blieben die Konzentrationen sehr gering (Serum: niedriger als 0,5 µg/ml; Urin: weniger als 10 µg/ml) (vgl. Tabellen 5 und 6 auf Seite 5).

Die niedrigen Konzentration im Serum und Urin deuten auf eine minimale systemische Exposition hin, so dass bei normaler Nierenfunktion, das Risiko Gentamicin-spezifischer

Nebenwirkungen als sehr gering einzuschätzen ist (s. Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).

Bei Nierenfunktionsstörungen, die ein Nierenersatzverfahren (z.B. Hämodialyse) erforderlich machen, wird Gentamicin durch dieses Ersatzverfahren aus dem Serum entfernt.

Heraeus PMMA Kette mini G:**Tierversuch:**

Im Tierversuch an Kaninchen-Tibiaknochen (Rasse: Weiße Neuseeländer) konnte in der Umgebung der ovalen Körper 28 Tage nach deren Implantation in einer Entfernung von

1–2 cm 0,28–7,44 µg Gentamicin/g Knochenmark gemessen werden. In der unmittelbar angrenzenden Spongiosa wurden zwischen 7,6 und 48,3 µg/g gefunden.

Tabelle 4

Gentamicin-Konzentrationen im Wundsekret ($\mu\text{g/ml}$) bei 10 Patienten nach Implantation von Heraeus PMMA Kette G-Kugeln in Knochenhöhlen

Patient	Anzahl der Kugeln	Sammelzeiten (Tage)							
		0–1		1–2		2–3		3–4	
		ml	$\mu\text{g/ml}$	ml	$\mu\text{g/ml}$	ml	$\mu\text{g/ml}$	ml	$\mu\text{g/ml}$
B.A.	180	650	35,9	540	56,9	200	71,3	180	58,0
R.M.	90	60	89,0	150	36,7	60	124,0	50	124,5
K.C.	11	150	9,5	50	20,5	3	8,2	6	5,3
S.J.	30	30	72,5	14	45,9	10	40,0	16	30,2
O.A.	90	450	41,0	75	36,0	60	42,7	35	28,0
H.J.	90	350	17,8	125	15,1	60	18,2	60	25,1
H.F.	90	350	26,6	100	91,7	50	78,4	30	19,5
K.B.	87	560	59,0	15	268,8	50	345,6	15	268,8
P.H.	57	200	51,4	30	70,5	5	33,9	3	14,3
J.H.	60	155	55,6	80	30,0	50	22,6	5	14,7

Tabelle 5

Gentamicin-Konzentrationen im Serum ($\mu\text{g/ml}$) bei 10 Patienten nach Implantation von 80 bis 180 Heraeus PMMA Kette G-Kugeln in Knochenhöhlen

Patient	Anzahl der Kugeln	Sammelzeiten			
		Stunden			Tage
		1	4	24	2
H.F.	90	0	Spur	Spur	Spur
K.B.	87	0	0	0,07	Spur
F.A.	135	Spur	0,05	0,12	0,30
H.S.	90	Spur	0,07	0,09	0,05
B.B.	90	Spur	Spur	Spur	Spur
H.J.	90	0	Spur	0,50	Spur
R.M.	90	Spur	Spur	0,10	0,48
B.A.	180	0,1	Spur	Spur	Spur
G.P.	120	Spur	Spur	Spur	Spur
S.J-L.	80	Spur	Spur	Spur	Spur

Tabelle 6

Gentamicin-Konzentrationen im Urin ($\mu\text{g/ml}$) bei 10 Patienten nach Implantation von Heraeus PMMA Kette G-Kugeln in Knochenhöhlen

Patient	Anzahl der Kugeln	Sammelzeiten				
		Stunden	Tage			
		6–24	1–2	3–4	5–6	9–10
F.A.	135	4,5	4,9	1,1	9,3	
B.A.	180	2,5	2,2	1,0		
J.H.	60	2,2	1,9	6,7	6,7	2,1
H.S.	90	5,3	3,8	6,6	4,7	1,9
H.J.	90	3,3	5,0	3,9	4,0	1,5
St.U.	60	2,2	3,1	6,3	2,3	2,7
D.F.	60	2,1	0	0,9	1,5	1,0
S.J.	80	1,2	4,5	1,5	1,5	0,9
G.P.	120	0,5	1,5	2,6	1,2	1,3
B.B.	90	2,1	1,8	2,9	1,0	2,1

In der Innenschicht der Kortikalis 0,72–3,7 $\mu\text{g/g}$ und in der Außenschicht < 0,2–0,92 $\mu\text{g/g}$.

Mensch/Wundsekret:

Ein Maß für die hohen lokalen Antibiotikumspegel ist die Gentamicin-Konzentration im Wundsekret. Bei insgesamt 40 Patienten wurden nach Implantation von 10–60 ovalen Körpern von Heraeus PMMA Kette mini G Konzentrationen bis zu 403 μg Gentamicin/ml Wundsekret nachgewiesen.

Mensch/Serum und Urin:

Im Unterschied zum Wundsekret blieben in Serum und Urin die Gentamicin-Konzentrationen sehr gering (Serum: niedriger als 0,42 $\mu\text{g/ml}$; Urin < 4,8 $\mu\text{g/ml}$).

Die niedrigen Konzentrationen im Serum und Urin deuten auf eine minimale systemische Exposition hin, so dass bei normaler Nierenfunktion, das Risiko Gentamicin-spezifischer Nebenwirkungen als sehr gering einzuschätzen ist (s. Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).

Bei Nierenfunktionsstörungen, die ein Nierenersatzverfahren (z. B. Hämodialyse) erforderlich machen, wird Gentamicin durch dieses Ersatzverfahren aus dem Serum entfernt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die toxikologischen Eigenschaften entsprechen qualitativ denen des Gentamicins. Aufgrund der niedrigen systemischen Gentamicinkonzentration sind toxische Wirkungen bei der Therapie mit Heraeus PMMA Kette G/mini G kaum zu erwarten (siehe Abschnitt. 5.2).

Gentamicin ist wie alle Aminoglykosidantibiotika potentiell oto- und nephrotoxisch.

Bisherige in-vitro Tests mit Gentamicin ergaben keine Hinweise auf ein klinisch relevantes genotoxisches Potential.

Gentamicin zeigte in Ratten nach i.m. Verabreichung sehr hoher Dosen (75 mg/kg KG) zu verschiedenen Zeitpunkten der Gestation eine transplazentare Nierentoxizität. In Meerschweinchen führte die tägliche i.m. Gabe von 4 mg/kg KG Gentamicin von Tag 48 bis 54 der Gestation zu einer vorübergehenden transplazentaren Nierentoxizität. Von anderen Aminoglykosiden ist bekannt, dass sie zu einer Innenohrschädigung des Feten führen können.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zirkonium(IV)-oxid
Glycin
Poly(methylmethacrylat), Poly(methylacrylat-co-methylmethacrylat) (40:60)
Stahl, rostfrei (polyfiter rostfreier Stahldraht, der Kohlenstoff, Silicium, Mangan, Nickel, Chrom, Molybdän, Schwefel, Phosphor, Stickstoff und Eisen enthält)

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

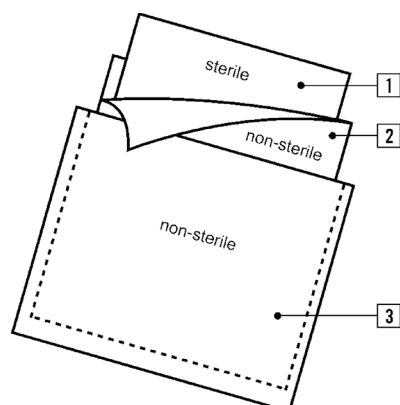
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nach Öffnen des Aluminiumschutzbeutels (= Beutel 3, siehe Abschnitt. 6.5) darf das Arzneimittel nicht mehr gelagert werden.

Bei einer Operation nicht gebrauchte Reste von Heraeus PMMA Kette G/mini G können nicht resterilisiert werden; sie sind deshalb zu verwerfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- Jede Kette Heraeus PMMA Kette G/mini G ist in einem innen wie außen sterilen Innenbeutel (Beutel 1, Peel-off-Packung) verpackt
- Beutel 1 ist in einem weiteren, innen sterilen Peel-off-Beutel verpackt (Beutel 2).
- Beutel 2 befindet sich mit einem Trockenmittel in einem Aluminiumschutzbeutel (Peel-off), der weder innen noch außen steril ist (Beutel 3).
- Beutel 3 wird zusammen mit der Packungsbeilage in eine Faltschachtel gepackt.



6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Heraeus Medical GmbH
 Philipp-Reis-Str. 8/13
 61273 Wehrheim, Deutschland

8. Zulassungsnummern

Heraeus PMMA Kette G 10, Kette zur Implantation, 45 mg: 68698.00.00
 Heraeus PMMA Kette G 30, Kette zur Implantation, 135 mg: 68699.00.00
 Heraeus PMMA Kette G 60, Kette zur Implantation, 270 mg: 68700.00.00
 Heraeus PMMA Kette mini G 10, Kette zur Implantation, 17 mg: 68701.00.00
 Heraeus PMMA Kette mini G 20, Kette zur Implantation, 34 mg: 68702.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

27.03.2009

10. Stand der Information

Mai 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig