

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Handelsname:

Septopal®-10er-Kette
Septopal®-30er-Kette
Septopal®-60er-Kette
Septopal®-10er-Minikette
Septopal®-20er-Minikette

Dosierungsstärke:

Septopal®-Kette mit 10, 30 und 60 Kugeln
Septopal®-Minikette mit 10 und 20 ovalen Körpern

Darreichungsform:

Kette zur Implantation

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Septopal®-Kette:

Arzneilich wirksame Bestandteile:

1 Kugel (Ø 7 mm) enthält 7,5 mg Gentamicinsulfat (entspr. 4,5 mg Gentamicinbase).

Andere Bestandteile:

1 Kugel (Ø 7 mm) besteht aus Methylmethacrylat-Polymer, Methylmethacrylat-ethylacrylat-Copolymer sowie Glycin und enthält 20 mg Zirkonium(IV)-oxid (monoklin) als Röntgenkontrastmittel.

1 Kugelschleife besteht aus 10, 30, oder 60 Kugeln von 7 mm Durchmesser, aufgereiht auf einem ca. 9 bzw. 28 bzw. 56 cm langen, polyfilen chirurgischen Draht. Dieser Draht enthält Eisen, Chrom, Nickel, Molybdän und Mangan.

Septopal®-Minikette:

Arzneilich wirksame Bestandteile:

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

Andere Bestandteile:

1 ovaler Körper (ca. 3 × 5 mm) besteht aus Methylmethacrylat-Polymer, Methylmethacrylat-ethylacrylat-Copolymer sowie Glycin und enthält 3,9 mg Zirkonium(IV)-oxid (monoklin) als Röntgenkontrastmittel.

Eine Septopal®-Minikette besteht aus 10 oder 20 ovalen Körpern, die auf einem ca. 10 bzw. 20 cm langen, polyfilen chirurgischen Draht aufgereiht sind. Dieser Draht enthält Eisen, Chrom, Nickel, Molybdän und Mangan.

Sonstige Bestandteile:

siehe Ziff. 6.1

3. Darreichungsform

Kette zur Implantation

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, Gelenkinfektion 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.

Septopal®-Miniketten werden dort eingesetzt, wo die Septopal®-Ketten für die anatomischen Verhältnisse zu groß sind, z.B. in der Hand-, Kinder- und Kieferchirurgie.

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Septopal®-Ketten und Septopal®-Miniketten zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Septopal® Ketten und Septopal®-Miniketten sind verschreibungspflichtig.

Dosierung mit Einzel- und Tagesangaben Septopal®-Ketten

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

Septopal®-Miniketten

Der nach sorgfältiger operativer Revision des infizierten Knochen- bzw. Weichteilgewebes resultierende Defekt ist vollständig mit Septopal®-Miniketten auszufüllen.

Im Allgemeinen sind bis zu 20 ovale Körper als Septopal®-Minikette nötig, erforderlichenfalls können auch mehr Septopal®-Miniketten implantiert werden.

Art und Dauer der Anwendung

Septopal®-Ketten und Septopal®-Miniketten sind ausschließlich für die temporäre Applikation vorgesehen. Sie können folgendermaßen für die kurz- oder langfristige Applikation verwendet werden:

Knocheninfektionen – Kurzfristige Applikation:

Die Septopal®-Ketten/-Miniketten sollten 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 der Septopal®-Kette erfolgt im Allgemeinen nach 7 bis 10 Tagen, keinesfalls später als 2 Wochen nach der Operation. Eine schrittweise Entfernung der Septopal®-Kette über einige Tage ist ebenfalls möglich; d.h. Verkürzung der liegenden Kette ab dem 3. postoperativen Tag um jeweils 1–2, gegebenenfalls auch um mehrere Kugeln.

Die Entfernung der Septopal®-Minikette erfolgt im Allgemeinen nach 5 bis 7 Tagen.

Eine schrittweise Entfernung der Septopal®-Minikette über einige Tage ist ebenfalls möglich; d.h. Verkürzung der liegenden Kette ab dem 2. postoperativen Tag um jeweils 1–2, gegebenenfalls auch mehrere ovale Körper.

Je weniger die Septopal®-Ketten/-Miniketten durch das sich postoperativ ausbildende Bindegewebe fixiert sind, desto leichter und schmerzärmer ist ihre Entfernung. Ist die Bindegewebsfixierung der Septopal®-Ketten/-Miniketten jedoch bereits fortgeschritten, oder werden bei der Exzision der Septopal®-Ketten/-Miniketten 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 der Septopal®-Kette/-Minikette 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 die Septopal®-Kette/-Minikette vollständig unter das Hautniveau versenkt und nach ca. 1 bis 3 Monaten operativ komplett entfernt. Bei sanierten lokalen Verhältnissen wird gegebenenfalls eine Eigenspongiosaplastik angeschlossen.

Weichteilinfektionen – Kurzfristige Applikation:

Die Applikation der Septopal®-Ketten/-Miniketten geschieht wie unter „Knocheninfektionen, kurzfristige Applikation“ angegeben; ihre Entfernung erfolgt bei dieser Indikation zweckmäßigerweise:

- zwischen dem 7. und spätestens 10. Tag nach der Operation im Falle der **Septopal®-Ketten**. Eine schrittweise Entfernung der Septopal®-Kette über einige Tage ist ebenfalls möglich; d.h. Verkürzung der liegenden Kette ab dem 3. postoperativen Tag um jeweils 1–2, gegebenenfalls auch um mehrere Kugeln.
- zwischen dem 5. und spätestens 7. Tag nach der Operation im Falle der **Septopal®-Miniketten**. Eine schrittweise Entfernung der Septopal®-Minikette über einige Tage ist ebenfalls möglich; d.h. Verkürzung der liegenden Kette ab dem 2. postoperativen Tag um jeweils 1–2, gegebenenfalls auch um mehrere ovale Körper.

Es sollte stets ein Wundverschluss mit Überlaufdrain 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.

Auf keinen Fall dürfen Septopal®-Ketten/-Miniketten zusammen mit einer Spül-Saug-Drainage angewendet werden, da dies infolge des Gentamicin-Verlustes und der

hygienischen Probleme zu einer Entwicklung von Gentamicinresistenten Erregern führen kann.

Anwendung bei Kindern

Zur Anwendung von Septopal®-Ketten/-Miniketten bei Kindern liegen keine Daten vor.

Anwendung von Septopal®-Ketten/-Miniketten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei der Anwendung der Septopal®-Ketten/-Miniketten gehen nur extrem geringe Mengen des Wirkstoffs Gentamicin ins Blut über, so dass eine spezielle Dosisanpassung für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht erforderlich ist.

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

4.3 Gegenanzeigen

Septopal®-Ketten/-Miniketten dürfen bei erwiesener Unverträglichkeit gegen Gentamicin oder einen der Bestandteile des Trägermaterials oder des chirurgischen Drahtes nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lokale Überempfindlichkeitsreaktionen sind im Einzelfall nicht auszuschließen. Je nach Schwere der Reaktion muss die Behandlung mit Septopal®-Ketten/-Miniketten abgebrochen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da bei der Anwendung der Septopal®-Ketten/-Miniketten nur extrem geringe Mengen des Wirkstoffs Gentamicin ins Blut übertreten, sind Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sehr unwahrscheinlich, sollten aber dennoch in Betracht gezogen werden.

Gentamicin/Muskelrelaxantien und Ether

Die neuromuskulär-blockierenden Eigenschaften der Aminoglykoside werden durch Ether und Muskelrelaxantien verstärkt. Dies ist in Erwägung zu ziehen, wenn Gentamicin gleichzeitig mit Muskelrelaxantien (Succinylcholin, Tubocurarin, Decamethonium), Anästhetika oder Zitratblut verabreicht wird. 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 sein kann.

Gentamicin/andere Antibiotika

Die gleichzeitige lokale Anwendung von β -Laktamase-Antibiotika kann zu einer signifikanten gegenseitigen Inaktivierung führen.

Anwendung bei Kindern

Zur Anwendung von Septopal®-Ketten/-Miniketten bei Kindern liegen keine Daten vor.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Das Risiko von Wechselwirkungen wird auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion als gering eingeschätzt, da nur extrem geringe systemische Belastungen nach Implantation von Septopal®-Ketten/-Miniketten auftreten.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Septopal®-Ketten/-Miniketten auf die Fertilität vor.

Gentamicin durchdringt die Plazentaschranke und erreicht im fetalen Gewebe und in der Amnionflüssigkeit messbare Konzentrationen. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3). Septopal®-Ketten/-Miniketten sollten im ersten Trimenon nicht und im weiteren Verlauf der Schwangerschaft nur bei vitaler Indikation angewendet werden (siehe 5.3). Gentamicin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über – ist eine Anwendung von Septopal®-Ketten/-Miniketten in der Stillzeit erforderlich, sollte abgestellt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Anwendung im Straßenverkehr sowie bei Arbeiten mit Maschinen und Arbeiten ohne sicheren Halt:

Es liegen bisher keine Hinweise vor, dass durch die Implantation von Septopal®-Ketten/-Miniketten 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 nicht zu erwarten, da nach Anwendung von Septopal®-Ketten/-Miniketten nur extrem niedrige Gentamicin-Konzentrationen im Serum nachweisbar sind. Dennoch sollte das

System Organklassen	Sehr häufig > 1/10	Häufig > 1/100, < 1/10	Gelegentlich > 1/1.000, < 1/100	Selten > 1/10.000, < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate Klinische Zeichen einer Nierenschädigung sind: Proteinurie/Hämaturie, Zylindrurie, Oligurie, Erhöhung der Konzentrationen von Kreatinin und Harnstoff im Serum.
Erkrankungen des Nervensystems					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. Symptome der ototoxischen Wirkungen sind z.B. Schwindel, Tinnitus, Minderung des Hörvermögens. Polyneuropathien und periphere Parästhesien sind nach Gabe von Septopal®-Ketten/-Miniketten bisher nicht beschrieben worden.

Fortsetzung auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle

System Organklassen	Sehr häufig > 1/10	Häufig > 1/100, < 1/10	Gelegentlich > 1/1.000, < 1/100	Selten > 1/10.000, < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					Überempfindlichkeitsreaktionen unterschiedlicher Schweregrade, wie Hautausschlag, Juckreiz und Urtikaria können auftreten.
Erkrankungen des Immun- systems					Überempfindlichkeitsreaktionen auf das Implantat sind möglich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Folgende Erkrankungen wären aufgrund des Ne- benwirkungsspektrums des Gentamicins möglich, sind aber bisher nach Implantation von Septopal®- Ketten/-Miniketten noch nicht beobachtet worden: Unter der Behandlung mit Gentamicin kann es selten zu einer Veränderung der Zahl der Blut- plättchen (Thrombozytopenie) und der weißen Blutkörperchen (Leukopenie, Eosinophilie, Granu- lozytopenie) kommen. Sehr selten kann bei hochdosierter Langzeitbe- handlung (mehr als 4 Wochen) ein Syndrom mit Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie auftreten..
Leber- und Gallenerkrankungen					Folgende Erkrankungen wären aufgrund des Ne- benwirkungsspektrums des Gentamicins möglich, sind aber bisher nach Implantation von Septopal®- Ketten/-Miniketten noch nicht beobachtet worden: Ein reversibler Anstieg von Leberenzymen (Trans- aminasen, alkalische Phosphatase) sowie der Konzentration von Bilirubin im Serum ist nach Gentamicin -Injektionen gelegentlich beobachtet worden.

Auftreten folgender Gentamicin-spezifischer Nebenwirkungen in Erwägung gezogen werden (siehe Tabelle).

Anwendung bei Kindern

Zur Anwendung von Septopal®-Ketten/-Miniketten bei Kindern liegen keine Daten vor.

Anwendung von Septopal®-Ketten/-Miniketten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Das Risiko Wirkstoff-spezifischer Nebenwirkungen wird auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion als gering eingeschätzt, da nur extrem geringe systemische Gentamicinkonzentrationen nach Implantation von Septopal®-Ketten/-Miniketten auftreten.

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

4.9 Überdosierung

Bisher nicht bekannt.

Die Menge der zu applizierenden Septopal®-Ketten/-Miniketten richtet sich nach der Größe des Knochen- bzw. Weichteildefektes. Da bei der Anwendung von Septopal®-Ketten/-Miniketten nur extrem niedrige Gentamicinkonzentrationen im Serum auftreten, sind potentielle oto- und nephrotoxische Nebenwirkungen des Gentamicins nicht zu erwarten.

Anwendung bei Kindern

Zur Anwendung von Septopal®-Ketten/-Miniketten bei Kindern liegen keine Daten vor.

Anwendung von Septopal®-Ketten/-Miniketten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Das Risiko für Überdosierung wird auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion als gering eingeschätzt, da nur extrem geringe systemische Gentamicinkonzentrationen nach Implantation von Septopal®-Ketten/-Miniketten auftreten.

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe
Gentamicin ist ein parenterales Antibiotikum aus der Gruppe der Aminoglykoside. Es stellt ein Gemisch aus den strukturell sehr ähnlichen Homologen Gentamicin C₁, C_{1a}, C₂, C_{2a} und C_{2b} dar.

ATC-Code
J01GB03

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Gentamicin beruht auf einer Störung der Proteinbiosynthese am bakteriellen Ribosom durch Interaktion mit der rRNS 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
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 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
Nicht spezies-spezifische Grenzwerte*	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

* Basieren hauptsächlich auf der Serum-pharmakokinetik

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 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: Dezember 2008):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> ^o
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<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> ^o
<i>Serratia marcescens</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)

<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<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
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus</i> spp. [§]
<i>Streptococcus</i> spp. [§]
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Clostridium difficile</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

^o 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.

^{*} Auf Intensivstationen liegt die Resistenzrate bei ≥ 10%.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

5.2.1 Septopal®-Ketten

Im Tierversuch an Beagle-Hunden konnte in der Umgebung der Septopal®-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 auf Seite 5). 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.

Wie Tabelle 3 auf Seite 5 zeigt, wurden beim Menschen auch nach 30–70 Tagen im Gewebe noch bakterizide Antibiotikumkonzentrationen gemessen. Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass die Septopal®-Ketten im Allgemeinen zwischen dem 7. und 14. Tag nach der Operation gezogen werden sollten (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 6).

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 6). Die niedrigen Konzentrationen im Serum und Urin deuten auf eine minimale systemische Konzentration hin, so dass bei normaler oder eingeschränkter Nierenfunktion das Risiko Gentamicin-spezifischer Nebenwirkungen als sehr gering einzuschätzen ist.

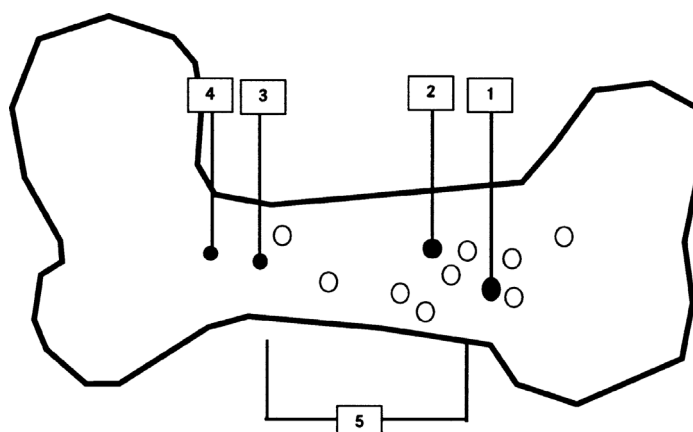
Bei Nierenfunktionsstörungen, die ein Nierenersatzverfahren (z.B. Hämodialyse) erforderlich machen, wird Gentamicin durch dieses Ersatzverfahren aus dem Serum entfernt.

5.2.2 Septopal®-Miniketten

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 un-

Abbildung 1
Gentamicin-Konzentration im Gewebe von Hunden (µg/g Gewebe, Feuchtgewicht)



1 bis 5 – Entnahmestellen der Gewebeprobe

mittelbar angrenzenden Spongiosa wurden zwischen 7,6 und 48,3 µg/g gefunden. In der Innenschicht der Kortikalis 0,72–3,7 µg/g und in der Außenschicht <0,2–0,92 µg/g.

Mensch/Wundsekret:

Ein Maß für die hohen lokalen Antibiotikumspiegel ist die Gentamicin-Konzentration im Wundsekret. Bei insgesamt 40 Patienten wurden nach Implantation von 10–60 ovalen Körpern der Septopal[®]-Minikette 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: < als 0,42 µg/ml; Urin < 4,8 µg/ml).

Die niedrigen Konzentrationen im Serum und Urin deuten auf eine minimale systemische Konzentration hin, so dass bei normaler oder eingeschränkter Nierenfunktion das Risiko Gentamicin-spezifischer Nebenwirkungen als sehr gering einzuschätzen ist.

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 Septopal[®]-Ketten/-Miniketten nicht zu erwarten (s. Ziff. 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

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 (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 (monoklin)
- Methylmethacrylat-Polymer
- Methylmethacrylat-ethylacrylat-Copolymer
- Glycin = Aminoessigsäure
- Polyfiter chirurgischer Draht, der Eisen, Chrom, Nickel, Molybdän und Mangan enthält.

Weitere Informationen unter 2. „Qualitative und quantitative Zusammensetzung“.

6.2 Inkompatibilitäten

Auf keinen Fall dürfen Septopal[®]-Ketten/-Miniketten zusammen mit einer Spülsaug-Drainage angewendet werden, da dies infolge des Gentamicin-Verlustes und der hygienischen Probleme zu einer Entwicklung von Gentamicinresistenten Erregerstämmen führen kann.

Tabelle 2 zu Abbildung 1 – Gentamicin-Konzentration im Gewebe von Hunden (µg/g Gewebe, Feuchtgewicht)

Implantierte Kugeln		Gewebe					
Verweildauer 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 14 bis 180 Septopal[®]-Kugeln

Patient	Implantationsdauer (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	-

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Es sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nach Öffnen des Aluminiumschutzbeutels (= Beutel 3, s. Ziff. 6.5) darf das Produkt nicht mehr gelagert werden.

Bei einer Operation nicht gebrauchte Reste von Septopal[®]-Ketten/-Miniketten können nicht resterilisiert werden; sie sind deshalb zu verwerfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Septopal[®]-Kette/-Minikette 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).

1 bzw. 5 dieser Beutel 3 werden zusammen mit der Packungsbeilage in eine Faltschachtel gepackt.

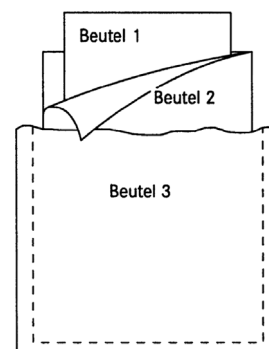


Tabelle 4

Gentamicin-Konzentrationen im Wundsekret (µg/ml) bei 10 Patienten nach Implantation von Septopal®-Kugeln in Knochenhöhlen

Patient	Anzahl der Kugeln	Sammelzeiten (Tage)							
		0-1		1-2		2-3		3-4	
		ml	µg/ml	ml	µg/ml	ml	µg/ml	ml	µg/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 (µg/ml) bei 10 Patienten nach Implantation von 80 bis 180 Septopal®-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 (µg/ml) bei 10 Patienten nach Implantation von Septopal®-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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Siehe Empfehlungen in diesem Dokument, im besonderen Ziff. 4.2 und 6.4

7. Inhaber der Zulassung

Biomet Deutschland GmbH
Gustav-Krone-Straße 2
D-14167 Berlin

8. Zulassungsnummern

Septopal®-10er-Kette
Zulassungs-Nr. 2.00.02
Septopal®-30er-Kette
Zulassungs-Nr. 2.00.01
Septopal®-60er-Kette
Zulassungs-Nr. 2.00.03
Septopal®-10er-Minikette
Zulassungs-Nr. 2.00.04
Septopal®-20er-Minikette
Zulassungs-Nr. 2.00.05

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Septopal®-10er-Kette
06.10.1980/23.02.2005
Septopal®-30er-Kette
24.07.1978/22.04.2005
Septopal®-60er-Kette
06.10.1980/23.02.2005
Septopal®-10er-Minikette
05.03.1984/23.02.2005
Septopal®-20er-Minikette
05.03.1984/23.02.2005

10. Stand der Information

01.08.2011

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin