

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gentamycine B. Braun 1 mg/ml oplossing voor infusie

Gentamycine B. Braun 3 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 mg/ml oplossing voor infusie:

1 ml oplossing voor infusie bevat gentamicinesulfaat, equivalent aan 1 mg gentamicine.

1 fles van 80 ml bevat 80 mg gentamicine.

Hulpstof met bekend effect: 283 mg (12 mmol) natrium (in de vorm van chloride) per fles van 80 ml

3 mg/ml oplossing voor infusie:

1 ml oplossing voor infusie bevat gentamicinesulfaat, equivalent aan 3 mg gentamicine.

1 fles van 80 ml bevat 240 mg gentamicine.

1 fles van 120 ml bevat 360 mg gentamicine.

Hulpstof met bekend effect: 283 mg (12 mmol) natrium (in de vorm van chloride) per fles van 80 ml.

425 mg (18 mmol) natrium (in de vorm van chloride) per fles van 120 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Een heldere, kleurloze, waterige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor de behandeling van ernstige infecties door bacteriën die gevoelig zijn voor gentamicine, wanneer minder giftige antimicrobiële middelen niet werken.

Gentamycine B. Braun 1 mg/ml oplossing voor infusie en Gentamycine B. Braun 3 mg/ml oplossing voor infusie mogen voor alle indicaties, behalve gecompliceerde urineweginfecties, alleen gebruikt worden in combinatie met andere relevante antibiotica (overwegend samen met een bèta-lactamantibioticum of met een antibioticum werkzaam tegen anaërobe bacteriën).

Onder deze omstandigheden kunnen Gentamycine B. Braun 1 mg/ml oplossing voor infusie en Gentamycine B. Braun 3 mg/ml oplossing voor infusie worden gebruikt bij:

- Gecompliceerde en terugkerende urineweginfecties
- Nosocomiale onderste luchtweginfecties, waaronder ernstige pneumonie
- Intra-abdominale infecties, waaronder peritonitis
- Infecties van de huid en zachte weefsels, waaronder ernstige brandwonden
- Septikemie, waaronder bacteriëmie
- Behandeling van bacteriële endocarditis

- Behandeling van chirurgische infecties

De officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen dienen te worden gevolgd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dosering bij patiënten met normale nierfunctie

Volwassenen en adolescenten

Behandeling van bacteriële infecties

De aanbevolen dagelijkse dosis bij adolescenten en volwassenen met normale nierfunctie bedraagt 3 - 6 mg/kg lichaamsgewicht per dag als 1 (geprefereerd) tot maximaal 2 enkelvoudige doses.

Een maximale dagelijkse dosis van 6 mg/kg kan nodig zijn voor de behandeling van ernstige infecties en bij een relatief lage gevoeligheid van het pathogene organisme voor het antibioticum.

Gentamicine heeft een langdurend post-antibiotisch effect (zie rubriek 5.1). Recente *in vitro* en *in vivo* onderzoeken hebben aangetoond dat de opname van aminoglycosiden in de renale cortex beperkt is, waardoor er bij hogere piekwaarden van serumgentamicine (na eenmalige dagelijkse dosering) minder aminoglycoside in de nieren wordt opgeslagen dan bij de traditionele dosering meermalen per dag.

In geval van gecombineerde behandeling (bijvoorbeeld samen met een normale dosis bèta-lactam-antibioticum) is het ook mogelijk de totale dagelijkse dosering als een enkele dosis, eenmaal per dag toe te dienen.

Vanwege de noodzaak doseringen bij te stellen, wordt eenmalige dagelijkse dosering van gentamicine niet aangeraden voor patiënten met een verminderde weerstand (bijv. neutropenie), ernstig nierfalen, ascites, bacteriële endocarditis, patiënten met extensieve brandwonden (meer dan 20% van de huid) en bij zwangerschap.

De behandelingsduur moet worden beperkt tot 7 - 10 dagen. Bij moeilijke en gecompliceerde infecties kan het nodig zijn de behandeling langer voort te zetten.

Pediatrische patiënten

De dagelijkse dosis voor pasgeborenen is 4 - 7 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Vanwege de langere halfwaardetijd wordt pasgeborenen de vereiste dagelijkse dosis in 1 enkele dosis gegeven.

De dagelijkse dosis voor zuigelingen na de eerste levensmaand is 4,5 - 7,5 mg/kg lichaamsgewicht per dag als 1 (geprefereerd) tot maximaal 2 enkelvoudige doses.

De aanbevolen dagelijkse dosis voor oudere kinderen met normale nierfunctie is 3 - 6 mg/kg lichaamsgewicht per dag als 1 (geprefereerd) tot maximaal 2 enkelvoudige doses.

Eén 80 ml fles Gentamycine B. Braun 1 mg/ml oplossing voor infusie (Gentamycine B. Braun 3 mg/ml oplossing voor infusie) bevat 80 mg gentamicine (240 mg gentamicine). Om speciaal bij kinderen overdosering te vermijden, mag Gentamycine B. Braun 1 mg/ml oplossing voor infusie (Gentamycine B. Braun 3 mg/ml oplossing voor infusie) niet aan kinderen worden toegediend die minder dan 80 mg gentamicine (240 mg gentamicine) per dosis nodig hebben.

