

**1. Bezeichnung des Arzneimittels****GENTAMICIN 80 MG-ROTEXMEDICA**

Injektionslösung

Wirkstoff: Gentamicinsulfat

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Injektionslösung

**4. Klinische Angaben****4.1 Anwendungsgebiete**

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

Grundsätzliche Indikationen für Aminoglykoside sind Infektionen durch Erreger, die gegenüber anderen, weniger toxischen Arzneimitteln resistent sind, sowie schwere Infektionen mit gramnegativen Erregern, im Krankenhaus erworbene Infektionen sowie Infektionen bei abwehrgeschwächten und neutropenischen Patienten.

Unter diesen Voraussetzungen kann Gentamicin angewandt werden bei:

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

**Hinweis:**

Im Sinne einer kalkulierten Chemotherapie ist eine Kombinationsbehandlung vorwiegend zusammen mit einem Betalaktam-Antibiotikum oder mit einem gegen anaerobe Bakterien wirksamen Antibiotikum bei lebensbedrohlichen Infektionen mit unbekanntem Erreger, bei gemischten anaeroben/aeroben Infektionen, bei bakterieller Endokarditis, bei systemischen Pseudomonas-Infektionen sowie bei abwehrgeschwächten, vorwiegend neutropenischen Patienten angezeigt.

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung****Dosierung**

Die Applikation kann als intramuskuläre Injektion und langsame intravenöse Injektion (nur sulfittfreie Lösungen) oder als Kurzinfusion erfolgen. Als Anfangsdosis werden unabhängig von der Nierenfunktion 1,5–2,0 mg/kg Körpergewicht empfohlen. Erwachsene mit normaler Nierenfunktion

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

**Empfehlungen zur Dosierung und Therapieüberwachung von Gentamicin**

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

**Beispiel:****Halbwertszeit**

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

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

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

**Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion**

Gentamicin wird hauptsächlich durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Demzufolge muss die Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion entsprechend angepasst werden.

**Für die Dosierungsanpassung gibt es zwei Möglichkeiten:**

A. Verlängerung der Dosierungsintervalle bei gleichbleibender Dosis (Folgedosen identisch mit Initialdosis).

B. Verringerung der Dosis bei gleichbleibenden Dosierungsintervallen (Folgedosen kleiner als Initialdosis).

**A. Verlängerung der Dosierungsintervalle bei gleichbleibender Dosis**

Die Abschätzung der individuellen Dosierungsintervalle (in Stunden) kann mit Hilfe folgender Gleichungen erfolgen:

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

oder

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

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

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

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

**Beispiel:**

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

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

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

**B. Verringerung der Dosis bei gleichbleibenden Dosisintervallen**

Da Gentamicin fast ausschließlich renal ausgeschieden wird, können die Folgedosen bei stark eingeschränkter Nierenfunktion nach folgender Formel abgeschätzt werden:

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

$Cl_{\text{cr}^*} =$	Kreatinin-Clearance bei eingeschränkter Nierenfunktion
$D_N =$	Normaldosis
$D^* =$	Folgedosis bei eingeschränkter Nierenfunktion

Folgende Tabelle gibt einen Anhaltspunkt zur Verringerung der Dosis bei gleichbleibenden Dosierungsintervallen (8-stündiges Dosisintervall)

Serum-Kreatinin (mg/100 ml)	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m²)	Folgedosen (Prozent der Initialdosis)
kleiner als 1,0	größer als 100	100
1,1–1,3	71–100	80
1,4–1,6	56–70	65
1,7–1,9	46–55	55
2,0–2,2	41–45	50
2,3–2,5	36–40	40
2,6–3,0	31–35	35
3,1–3,5	26–30	30
3,6–4,0	21–25	25
4,1–5,1	16–20	20
5,2–6,6	11–15	15
6,7–8,0	kleiner als 10	10

Dabei muss beachtet werden, dass sich die Nierenfunktion im Laufe der Behandlung ändern kann.

Die Kreatinin-Clearance sollte als Parameter vor allem bei Patienten mit schwankenden Plasma-Kreatinin-Konzentrationen bevorzugt werden, wie dies bei schweren Infektionen (z. B. Sepsis) beobachtet wird.

Wenn die Serum-Kreatinin-Werte zur Beurteilung der Nierenfunktion herangezogen werden, sollten diese Befunde mehrfach erhoben werden, da nur bei gleichbleibend eingeschränkter Nierenfunktion eine Korrelation zu den Kreatinin-Clearance-Werten besteht.

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

Männer:

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

bzw.

Männer:

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

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

Wenn die Serum-Kreatinin-Werte zur Beurteilung der Nierenfunktion herangezogen werden, sollten diese Befunde mehrfach erhoben werden, da nur bei gleichbleibend eingeschränkter Nierenfunktion eine Korrelation zu den Kreatinin-Clearance-Werten besteht.

#### Dosierung bei Hämodialysepatienten

Bei einer Kreatinin-Clearance unter 5 ml/min ist die Hämodialyse angezeigt. Gentamicin ist dialysierbar. Bei einer 4–5-stündigen Hämodialyse muss mit 50–60 %, bei einer 8–12-stündigen Hämodialyse mit 70–80 % Konzentrationsminderung gerechnet werden. Nach jeder Dialyseperiode muss individuell nachdosiert werden, ausgehend von den aktuellen Gentamicin-Serumkonzentrationen.

Normalerweise beträgt die empfohlene Dosis nach der Dialyse 1–1,7 mg/kg Körpergewicht.

Da Hämodialyse-Patienten gewöhnlich unter Antikoagulationen-Behandlung stehen, darf hier wegen der Gefahr der Hämatombildung nicht intramuskulär injiziert werden.

#### Art und Dauer der Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 4.3 Gegenanzeigen

Bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Gentamicin, gegen andere Aminoglykoside oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels darf GENTAMICIN 80 MG-ROTEXMEDICA nicht eingesetzt werden.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz oder bei vorbestehender Innenohrschwerhörigkeit sollte GENTAMICIN 80 MG-ROTEXMEDICA nur bei vitaler Indikation angewandt werden.

Da Gentamicin neuromuskulär blockierende Eigenschaften hat, ist bei Patienten mit neuromuskulären Vorerkrankungen (z. B. bei Myasthenia gravis; Parkinson'scher Krankheit) besondere Aufmerksamkeit geboten. Dies gilt auch für Patienten, die gleichzeitig Muskelrelaxantien erhalten (z. B. bei der perioperativen Gabe von Gentamicin).

Außerdem sollten folgende Hinweise beachtet werden:

- Kontrollen der Nierenfunktion vor, während und nach der Therapie.
- Dosierung streng nach Kreatinin-Clearance. Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis der Nierenleistung angepasst werden.
- Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss auch die lokale Gabe (Inhalation, endotracheale Instillation) bei gleichzeitiger systemischer Anwendung in der Gesamtdosierung berücksichtigt werden.
- Therapiebegleitende Kontrollen der Gentamicin-Konzentrationen im Serum bei allen problematischen Behandlungen. Spitzenkonzentrationen von 10–12 mg/l und Talkonzentrationen von 2 mg/l sollten nicht überschritten werden.
- Bei schon bestehender Innenohrschädigung oder langer Therapiedauer ist zusätzlich eine Überwachung der Gleichgewichtsfunktion sowie des Hörvermögens erforderlich.
- Therapiedauer möglichst begrenzen auf 10–14 Tage
- Vermeiden einer erneuten Aminoglykosid-Therapie unmittelbar im Anschluß an eine vorangegangene Aminoglykosid-Behandlung: möglichst 7–14-tägiges therapiefreies Intervall.
- Möglichst keine gleichzeitige Gabe anderer potentiell oto- und nephrotoxischer Substanzen. Lässt sich diese nicht vermeiden, ist eine besonders engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion angezeigt.

- Gewährleistung einer ausreichenden Hydratation und Urinproduktion

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

##### Gentamicin/Muskelrelaxantien und Ether

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

Wird Gentamicin unter oder unmittelbar nach Operationen verabreicht, kann bei gleichzeitiger Anwendung von Muskelrelaxantien vom nicht depolarisierenden Typ die neuromuskuläre Blockade vertieft und verlängert sein. Diese Wechselwirkungen können Ursache unerwarteter Zwischenfälle sein. Wegen des erhöhten Risikos sollten solche Patienten besonders überwacht werden.

Durch Injektion von Calciumchlorid kann die Aminoglykosid-bedingte neuromuskuläre Blockade aufgehoben werden.

##### Gentamicin/Methoxyfluran-Anästhesie

Aminoglykoside können die nierenschädigende Wirkung von Methoxyfluran verstärken. Bei gleichzeitiger Anwendung sind schwerste Nephropathien möglich.

##### Gentamicin/andere potentiell nephro- oder ototoxische Arzneimittel

Wegen des erhöhten Nebenwirkungsrisikos sollten Patienten besonders überwacht werden, die gleichzeitig oder anschließend mit potentiell oto- oder nephrotoxischen Medikamenten behandelt werden, wie z. B.: Amphotericin B, Colistin, Ciclosporin, Cisplatin, Vancomycin, Schleifendiuretika wie Etacrynsäure und Furosemid.

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

##### Gentamicin/andere Antibiotika

Die Kombinationstherapie mit geeigneten Antibiotika (z. B. mit Betalaktamen) kann zu einem synergistischen Effekt führen.

Synergistische Wirkungen mit Acylamino-Penicillinen auf *Pseudomonas aeruginosa*, mit Ampicillin auf Enterokokken und mit Cephalosporinen auf *Klebsiella pneumoniae* sind beschrieben.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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

GENTAMICIN 80 MG-ROTEXMEDICA ist plazentagängig.

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

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

Wegen fehlender Resorption des Arzneimittels aus dem Magen-Darm-Trakt ist bei gestillten Säuglingen nicht mit unerwünschten Wirkungen zu rechnen.

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

keine bekannt

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:  $\geq 1/10$   
 Häufig:  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$   
 Gelegentlich:  $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$   
 Selten:  $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$   
 Sehr selten:  $< 1/10.000$

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten:

- Veränderung der Zahl der Blutplättchen (Thrombozytopenie) und der weißen Blutkörperchen (Leukopenie, Eosinophilie, Granulozytopenie)
- Syndrom mit Hypokaliämie, Hypokalzämie und Hypomagnesiämie bei hochdosierter Langzeittherapie (mehr als 4 Wochen)

#### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten:

- Polyneuropathien und periphere Parästhesien

Häufigkeit nicht bekannt:

- Schädigungen des Nervus statoacusticus (N VIII), wobei sowohl das Gleichgewichts- als auch das Hörorgan betroffen sein können.
- Bei den ototoxischen Reaktionen stehen vestibuläre Störungen im Vordergrund. Hörstörungen betreffen zuerst den Hochtönenbereich und sind zumeist irreversibel. Wichtigster Risikofaktor ist eine vorbestehende Niereninsuffizienz; ferner steigt das Risiko mit der Höhe der Gesamt- und Tagesdosis.
- Symptome der ototoxischen Wirkungen sind z.B. Schwindel, Ohrklingen/Ohrensausen (Tinnitus), Minderung des Hörvermögens.
- Störungen der neuromuskulären Übertragung:

Da Gentamicin neuromuskulär blockierende Eigenschaften hat, ist bei Patienten mit Störungen der neuromuskulären Übertragung (z.B. Myasthenia gravis; Parkinson'scher Krankheit) sowie bei gleichzeitiger Gabe von Muskelrelaxantien besondere Aufmerksamkeit angezeigt.

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig:

- Störungen der Nierenfunktion  
Nierenfunktionsstörungen wie Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate werden bei ca. 10% der mit Gentamicin behandelten Patienten beobachtet und

sind meist reversibel. Die wichtigsten Risikofaktoren sind hohe Gesamtdosis, lange Therapiedauer, erhöhte Serumspiegel (hohe Talspiegel); daneben können Alter, Hypovolämie und Schock zusätzliche Risiken darstellen.

Klinische Anzeichen der Nierenschädigung sind: Proteinurie, Zylindrurie, Hämaturie, Oligurie, Erhöhung der Kreatinin- und Harnstoffkonzentrationen im Serum. Sehr selten ( $< 0,01\%$ ) kann es zum akuten Nierenversagen kommen.

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufigkeit nicht bekannt:

- Schmerzen an der Injektionsstelle

#### Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten:

- Überempfindlichkeitsreaktionen unterschiedlichen Schweregrades, die von Hautausschlag und Juckreiz über Arzneimittelfieber bis zu schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie) reichen können.
- Weitere schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen: Arzneimittelfieber und Überempfindlichkeitsreaktionen aller Schweregrade bis zum anaphylaktischen Schock.

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich:

- Reversibler Anstieg von Leberenzymen (Transaminasen, alkalische Phosphatase) sowie der Bilirubinkonzentrationen im Serum

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Gentamicin besitzt eine enge therapeutische Breite. Bei Kumulation (z.B. infolge eingeschränkter Nierenfunktion) kann es zur Nierenschädigung und zur Schädigung des Nervus statoacusticus kommen. Nierenschädigungen sind mit Talspiegeln von größer als 4 mg/l korreliert.

#### Therapie bei Überdosierung:

Absetzen der Medikation. Es gibt kein spezifisches Antidot. Gentamicin kann durch Hämodialyse entfernt werden.

#### Therapie bei neuromuskulärer Blockade

Bei neuromuskulärer Blockade (meist durch Wechselwirkungen verursacht; Details siehe dort) ist die Gabe von Calciumchlorid zweckmäßig, gegebenenfalls künstliche Beatmung.

## 5. Pharmakologische Eigenschaften

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aminoglykosid-Antibiotikum

ATC-Code: J01GB03

#### Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Gentamicin beruht auf einer Störung der Proteinbiosynthese am bakteriellen Ribosom durch Interaktion mit der rRNA und nachfolgender Hemmung der Translation. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

#### Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im wesentlichen von dem Quotienten aus maximaler Serumkonzentration ( $C_{max}$ ) und minimaler Hemmkonzentration (MHK) des Erregers ab.

#### Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Gentamicin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

Enzymatische Inaktivierung: Die enzymatische Modifikationen der Aminoglykosidmoleküle ist der häufigste Resistenzmechanismus. Hierfür sind Acetyltransferasen, Phosphotransferasen oder Nukleotidyltransferasen verantwortlich, die zumeist plasmidkodiert sind.

Verminderte Penetration und aktiver Efflux: Diese Resistenzmechanismen finden sich vor allem bei *Pseudomonas aeruginosa*.

Veränderung der Zielstruktur: Modifikationen innerhalb der Ribosomen kommen nur gelegentlich als Ursache einer Resistenz vor.

Es besteht eine weitgehende Kreuzresistenz von Gentamicin mit anderen Aminoglykosidantibiotika.

#### Grenzwerte

Die Testung von Gentamicin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<b>ENTERO-BACTERIACEAE</b>	$\leq 2$ mg/l	$> 4$ mg/l
<b>PSEUDOMONAS SPP.</b>	$\leq 4$ mg/l	$> 4$ mg/l
<b>ACINETOBACTER SPP.</b>	$\leq 4$ mg/l	$> 4$ mg/l
<b>STAPHYLOCOCCUS SPP.</b>	$\leq 1$ mg/l	$> 1$ mg/l
<b>NICHT SPEZIFISCHE GRENZWERTE*</b>	$\leq 2$ mg/l	$> 4$ mg/l

\* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

#### Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

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



# GENTAMICIN 80 MG-ROTEXMEDICA



über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Gentamicin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Gentamicin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand 11.12.2007)

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

<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Salmonella enterica</i> (Enteritis-Salmonellen)
<i>Serratia liquefaciens</i> <sup>o</sup>
<i>Serratia marcescens</i>

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

<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus hominis</i>

<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Proteus mirabilis</i>

## VON NATUR AUS RESISTENTE SPEZIES

<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Enterococcus</i> spp. <sup>§</sup>
<i>Streptococcus</i> spp. <sup>§</sup>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Clostridium difficile</i>
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

- ° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
- + In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.
- § Klinische Wirksamkeit für die Therapie der Enterokokken- und Streptokokken-Endokarditis in Kombination mit Penicillin belegt, wenn keine hochgradige Resistenz (Enterokokken) vorliegt.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

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

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

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

### Verteilung

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

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

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

Nach wiederholter Injektion von Gentamicin werden in der Synovial-, Pleura-, Perikard- und Peritonealflüssigkeit ca. 50 % der erreichbaren Plasmakonzentrationen gemessen. Der Übertritt von Gentamicin in den Liquor cerebrospinalis ist auch bei entzündeten Meningen gering (bis zu 20 % der entsprechenden Plasmakonzentrationen).

Plasmaeiweißbindung: kleiner 10 %

### Elimination

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

In den Tubuluszellen der Nierenrinde kommt es zu einer Anreicherung des Gentamicins. Eine terminale Halbwertszeit um 100–150 Stunden resultiert aus einer Abgabe des Gentamicins aus diesem tiefen Kompartiment.

Die Ausscheidung erfolgt dosisunabhängig. Weit über 90 % der Substanz werden über die Nieren ausgeschieden. Nur ca. 2 % der verabreichten Dosis werden bei normaler Nierenfunktion extrarenal eliminiert. Die totale Clearance beträgt ca. 0,73 ml × min<sup>-1</sup> × kg<sup>-1</sup>.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion verlängert sich die Eliminationshalbwertszeit abhängig vom Grad der Niereninsuffizienz. Eine Beibehaltung des üblichen Dosierungsschemas führt zur Kumulation.

Gentamicin ist vollständig dialysierbar.

Bei der extrakorporalen Hämodialyse werden je nach Dialysedauer 50–70 % des Gentamicins aus dem Serum entfernt. Eine Peritonealdialyse ist ebenfalls möglich, die Eliminationshalbwertszeiten liegen hierbei zwischen 12,5 und 28,5 Stunden.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### a) Akute Toxizität

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

### b) Chronische Toxizität

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

### c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

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

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

## d) Reproduktionstoxizität

GENTAMICIN 80 MG-ROTEXMEDICA ist plazentagängig.

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

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

**6. Pharmazeutische Angaben****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumedetat, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

Gentamicin sollte stets getrennt von anderen Medikamenten verabreicht werden. Aminoglykoside dürfen auf keinen Fall in einer Injektions- bzw. Infusionslösung mit Betalaktam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine) gemischt werden, da es zu einer chemisch-physikalischen Inaktivierung der Kombinationspartner kommt.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

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

Verwenden Sie nur klare Lösungen zur Injektion und Infusion.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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

**7. Inhaber der Zulassung****ROTEXMEDICA GMBH ARZNEIMITTELWERK**

Bunsenstrasse 4 • 22946 Trittau

Tel.: 04154/862-0

Fax: 04154/862-155

**8. Zulassungsnummer**

14846.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung**

28.03.1995/03.12.2001

**10. Stand der Information**

Juni 2015

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt