

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Refobacin® 10 mg, Injektionslösung
 Refobacin® 40 mg, Injektionslösung
 Refobacin® 80 mg, Injektionslösung
 Refobacin® 120 mg, Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Gentamicinsulfat

Refobacin 10 mg:

1 Ampulle (2 ml wässrige Injektionslösung) enthält 16,7 mg Gentamicinsulfat (entspricht 10 mg Gentamicin)

Refobacin 40 mg:

1 Ampulle (1 ml wässrige Injektionslösung) enthält 66,7 mg Gentamicinsulfat (entspricht 40 mg Gentamicin)

Refobacin 80 mg:

1 Ampulle (2 ml wässrige Injektionslösung) enthält 133,3 mg Gentamicinsulfat (entspricht 80 mg Gentamicin)

Refobacin 120 mg:

1 Ampulle (2 ml wässrige Injektionslösung) enthält 200 mg Gentamicinsulfat (entspricht 120 mg Gentamicin)

Enthält Natriumverbindungen.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Refobacin zu berücksichtigen.

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 Refobacin 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 ersten 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 und Art der Anwendung

Die Applikation kann als intramuskuläre Injektion und langsame intravenöse Injektion oder als Kurzinfusion erfolgen.

Als Anfangsdosis werden unabhängig von der Nierenfunktion 1,5–2,0 mg/kg Körpergewicht empfohlen.

Die empfohlene Tagesdosis bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion beträgt 3–6 mg/kg Körpergewicht pro Tag und sollte bevorzugt als Einmaldosis, ansonsten aufgeteilt in 2 Einzeldosen gegeben werden. Die empfohlene Tagesdosis bei Kindern nach dem ersten Lebensmonat beträgt 4,5–7,5 mg/kg pro Tag und sollte bevorzugt als Einmaldosis, ansonsten aufgeteilt in 2 Einzeldosen gegeben werden. Die empfohlene Tagesdosis bei Neugeborenen ist 4–7 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Aufgrund der längeren Halbwertszeit erhalten die Neugeborenen die erforderliche Dosis als Einzeldosis.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion sollte die empfohlene Tagesdosis reduziert und an die Nierenfunktion angepasst werden.

Monitoring-Hinweis:

Es wird empfohlen, die Serumkonzentration von Gentamicin zu überwachen, vor allem bei älteren Patienten, bei Neugeborenen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Die Proben werden am Ende des Dosierungsintervalls (Talspiegel) genommen. Talspiegel sollen 2 mg/l bei zweimal täglicher Anwendung und 1 mg/l bei einmal täglicher Dosierung nicht überschreiten.

Zur Behandlung von neutropenischen Patienten und zur Endokarditistherapie sollte die Gesamttagesdosis auf drei Einzeldosen verteilt werden.

Insbesondere bei der Kombinationsbehandlung (z. B. mit einem Betalaktam-Antibiotikum in der üblichen Dosierung) ist auch die Verabreichung der gesamten Tagesdosis, also die einmal tägliche Gabe möglich. Klinische und tierpharmakologische Untersuchungen ergaben Hinweise, dass diese Applikationsform, im Vergleich zur Aufteilung in mehrere Einzeldosen, Vorteile sowohl hinsichtlich der Wirksamkeit als auch Verträglichkeit aufweist.

Empfehlungen zur Dosierung und Therapieüberwachung von Gentamicin**Dosierung (Erwachsene)****Initialdosis:**

120 mg Gentamicin
 (1,5–2 mg Gentamicin/kg)

Infusionsdauer:

30–60 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 bei konventioneller Dosierung und größer 1 mg Gentamicin/l bei täglicher Einmaldosierung) weisen auf eine Akkumulation hin (Nephrotoxizität!), Dosierungsintervall verlängern oder eventuell Dosis reduzieren.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Gentamicin wird hauptsächlich durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Demnach 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 Dosisintervalle (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_{ind} = individuelles Dosierungsintervall (h)

T_N = normales Dosierungsintervall (meist 8 Stunden)

Refobacin® 10/40/80/120 mg



$t_{1/2 N}$ = Halbwertszeit des Gentamicins beim Nierengesunden (ca. 2–3 h)

$t_{1/2 ind}$ = Halbwertszeit des Gentamicins bei eingeschränkter Nierenfunktion (Bestimmung der Halbwertszeiten siehe oben)

Cl_{genta} = Gentamicin-Clearance

Cl_{cr} = Kreatinin-Clearance

Beispiel:

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

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

Bei Zugrundelegung einer Cl_{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:

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

Cl_{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 Dosisintervallen (8stündiges 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 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:

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

Frauen: 0,85 × dem obigen Wert

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 Hämodialyse-Patienten

Bei einer Kreatinin-Clearance unter 5 ml/min ist die Hämodialyse angezeigt. Gentamicin ist dialysierbar. Bei einer 4–5stündigen Hämodialyse muss mit 50–60 %, bei einer 8–12stündigen 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 Antikoagulantien-Therapie 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 (siehe auch Abschnitt 6.2).