Dosering voor patiënten met nieraandoeningen

Bij verminderde nierfunctie moet de aanbevolen dagelijkse dosis worden verlaagd en aan de nierfunctie worden aangepast.

Patiënten met verminderde nierfunctie moeten worden bewaakt, zodat de therapeutische concentratie in plasma kan worden aangepast door ofwel de dosis te verlagen, ofwel het doseringsinterval te verlengen (zie rubriek 4.4).

Verlaging van de dosis en verlenging van het interval zijn even geschikte oplossingen. Men dient echter wel te bedenken dat doseringen die volgens de hieronder beschreven methode worden berekend slechts benaderingen zijn. Eenzelfde dosis kan bij verschillende patiënten leiden tot verschillende concentraties in het organisme. Daarom moeten serumconcentraties gentamicine bij elke patiënt worden bepaald, zodat de dosering dienovereenkomstig kan worden aangepast.

1) Verlenging van het doseringsinterval bij de normale dosering:

Aangezien de gentamicineklaring direct evenredig is met de creatinineklaring kan de volgende vergelijking als benadering worden gebruikt:

Normale doseringsinterval x normale creatinineklaring/creatinineklaring van de patiënt = volgende doseringsinterval.

Uitgaande van een normale creatinineklaring van 100 ml/min en een creatinineklaring van **30 ml/min** bij de patiënt, zou in dit geval het toedieningsinterval bij gelijkblijvende dosering **26 uur** (8 x 100/30 [u]) worden.

Normale dosis (80 mg) bij verlengd doseringsinterval:

Bloedureum (mmol/l)	Creatinine-klaring (ml/min)	Dosis en doseringsinterval
< 6,7	> 72	80 mg* om de 8 uur
6,7 – 16,7	30 – 72	80 mg* om de 12 uur
16,7 – 33,3	12 – 30	80 mg* om de 24 uur
> 33,3	6 – 12	80 mg* om de 48 uur

*Als het gewicht van de patiënt < 60 kg moet de dosis verlaagd worden tot 60 mg.

2) Verlaging van de dosering bij het normale doseringsinterval:

Na de gewone initiële dosis kan men de normale aanbevolen dosis delen door het serumcreatinine en deze waarde nemen als ruwe richtlijn voor het bepalen van de verlaagde dosis die om de 8 uur moet worden toegediend.

Zo kan 30 mg om de 8 uur worden toegediend aan een patiënt van 60 kg met een serumcreatinineconcentratie van 2,0 mg/100 ml, na een initiële dosis van 60 mg (1 mg/kg; 60:2).

Als alternatief kunnen na de gewone initiële dosis de volgende doseringen elke 8 uur worden berekend met de formule:

Normale dosis x creatinineklaring van de patiënt/normale creatinineklaring (100 ml/min) = volgende dosis.

Verlaagde dosering bij normaal doseringsinterval (8 uurs-interval)

Serum-creatinine (mg/100 ml)	Benaderde snelheid creatinineklaring	Percentage van de normale dosis
≤ 1,0	> 100	100
1,1 - 1,3	70 - 100	80
1,4 - 1,6	55 - 70	65
1,7 - 1,9	45 - 55	55
2,0 - 2,2	40 - 45	50
2,3 - 2,5	35 - 40	40
2,6 - 3,0	30 - 35	35
3,1 - 3,5	25 - 30	30
3,6 - 4,0	20 - 25	25
4,1 - 5,1	15 - 20	20
5,2 - 6,6	10 - 15	15
6,7 - 8,0	< 10	10

De creatinineklaring verdient de voorkeur als parameter, in het bijzonder voor ouderen en patiënten met fluctuerende concentraties serumcreatinine, zoals wordt waargenomen bij ernstige infecties (bijv. sepsis).

Het moet worden benadrukt dat de nierfunctie gedurende de gentamicinebehandeling kan veranderen.

Dosering voor patiënten die hemodialyse ondergaan

Gentamicine is dialyseerbaar. In geval van 4 – 5 uur hemodialyse verwacht men een reductie van de concentratie van 50 - 60%; in geval van 8 – 12 uur hemodialyse een reductie van de concentratie van 70 - 80%. De dosering dient per individu na elke dialyseperiode te worden aangepast op basis van de concentratie serumgentamicine op dat moment.

De normale aanbevolen dosis na dialyse is 1 - 1,7 mg/kg lichaamsgewicht.

Oudere patiënten hebben mogelijk een lagere onderhoudsdosis nodig dan jongere volwassenen, vanwege verminderde nierfunctie.

Voor obese patiënten moet de initiële dosis worden berekend op basis van het ideale lichaamsgewicht plus 40% van het overgewicht.

Voor patiënten met verminderde leverfunctie is geen dosisaanpassing nodig.

Bewakingsadvies:

Bewaking van serumgentamicineconcentraties wordt aanbevolen, in het bijzonder bij ouderen, bij pasgeborenen en bij patiënten met verminderde nierfunctie. Voor de start van het volgende doseringsinterval (dalwaarde) worden bloedmonsters afgenomen. Dalwaarden mogen de 2 µg/ml niet overschrijden bij tweemaal daags toedienen van gentamicine en 1 µg/ml niet overschrijden bij een dosering van eenmaal per dag.

Wijze van toediening

Gentamycine B. Braun 1 mg/ml oplossing voor infusie en Gentamycine B. Braun 3 mg/ml oplossing voor infusie wordt toegediend via intraveneuze infusie gedurende een periode van 30 – 60 minuten. Gentamycine B. Braun 1 mg/ml oplossing voor infusie en Gentamycine B. Braun 3 mg/ml oplossing voor infusie zijn niet geschikt voor intramusculaire of langzame intraveneuze injectie.

Alleen voor intraveneus gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, andere aminoglycosiden of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Myasthenia gravis.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten met gevorderde nieraandoeningen of met reeds bestaande doofheid in het inwendige oor dient gentamicine alleen te worden gebruikt indien de arts dit noodzakelijk acht. De toedieningsfrequentie of de dosering dient voor patiënten met nieraandoeningen te worden verlaagd (zie rubriek 4.2).

Verminderde nierfunctie

Een verminderde nierfunctie, zoals beperkte glomerulaire filtratie, wordt waargenomen bij ongeveer 10% van de patiënten die worden behandeld met gentamicine. Dit effect is gewoonlijk omkeerbaar. De belangrijkste risicofactoren zijn een hoge totale dosis, een lange behandelingsduur en een verhoogde serumconcentratie (hoge dalwaarde); daarnaast zijn leeftijd, hypovolemie en shock andere potentiële risicofactoren. Klinische tekenen van nierschade zijn: proteïnurie, cilindrurie, hematurie, oligurie, verhoogde creatinine- en ureumconcentraties in serum. In geïsoleerde gevallen kan acuut nierfalen optreden (zie ook rubriek 4.8).

Neuromusculaire stoornissen

Omdat gentamicine neuromusculair-blokkerende eigenschappen heeft, is extra voorzichtigheid geboden bij patiënten met reeds bestaande neuromusculaire aandoeningen (bijv. de ziekte van Parkinson). Zeer zorgvuldige bewaking is verplicht (zie ook rubriek 4.8).

Neuromusculaire blokkade en ademhalingsverlamming zijn gemeld na toediening van aminoglycosiden aan patiënten die tijdens anesthesie spierverslappers van het curare-type hadden gekregen. Deze patiënten dienen ook zeer zorgvuldig bewaakt te worden (zie ook rubriek 4.8).

Effect op de vestibulocochleaire zenuw

Schade aan de vestibulocochleaire zenuw (achtste hersenzenuw), waarbij zowel het evenwicht als het gehoor verstoord kan zijn, is mogelijk. Schade aan het vestibulum is de meest voorkomende ototoxische bijwerking. Gehoorverlies uit zich aanvankelijk door het slechter horen van hoge tonen en is meestal onomkeerbaar. Belangrijke risicofactoren zijn reeds bestaande verminderde nierfunctie of eerdere beschadiging van de achtste hersenzenuw; bovendien neemt het risico evenredig toe met de hoogte van de totale en de dagelijkse dosis, of door associatie met potentieel ototoxische stoffen. Symptomen van ototoxische effecten zijn: duizeligheid, oorsuizen (tinnitus), draaierigheid en minder vaak gehoorverlies.

De werking van het vestibulaire apparaat kan door gentamicine worden aangetast wanneer dalwaarden hoger zijn dan 2 µg/ml. Dit is gewoonlijk omkeerbaar indien het direct wordt waargenomen en de dosis wordt aangepast (zie ook rubriek 4.8).

Ototoxiciteit

Er is een verhoogd risico op ototoxiciteit bij patiënten met mitochondriale DNA-mutaties (met name de nucleotide 1555 A naar G-substitutie in het 12S rRNA-gen), zelfs als de serumspiegels van aminoglycoside tijdens de behandeling binnen het aanbevolen bereik liggen. Bij dergelijke patiënten moeten alternatieve behandelingsopties worden overwogen.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis met relevante mutaties of door aminoglycoside geïnduceerde doofheid bij de moeder moeten alternatieve behandelingen of genetische tests vóór toediening worden overwogen.

Met antibiotica verband houdende diarree, pseudomembraneuze colitis

Diarree en pseudomembraneuze colitis zijn waargenomen wanneer gentamicine wordt gecombineerd met andere antibiotica. Deze diagnoses dienen te worden overwogen bij elke patiënt die tijdens of vlak na behandeling diarree ontwikkelt. Het gebruik van gentamicine dient te worden gestopt als de patiënt ernstige en/of bloederige diarree heeft tijdens de behandeling en er dient een passende behandeling te worden ingesteld. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, mogen niet worden toegediend (zie rubriek 4.8).

Zwangerschap en borstvoeding

Gentamicine mag bij zwangerschap en tijdens borstvoeding uitsluitend worden gebruikt na zorgvuldige afweging van de baten en het risico (zie rubriek 4.6).

Eenmaal daags doseren van gentamicine bij oudere patiënten:

Er is beperkte ervaring opgedaan met eenmaal daags doseren van gentamicine bij oudere patiënten. Eenmaal daags doseren van gentamicine is mogelijk niet geschikt en daarom is een zorgvuldige bewaking van deze patiënten geboden.

Bewaking

Om bijwerkingen te vermijden, is voortdurende bewaking (vóór, tijdens en na de behandeling) van de nierfunctie (serumcreatinine, creatinineklaring), controle van de functie van het vestibulum en de cochlea, alsook van lever- en laboratoriumparameters aanbevolen.

Superinfecties

Behandeling met gentamicine kan voor een overmatige groei van geneesmiddelresistente micro-organismen zorgen. Als dit gebeurt, dient een passende behandeling te worden ingesteld.

Kruisallergeniciteit/-reactiviteit

Kruisresistentie en overgevoeligheid voor aminoglycosiden kunnen voorkomen.

Nefrotoxiciteit en ototoxiciteit

Om het risico van nefrotoxiciteit en ototoxiciteit te verlagen, moeten de volgende aanwijzingen worden overwogen:

- Regelmatige beoordeling van gehoorfunctie, vestibulaire functie en nierfunctie is in het bijzonder noodzakelijk bij patiënten met extra risicofactoren. Van verminderde leverfunctie of verminderde gehoorfunctie, bacteriëmie en koorts is gemeld dat deze factoren het risico van ototoxiciteit verhogen. Volumedepletie of hypotensie en leverziekte zijn gemeld als extra risicofactoren voor nefrotoxiciteit.
- Bewaking van de nierfunctie voor, gedurende en na de behandeling.
- Dosering strikt in overeenstemming met creatinineklaring (of serumcreatinineconcentratie). Voor patiënten met nieraandoeningen dient de dosering te worden aangepast in functie van de nierfunctie (zie rubriek 4.2).
- Voor patiënten met verminderde nierfunctie die aanvullend gentamicine lokaal krijgen toegediend (inhalatie, intratracheaal, instillatie), moet voor dosisaanpassing bij systemische behandeling ook rekening worden gehouden met de hoeveelheid geabsorbeerde gentamicine na lokale toediening.
- Bewaking van de serumgentamicineconcentraties tijdens de behandeling om te voorkomen dat piekwaarden hoger worden dan 10 - 12 µg/ml (toxische limiet voor het cochleovestibulaire systeem) bij conventionele dosering meerdere malen per dag of dat dalwaarden hoger worden dan 2 µg/ml (zie rubriek 4.2).

- Bij patiënten met reeds bestaande schade aan het inwendige oor (gehoor- of evenwichtsstoornissen) of bij langdurige behandeling is aanvullende bewaking van de evenwichts- en gehoorfunctie nodig.
- Langdurige behandeling dient te worden vermeden. Indien mogelijk dient de behandelingsduur te worden beperkt tot 7 - 10 dagen (zie rubriek 4.2).
- Behandeling met aminoglycosiden direct volgend op eerdere aminoglycosidebehandeling dient te worden vermeden; indien mogelijk moet er een interval van 7 - 14 dagen tussen opeenvolgende behandelingen worden aangehouden.
- Indien mogelijk dient gelijktijdige toediening van andere potentieel ototoxische en nefrotoxische stoffen te worden vermeden. Indien dit onvermijdelijk is, is extra zorgvuldige bewaking van de nierfunctie aangewezen (zie rubriek 4.5).
- Controleer op voldoende hydratatie en urineproductie.

Hulpstoffen

Alleen Gentamycine B. Braun 1 mg/ml oplossing voor infusie:

Dit geneesmiddel bevat 283 mg natrium per fles oplossing voor infusie, overeenkomend met 14,2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Alleen Gentamycine B. Braun 3 mg/ml oplossing voor infusie:

Dit geneesmiddel bevat 283 mg/ 425 mg natrium per fles van 80 ml/ 120 ml oplossing voor infusie, overeenkomend met 14,2%/ 21,3% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Spierverslappers en ether

De neuromusculair-blokkerende werking van aminoglycosiden wordt versterkt door ether en door spierverslappers.

Indien gentamicine tijdens of direct na een operatie wordt toegediend, kan de neuromusculaire blokkade worden versterkt en verlengd wanneer niet-depolariserende spierverslappers worden gebruikt. Deze interacties kunnen neuromusculaire blokkade en ademhalingsverlamming veroorzaken. Vanwege het verhoogde risico dienen deze patiënten extra zorgvuldig bewaakt te worden.

Injectie met calciumchloride kan een neuromusculaire blokkade die is veroorzaakt door aminoglycosiden teniet doen.

Methoxyfluraan-anesthesie

Aminoglycosiden kunnen het schadelijke effect van methoxyfluraan op de nieren versterken. Wanneer deze middelen gelijktijdig gebruikt worden, kunnen uiterst ernstige nefropathieën optreden. De anesthesist dient vóór een operatie op het gebruik van aminoglycosiden gewezen te worden.

Potentieel nefrotoxische of ototoxische middelen

Vanwege het verhoogde risico van bijwerkingen is zorgvuldige bewaking van patiënten nodig wanneer deze gelijktijdig of aansluitend worden behandeld met potentieel nefrotoxische of ototoxische middelen, zoals bijvoorbeeld amfotericine B, colistine, ciclosporine, cisplatine, vancomycine, streptomycine, viomycine, aminoglycosiden, sommige cefalosporinen en lisdiuretica zoals etacrynezuur en furosemide.

In het geval van cisplatinebevattende middelen moet worden opgemerkt dat de nefrotoxiciteit van gentamicine zelfs nog 3 tot 4 weken na toediening van deze middelen kan worden verhoogd.

Andere antibiotica

Een verlaging van de halfwaardetijd van gentamicine in serum is gemeld bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie die carbenicilline gelijktijdig met gentamicine kregen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van gentamicine bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Gentamicine passeert de placenta. Vanwege het potentiële risico van schade aan het binnenoor en aan de nieren bij de foetus mag gentamicine niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, behalve in geval van een levensbedreigende indicatie en als er geen andere behandelingsopties beschikbaar zijn.

In geval van blootstelling aan gentamicine tijdens de zwangerschap is opvolging van het gehoor en de nierfunctie van de pasgeborene aanbevolen.

Borstvoeding

Gentamicine wordt bij de mens uitgescheiden in de moedermelk en is in lage concentraties gedetecteerd in serum van kinderen die borstvoeding kregen. Er dient een beslissing te worden genomen om te stoppen met het geven van borstvoeding of om te stoppen met / af te zien van de behandeling met gentamicine. Diarree en schimmelinfectie van de slijmvliezen kunnen optreden bij een baby die borstvoeding krijgt, zodat het geven van borstvoeding mogelijk moet worden gestopt. De mogelijkheid van sensibilisering dient in gedachten te worden gehouden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. In geval van toediening aan poliklinische patiënten is voorzichtigheid geboden bij het autorijden en het bedienen van machines, met het oog op mogelijke bijwerkingen als duizeligheid en draaierigheid.

4.8 Bijwerkingen

Onder bepaalde omstandigheden vertoont gentamicine ototoxische en/of nefrotoxische effecten. Een verminderde nierfunctie wordt vaak waargenomen bij patiënten die worden behandeld met gentamicine. Meestal wordt dit effect teniet gedaan wanneer toediening van het middel gestaakt wordt. In de meeste gevallen is nefrotoxiciteit geassocieerd met een extreem hoge dosering of langdurige behandeling, reeds bestaande nierafwijkingen, of met andere stoffen waarvan gemeld is dat ze nefrotoxisch zijn.

De bijwerkingen die ten minste mogelijk verband houden met de behandeling staan hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$);

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$);

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$);

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$);

Zeer zelden ($< 1/10.000$),

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaan- klassen	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen					Superinfectie (veroorzaakt door gentamicine- resistente bacteriën), pseudo- membraneuze colitis

Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Dyscrasie		Trombocytopenie, reticulocytopenie, leukopenie, eosinofilie, granulocytopenie, anemie	
Immuunsysteem-aandoeningen					Anafylactische reactie (waaronder anafylactische shock) en overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hypokaliëmie, hypocalciëmie, hypomagnesiëmie, pseudo-Bartter-syndroom bij patiënten die over een lange periode (meer dan 4 weken) met hoge doses worden behandeld), verlies van eetlust, gewichtsverlies	Hypofosfatemie	
Psychische stoornissen				Verwardheid, hallucinaties, mentale depressie	
Zenuwstelselaandoeningen			Polyneuropathieën, perifere paresthesie	Encefalopathie, convulsies, neuromusculaire blokkade, duizeligheid, evenwichtsstoornissen, hoofdpijn (zie ook rubriek 4.4)	
Oogaandoeningen				Zichtstoornissen	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				Schade aan het vestibulum, gehoorverlies, ziekte van Ménière, tinnitus, draaiierigheid (zie ook rubriek 4.4)	Irreversibel gehoorverlies, doofheid
Bloedvataandoeningen				Hypotensie, hypertensie	
Maagdarmsstelselaandoeningen			Braken, misselijkheid, verhoogde speekselvorming, stomatitis		
Lever- en galaandoeningen			Verhoogde aspartaataminotransferase (AST), verhoogde alanineaminotransferase (ALT), verhoogde alkalische fosfatase (ALP), reversibele toename van serum bilirubine (alle omkeerbaar)		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Allergisch huidexantheem	Roodkleuring van de huid	Erythema multiforme ² , alopecie	Stevens-johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Spierpijn (myalgie)	Amyostasie	
Nier- en	Vermin-		Verhoogde	Acuut nierfalen,	

urine wegaandoen ningen	derde nierfunctie		ureumgebonden stikstof in bloed	hyperfosfaturie, aminoacidurie, Fanconi- achtig syndroom bij patiënten die lange tijd met hoge doses worden behandeld, zie ook rubriek 4.4	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen			Verhoogde lichaamstempera- tuur	Pijn op de injectieplaats	

¹ Kan voorkomen als overgevoeligheidsreacties

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Gentamicine heeft een smal therapeutisch venster. In geval van accumulatie (bijvoorbeeld tengevolge van verminderde nierfunctie) kunnen nierschade en schade aan de vestibulocochleaire zenuw optreden.

Behandeling in geval van overdosering

Staak de medicatie. Er bestaat geen specifiek antigif. Gentamicine kan uit het bloed worden verwijderd door hemodialyse (bij peritoneale dialyse is de eliminatie langzamer en discontinu).

Behandeling van neuromusculaire blokkade

In geval van een neuromusculaire blokkade (meestal veroorzaakt door interacties, zie rubriek 4.5) wordt toediening van calciumchloride en indien nodig kunstmatige ademhaling aangeraden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere aminoglycosiden, ATC-code: J01GB03

Gentamicine is een aminoglycoside-antibioticum dat wordt geëxtraheerd uit *Micromonospora purpurea*. Het bestaat uit een mengsel van de structureel zeer verwante homologen gentamicine C1, C1a en C2. Het gentamicine-homoloog C2 is geïnclassificeerd als het bestanddeel met de hoogste toxiciteit. De antibacteriële werking van gentamicinesulfaat wordt bepaald op basis van eenheden en ook op basis van massa (gewicht). De volgende verhoudingen zijn van toepassing:
1 mg is equivalent aan 628 I.E., of 1 I.E. is equivalent aan 0,00159 mg gentamicinesulfaat.

Voor de internationale gentamicine-standaardstof specificiert de WHO een specifieke activiteit van 614 I.E./mg gentamicinesulfaat.

Werkingsmechanisme:

Gentamicine heeft een bactericide werking, zowel in de groeifase als in de rustfase van bacteriën. Het bindt aan de eiwitten van de 30S-subunits van de bacteriële ribosomen. Hierdoor wordt het mRNA verkeerd afgelezen ("misreading").

Verband tussen farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen

De aminoglycosiden vertonen een concentratieafhankelijk antibacterieel effect.

Gentamicine en andere aminoglycosiden vertonen in de meeste experimentele infectiemodellen *in vitro* en *in vivo* een duidelijk post-antibiotisch effect. Wanneer voldoende hoge doses worden toegediend, zijn deze geneesmiddelen daarom werkzaam tegen infecties met vele gevoelige micro-organismen, zelfs wanneer de concentratie in plasma en weefsels gedurende een deel van het doseringsinterval onder de MIC-grens blijft. Het post-antibiotische effect zorgt ervoor dat het doseringsinterval kan worden verlengd zonder verlies van werkzaamheid tegen de meeste Gram-negatieve bacteriën.

Resistentiemechanisme

Resistentie kan een gevolg zijn van het falen van de permeatie, een lage affiniteit voor het bacteriële ribosoom of inactivatie van gentamicine door bacteriële enzymen. Het ontstaan van resistentie tijdens de behandeling is uitzonderlijk.

Breekpunten

Volgens EUCAST gelden voor gentamicine de volgende grenswaarden:

Pathogeen	Gevoelig	Resistent
Enterobacteriaceae	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Niet species-gerelateerde breekpunten	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

De prevalentie van verkregen resistentie kan voor geselecteerde soorten geografisch en in de tijd variëren. Lokale informatie over de resistentie is daarom gewenst, in het bijzonder bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig dient deskundig advies te worden ingewonnen wanneer de lokale prevalentie van de resistentie zodanig is, dat het nut van het middel bij ten minste enkele typen infecties twijfelachtig is. Speciaal in zulke gevallen dienen monsters te worden verkregen om de micro-organismen die de infectie veroorzaken te identificeren en hun gevoeligheid voor gentamicine te bepalen.

Doorgaans gevoelige soorten (volgens EUCAST)
Aërobe Gram-positieve micro-organismen
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)
Aërobe Gram-negatieve micro-organismen
<i>Campylobacter coli</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Salmonella enterica subsp. Enterica</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>

Soorten waarbij verkregen resistentie problemen kan opleveren
Aërobe Gram-positieve micro-organismen
<i>Staphylococcus aureus (MRSA)</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
Aërobe Gram-negatieve micro-organismen
<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Inherent resistente organismen
Aërobe Gram-positieve micro-organismen
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
Aërobe Gram-negatieve micro-organismen
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Anaërobe micro-organismen
<i>Bacteroides spp</i>
<i>Clostridium difficile</i>
Andere
Atypische pathogenen
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

Afkortingen:

MSSA = Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus,

MRSA = Methicillin-resistent Staphylococcus aureus

Infecties veroorzaakt door Streptokokken of Enterokokken:

Aminoglycosiden zijn geschikte combinatiepartners voor andere antibiotica tegen Gram-positieve kokken.

Bij sommige indicaties (septikemie, endocarditis) zijn synergistische effecten met bèta-lactams beschreven.

Deze synergie wordt vernietigd bij Streptokokken of Enterokokken die in hoge mate resistentie tegen gentamicine hebben ontwikkeld.

Andere opmerkingen:

Synergistische effecten zijn beschreven met acylaminopenicillines (bijv. piperacilline) op

Pseudomonas aeruginosa, en met cefalosporines op *Klebsiella pneumoniae*.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Net als alle aminoglycoside-antibiotica wordt gentamicine na orale toediening nauwelijks geabsorbeerd door gezond darmslijmvlies. Daarom dient therapeutische toediening parenteraal te geschieden.

Er worden hogere piekwaarden en lagere dalwaarden gevonden wanneer de totale dagelijkse dosis wordt toegediend als een éénmaal-daagse infusie. Wanneer gentamicine via korte intraveneuze infusie van 30 minuten werd toegediend met een dosering van 4 mg/kg lichaamsgewicht per dag in drie verdeelde doses, bedroegen de gemeten piek- en dalwaarden van de gentamicineconcentraties bij volwassen patiënten respectievelijk 4,7 µg/ml en 1,0 µg/ml. Wanneer dezelfde dagelijkse dosis éénmaal per dag werd toegediend, werden piek- en dalconcentraties van 9,5 µg/ml en 0,4 µg/ml gemeten.

Therapeutische serumconcentraties liggen in het algemeen tussen 2 en 8 µg/ml. Therapeutische piekserumconcentraties liggen in het bereik van 5 - 10 µg/ml voor dosering meerdere malen per dag en van 20 – 30 µg/ml voor éénmaal-daagse dosering. Maximum serumconcentraties van 10 - 12 µg/ml mogen niet worden overschreden bij een traditionele toediening in meerdere doses per dag. Bij traditionele toediening in meerdere doses per dag mag de volgende dosis niet gegeven worden voordat de serumconcentratie tot onder de 2 µg/ml is gezakt.

Distributie

Het verdelingsvolume van gentamicine is ongeveer equivalent aan het volume extracellulair water. Bij pasgeborenen maakt water maximaal 70-75% van het lichaamsgewicht uit, vergeleken met 50-55% bij volwassenen. Het compartiment extracellulair water is groter (40% van het lichaamsgewicht

vergeleken met 25% lichaamsgewicht bij volwassenen). Daarom wordt het verdelingsvolume van gentamicine per kg lichaamsgewicht beïnvloed en deze waarde daalt met toenemende leeftijd van 0,5-0,7 l/kg voor een voortijdig geboren kind naar 0,25 l/kg voor een adolescent. Het grotere verdelingsvolume per kg lichaamsgewicht houdt in dat voor geschikte piekbloedconcentratie een hogere dosis per kg lichaamsgewicht moet worden toegediend.

De verdeling van gentamicine over de afzonderlijke organen leidt tot verschillende weefselconcentraties; de hoogste concentraties komen voor in het nierweefsel. Lagere concentraties worden gevonden in de lever en galblaas, de longen en de milt.

Gentamicine passeert de placenta; de foetale concentraties kunnen 30% van de maternale plasmaconcentraties bedragen. Gentamicine wordt in kleine hoeveelheden uigescheiden in de moedermelk (1/3 van de concentratie wordt hierin gevonden, net als bij het maternale plasma).

Na herhaalde injectie van gentamicine wordt ongeveer 50% van de concentraties die in plasma worden bereikt, gemeten in synoviaal, pleuraal, pericardiaal en peritoneaal vocht. De penetratie van gentamicine in het cerebrospinale vocht is laag als de meninges niet ontstoken zijn. Bij ontstoken meninges bereiken de concentraties waarden tot 30% van de in plasma gemeten concentraties.

Binding aan plasma-eiwitten: minder dan 10%.

Biotransformatie

Gentamicine wordt in het organisme niet omgezet, maar wordt onveranderd uitgescheiden in microbiologisch actieve vorm.

Eliminatie

Gentamicine wordt onveranderd geëlimineerd in microbiologisch actieve vorm, voornamelijk in de urine door glomerulaire filtratie. De dominante halfwaardetijd voor eliminatie bedraagt voor patiënten met normale nierfunctie ongeveer 2 - 3 uur.

Oudere patiënten elimineren gentamicine langzamer dan jongere volwassenen.

Kinderen hebben een kortere halfwaardetijd en hogere klaringssnelheden dan volwassen patiënten.

Bij pasgeborenen tot een leeftijd van drie weken is de serumhalfwaardetijd met ongeveer 1/3 verlengd vanwege de nog onrijpe nierfunctie en is de eliminatiesnelheid verlaagd. De halfwaardetijd voor eliminatie bedraagt gemiddeld 8 uur bij pasgeborenen van een zwangerschapsleeftijd van 26-34 weken vergeleken met ongeveer 6,7 uur bij pasgeborenen van een zwangerschapsleeftijd van 35-37 weken. Dienovereenkomstig nemen de klaringwaarden toe van ongeveer 0,05 l/u bij pasgeborenen van een zwangerschapsleeftijd van 27 weken naar 0,2 l/u bij pasgeborenen van een zwangerschapsleeftijd van 40 weken.

Een accumulatie van gentamicine treedt op in de tubulaire cellen van de niercortex. Een terminale halfwaardetijd van 100 - 150 uur is een gevolg van het vrijkomen van gentamicine uit dit diepliggende compartiment.

Eliminatie vindt onafhankelijk van de dosering plaats. Veel meer dan 90% van de stof wordt uitgescheiden via de nieren. Slechts 2% van de toegediende dosis wordt bij een normale nierfunctie extrarenaal uitgescheiden. De totale klaring bedraagt ongeveer $0,73 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$. Patiënten met een verminderde nierfunctie hebben een langere halfwaardetijd voor de eliminatie, afhankelijk van de mate waarin de nieren slechter werken. Vasthouden aan het standaard behandelingschema leidt tot accumulatie van het geneesmiddel.

Gentamicine is dialyseerbaar.

Tijdens extracorporale hemodialyse wordt, afhankelijk van de duur van de dialyse, 50% - 80% van de gentamicine uit het serum verwijderd. Peritoneale dialyse is ook mogelijk; hierbij liggen de halfwaardetijden voor eliminatie tussen 12,5 en 28,5 uur en wordt 25% van de dosis binnen 48 tot 72 uur verwijderd (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Chronische toxiciteit

In onderzoeken naar chronische toxiciteit (i.m. toediening) die zijn uitgevoerd met verschillende diersoorten zijn bij hoge doseringen nefrotoxische en ototoxische effecten waargenomen.

Mutageen en carcinogeen vermogen

Gentamicine was niet mutageen in *in vitro* en *in vivo* onderzoeken. Er zijn geen langetermijnonderzoeken naar het carcinogene vermogen van gentamicine bij dieren uitgevoerd.

Reproductietoxiciteit

Er bestaat een potentieel risico voor de foetus van beschadiging van het binnenoor en de nieren, zoals is waargenomen voor de categorie aminoglycosiden-antibiotica. Nierafwijkingen bij de foetus zijn beschreven bij ratten en cavia's na toediening van gentamicine aan de moederdieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

1 mg/ml oplossing voor infusie:

Natriumchloride
Water voor injectie

3 mg/ml oplossing voor infusie:

Dinatriumedetaat
Natriumchloride
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen. In geen enkel geval mogen aminoglycosiden in een infuusoplossing worden gemengd met bèta-lactam-antibiotica (bijv. penicillines, cefalosporines), erytromycine of lipiphysan, aangezien dit kan leiden tot fysisch-chemische inactivatie. Dit geldt ook voor combinaties van gentamicine met diazepam, furosemide, flecaïnideacetaat of heparinenatrium.

De volgende werkzame stoffen of oplossing voor reconstitutie/verduunning mogen niet gelijktijdig worden toegediend:

Gentamicine is onverenigbaar met amfotericine B, cefalotinenatrium, nitrofurantoïnenatrium, sulfadiazinenatrium en tetracyclines.

Toevoeging van gentamicine aan bicarbonaatbevattende oplossingen kan leiden tot het vrijkomen van kooldioxide.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend

3 jaar

Na de eerste opening

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt.

Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik. Het product mag doorgaans niet langer worden bewaard dan 24 uur bij 2 tot 8 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flessen van LD-polyethyleen met daarin 80 ml (1 mg/ml), 80 ml (3 mg/ml) en 120 ml (3 mg/ml).

1 mg/ml oplossing voor infusie:

10 x 80 ml

20 x 80 ml

3 mg/ml oplossing voor infusie:

10 x 80 ml

20 x 80 ml

10 x 120 ml

20 x 120 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gentamycine B. Braun 1 mg/ml oplossing voor infusie en Gentamycine B. Braun 3 mg/ml oplossing voor infusie zijn gebruiksklare formuleringen en mogen vóór toediening niet worden verdund.

De oplossing dient te worden toegediend met steriele instrumenten en met gebruik van aseptische technieken. De instrumenten dienen te worden gevuld met de oplossing om te voorkomen dat er lucht in het systeem wordt gebracht.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gedeeltelijk gebruikte containers niet opnieuw aansluiten.

Ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

De oplossing dient vóór toediening visueel te worden gecontroleerd op aanwezigheid van partikels en verkleuring. De oplossing mag alleen worden gebruikt als ze helder is en vrij van partikels.

Voor aanvullende informatie verwijzen we naar rubriek 4.2.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen, Duitsland

Postadres:
B. Braun Melsungen AG
34209 Melsungen, Duitsland

Tel: +49/5661/71-0
Fax: +49/5661/71-4567

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE 333024 (80 ml, 1mg/ml)
BE 333033 (80 ml, 3mg/ml)
BE 333042 (120 ml, 3mg/ml)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02/02/2009
Datum van laatste hernieuwing: 28/03/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2024.