Um hohe Spitzenkonzentrationen zu vermeiden, empfiehlt sich eine Infusion über eine Dauer von 30–60 Minuten.

Refobacin kann, falls ärztlich angezeigt, unverdünnt direkt in die Vene gespritzt werden; die Injektion muss langsam während 2–3 Minuten erfolgen.

Refobacin kann zur Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt werden.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Gentamicin, gegen andere Aminoglykoside oder einem der sonstigen Bestandteile darf Refobacin nicht eingesetzt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz oder bei vorbestehender Innenohr-schwerhörigkeit sollte Refobacin nur bei vitaler Indikation angewandt werden.

Da Gentamicin neuromuskulär blockierende Eigenschaften hat, ist bei Patienten mit neuromuskulären Vorerkrankungen (z. B. 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).

Zur Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen wird die kontinuierliche Überwachung der Nierenfunktion (Serumkreatinin, Kreatinin-Clearance vor, während und nach der Anwendung) und die Kontrolle der vestibulären und cochleären Funktion sowie der Leber- und Laborparameter empfohlen.

- Dosierung streng nach Kreatinin-Clearance. Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis der Nierenleistung angepasst werden.
- Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss auch die lokale Gabe (Inhalation, intratracheale 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 bei der konventionellen, mehrmals täglichen Gabe nicht überschritten werden. Bei einmal täglicher Gabe sollte der Tal Spiegel unter 1 mg/l liegen.
- Therapiedauer möglichst begrenzen auf 10–14 Tage.
- Vermeiden einer erneuten Aminoglykosid-Therapie unmittelbar im Anschluss an eine vorausgegangene Aminoglykosid-Behandlung: möglichst 7–14tägiges therapiefreies Intervall.
- Möglichst keine gleichzeitige Gabe anderer potentieller oto- und nephrotoxischer Substanzen. Lässt sich diese nicht vermeiden, ist eine besonders engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion angezeigt.
- Gewährleistung einer ausreichenden Hydratation und Urinproduktion.
- Refobacin enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosiereinheit.

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 nephro- oder ototoxischen Medikamenten behandelt werden, wie z. B.: Amphotericin B, Colistin, Cephalosporine, 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 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 sichereren Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Stillzeit:

Gentamicin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über, und niedrige Konzentrationen wurden im Serum gestillter Säuglinge gefunden. Ist eine Anwendung von Refobacin in der Stillzeit erforderlich, sollte abgestillt werden.

Beim gestillten Säugling können Durchfälle und eine Sprossspitzbesiedelung 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 wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100 und < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1000 und < 1/100
Selten:	≥ 1/10 000 und < 1/1000
Sehr selten:	< 1/10 000
Nicht bekannt:	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Untersuchungen

Selten tritt ein Syndrom mit Hypokaliämie, Hypokalzämie und Hypomagnesiämie bei hochdosierter Langzeittherapie (mehr als 4 Wochen) auf.

Ein reversibler Anstieg von Leberenzymen (Transaminasen, alkalische Phosphatase) sowie der Bilirubinkonzentrationen im Serum ist in seltenen Fällen beobachtet worden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Unter der Therapie mit Refobacin kann es in sehr seltenen Fällen zu einer Veränderung der Zahl der Blutplättchen (Thrombozytopenie) und der weißen Blutkörperchen (Leukopenie, Eosinophilie, Granulozytopenie) kommen.

Erkrankungen des Nervensystems

Polyneuropathien und periphere Parästhesien sind in Einzelfällen beschrieben worden.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Schädigungen des Nervus statoacusticus (N. VIII), wobei sowohl das Gleichgewichts- als auch das Hörorgan betroffen sein können, sind möglich.

Bei den ototoxischen Reaktionen stehen vestibuläre Störungen im Vordergrund.

Hörstörungen betreffen zuerst den Hörbereich 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, Ohrenklingen/Ohrensausen (Tinnitus), Minderung des Hörvermögens.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Störungen der Nierenfunktion sind unter Gentamicin häufig. 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 Zeichen der Nierenschädigung sind: Proteinurie, Zylindrurie, Hämaturie, Oligurie, Erhöhung der Kreatinin- und Harnstoffkonzentrationen im Serum. Im Einzelfall kann es zum akuten Nierenversagen kommen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Schmerzen an der Injektionsstelle sind möglich.

Erkrankungen des Immunsystems

Es können Überempfindlichkeitsreaktionen unterschiedlichen Schweregrades auftreten, die von Hautausschlag und Juckreiz über Arzneimittelfieber bis zu schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie) reichen können. Diese Reaktionen sind jedoch extrem selten.

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 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 der neuromuskulären 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

Gentamicin ist ein parenterales Antibiotikum aus der Gruppe der Aminoglykoside. Es stellt ein Gemisch aus den strukturell sehr ähnlichen Homologen Gentamicin C₁, C_{1a} und C₂ 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 zu meist plasmidkodiert sind.
- Verminderte Penetration und aktiver Efflux: Diese Resistenzmechanismen finden sich vor allem bei *Pseudomonas aeruginosa*.
- Veränderung der Zielstruktur: Modifikationen innerhalb der Ribosomen kommen als Ursache einer Resistenz vor. Diese entstehen entweder durch Mutation oder die Bildung von Methyltransferasen.

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
Enterobacteriaceae	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
Pseudomonas spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Acinetobacter spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Staphylococcus spp.	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l

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: Januar 2016):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> ^o

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<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>Proteus mirabilis</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 epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</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>Legionella pneumophila</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>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 EigenschaftenResorption

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 von 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 bei konventioneller, mehrmals täglicher Gabe nicht überschritten werden. Vor erneuter Gabe sollte die Serumkonzentration bei konventioneller, mehrmals täglicher Gabe unter 2 mg/l abgesunken sein. Bei einmal täglicher Gabe sollte der Talspiegel unter 1 mg/l liegen.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Gentamicin entspricht etwa dem Volumen des Extrazellulärwassers. Bei Neugeborenen besteht 70 bis 75 % des Körpergewichts aus Wasser, verglichen mit 50 bis 55 % bei Erwachsenen. Das extrazelluläre Kompartiment ist größer (40 % des Körpergewichts im Vergleich zu 25 % des Gewichts bei Erwachsenen). Daher ist das Verteilungsvolumen von Gentamicin pro kg Körpergewicht betroffen und nimmt mit zunehmendem Lebensalter von 0,5 bis 0,7 l/kg für einen Frühgeborenen auf 0,25 l/kg für einen Jugendlichen ab. Das größere Verteilungsvolumen pro kg Körpergewicht bei Neugeborenen bedeutet, dass für eine adäquate maximale Konzentration im Blut eine höhere Dosis pro kg Körpergewicht verabreicht werden muss.

Die Verteilung von Gentamicin in die einzelnen Organe führt zu unterschiedlichen Gewebkonzentrationen, 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 geht in geringen Mengen in die Muttermilch über (dort 1/3 der 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 ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei Patienten mit normaler Nierenfunktion bei etwa 2–3 Stunden. Bei Neugeborenen ist die Eliminationsrate aufgrund unreifer Nierenfunktion reduziert. Die Eliminationshalbwertszeit liegt im Durchschnitt bei ca. 8 Stunden bei Neugeborenen bis zu einem Gestationsalter von 26 bis 34 Wochen, verglichen mit ca. 6,7 Stunden bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter von 35 bis 37 Wochen. Entsprechend erhöhen sich die Clearance-Werte von etwa 0,05 l/h bei Neugeborenen in einem Gestationsalter von 27 Wochen auf 0,2 l/h bei Neugeborenen in einem Gestationsalter von 40 Wochen.

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. $0,73 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$.

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 50–80 % 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. Abschnitt 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

Gentamicin zeigte in verschiedenen Testsystemen (in vitro und in vivo) kein mutagenes Potential.

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential von Refobacin liegen nicht vor.

d) Reproduktionstoxizität

Für die Klasse der Aminoglykosid Antibiotika besteht die potentielle Gefahr einer Innenohr- und Nierenschädigung des Feten. Es gibt Berichte über fetale Nierenschädigungen bei Ratten und Meerschweinchen nach Behandlung der Muttertiere mit Gentamicin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumedetat (Ph. Eur.), Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Refobacin 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.

Dies gilt auch für eine Kombination von Gentamicin mit Diazepam, Furosemid, Flucainidacetat bzw. Heparin-Natrium.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Refobacin 10 mg

Refobacin 40 mg

Refobacin 80 mg

Refobacin 120 mg

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Ampullen der Glasart 1

Refobacin 10 mg

5 Ampullen (2 ml)

Refobacin 40 mg

5 Ampullen (1 ml)

Refobacin 80 mg

5 Ampullen (2 ml)

Refobacin 120 mg

1 Ampulle (2 ml)

5 Ampullen (2 ml)

Klinikpackungen von allen Dosierungen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Serono GmbH

Alsfelder Straße 17

D-64289 Darmstadt

E-Mail: medizinpartner@merckserono.de

Kostenfreie Service-Nummer:

Telefon: 0800 42 88 373

Telefax: (06151) 6285-816

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Refobacin 10 mg: 6154358.00.00

Refobacin 40 mg: 6154358.01.00

Refobacin 80 mg: 6154358.02.00

Refobacin 120 mg: 6154358.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Refobacin 10 mg: 07.06.1978/15.03.2002

Refobacin 40 mg: 07.06.1978/15.03.2002

Refobacin 80 mg: 07.06.1978/15.03.2002

Refobacin 120 mg: 07.06.1978/15.03.2002

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt