

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gensumycin 40 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska innehåller: gentamicinsulfat motsvarande 40 mg gentamicin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Injektionsvätskan är klar till lätt opalescent/färglös till ljusgul.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Allvarliga infektioner utgånga från lungor, urinvägar eller tarm. Intraabdominella infektioner. Endokardit.

Hänsyn skall tas till officiella riktlinjer för ändamålsenlig användning av antibiotika.

4.2 Dosering och administreringsätt

Allmänt: Dosering och doseringsintervall bör anpassas individuellt och efter njurfunktion.

Dosering till vuxna, ungdomar och barn över 2 år med normal njurfunktion:

Rekommenderad dagsdos är 3-6 mg/kg kroppsvikt. Dagsdosen ges med fördel en gång dagligen men kan delas upp i två doseringstillfällen. Lokala/nationella rekommendationer angående dosering en gång dagligen ska följas.

Behandlingstiden är vanligen 7-10 dagar. Patienten bör hydreras tillräckligt under behandlingen.

Dosering till barn under två år: Från fyra veckors ålder ges 4,5-7,5 mg/kg kroppsvikt dagligen.

Dagsdosen ges med fördel en gång dagligen men kan delas upp i två doseringstillfällen.

Dosering till nyfödda: Dagsdosen till nyfödda barn är 4-7 mg/kg kroppsvikt. På grund av den längre halveringstiden ska dosen ges en gång dagligen.

Dosering vid infektioner hos patienter med nedsatt njurfunktion: Hos vuxna med nedsatt njurfunktion ska intervallet mellan två injektioner vara minst 24 timmar och kan förlängas till 36-48 timmar. Eftersom gentamicin huvudsakligen elimineras via njurarna genom glomerulär filtration är eliminationshastigheten beroende av patientens njurfunktion och den rekommenderade dagsdosen skall därför anpassas till njurfunktionen. Om njurfunktionen är nedsatt och dosen ej minskas och/eller doseringsintervallen ej förlängs kan onormalt höga och möjligen toxiska koncentrationer uppnås i blod och vävnader pga ackumulation. Graden av nedsatt njurfunktion bör kontrolleras genom bestämning av S-kreatinin eller kreatininclearance. Eftersom effekten av aminoglykosider är korrelerad till $C_{\max}$

(se avsnitt 5.1) ges alla patienter initialt en normaldos (3-6 mg/kg kroppsvikt). Hos patienter med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning baseras doseringsintervallet på dalvärdet, se *Behandlingskontroll*. Det saknas data för rekommendationer för upprepade dosering till patienter med grav njurfunktionsnedsättning, dvs där adekvat dalvärde inte uppnås inom 48 timmar. Koncentrationen av gentamicin i serum bör följas regelbundet, se *Behandlingskontroll*.

Dosrekommendation för barn med nedsatt njurfunktion saknas.

Patienter som genomgår hemodialys:

Dokumentationen för dosering till patienter som genomgår hemodialys är bristfällig. Vanligen använd dosering vid slutet av varje dialysperiod är 1-1,7 mg/kg beroende på infektionens svårighetsgrad. Hos barn kan en dos av 2 till 2,5 mg/kg administreras.

Administreringsätt

Dosen av Gensumycin sätts till lämplig mängd eller 100-200 ml infusionslösning. Blandningen ges som intravenöst dropp under ca 30 minuter till 1 timme (administrering en gång dagligen). Vid administrering två gånger dagligen kan injektionsvätskan även ges långsamt (3-5 min.) direkt intravenöst utan föregående spädning eller intramuskulärt (samma doser intramuskulärt som intravenöst).

Bolus intravenös dos eller intramuskulär dos rekommenderas inte vid administrering en gång dagligen.

Behandlingskontroll

Koncentrationsbestämning av gentamicin i serum rekommenderas särskilt hos äldre, hos nyfödda samt vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Terapikontroll: Koncentrationen i prov taget omedelbart före ny dos (dalvärdet) bör ej överstiga 2 µg/ml vid administrering två gånger dagligen och 1 µg/ml vid administrering en gång dagligen. I prov taget 1 timme efter påbörjad administrering bör koncentrationen av gentamicin i serum vara minst 4 µg/ml. En progressiv ökning av dalvärdet avslöjar en pågående ackumulering, varvid dosintervallet skall förlängas.

Provtagning: Prov bör tas 2:a behandlingsdygnet omedelbart före nästa dos (dalvärde). Vanligtvis rekommenderas 2-3 koncentrationsbestämningar per vecka.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 samt övriga aminoglykosider.

4.4 Varningar och försiktighet

För att undvika biverkningar rekommenderas kontinuerlig övervakning (innan, under och efter behandling) av njurfunktion (serumkreatinin, kreatininclearance), kontroll av vestibularis- och chochleafunktion samt lever- och laboratorieparametrar (se avsnitt 4.8).

Försiktighet vid njurinsufficiens. Samtidig behandling med andra potentiellt oto- och nefrotoxiska medel bör undvikas. Kombinationen med cefalosporiner kan medföra ökad risk för njurskada. Barn i neonatalperioden bör behandlas med Gensumycin endast vid allvarliga eller livshotande infektioner.

Neuromuskulär blockad och respiratorisk paralys finns rapporterat hos djur efter doser som är många gånger högre än de rekommenderade. Hänsyn till detta bör tagas där aminoglykosider ges till patienter som även får anestetika, neuromuskulärblockerande ämnen eller massiva transfusioner av citrat-blod. Om blockad inträffar kan den hävas av kalciumsalter.

Diarré och pseudomembranös kolit har observerats när gentamicin kombineras med andra antibiotika. Dessa diagnoser bör övervägas hos varje patient som utvecklar diarré under eller omedelbart efter behandlingen. Gentamicin bör avbrytas om patienten lider av svår diarré och/eller blodig diarré under

behandlingen och en lämplig behandling bör inledas. Läkemedel som hämmar peristaltik ska inte ges (se avsnitt 4.8).

Behandling med gentamicin kan ge ökad tillväxt av läkemedelsresistenta mikroorganismer. Om detta händer bör en lämplig behandling initieras.

Försiktighet bör iakttas vid användning av gentamicin vid behandling av sjukdomar som karaktäriseras av myasthenia.

Gentamicin ska endast användas till patienter med myasthenia gravis vid svåra och livshotande infektioner när inga andra alternativ är möjliga och behandlingen bör övervakas noggrant.

Fall av ototoxicitet har rapporterats med aminoglykosider som administrerats till patienter med mitokondriella mutationer, särskilt m.1555A>G-mutationen som tyder på en ökad risk för ototoxicitet hos dessa patienter, inklusive fall där patientens aminoglykosidnivåer i serum låg inom det rekommenderade intervallet. Vissa fall var associerade med anamnes på dövhet och/eller mitokondriell mutation hos modern. Mitokondriella mutationer är sällsynta och penetransen av denna observerade effekt är okänd.

Det finns en ökad risk för ototoxicitet hos patienter med mitokondriella DNA-mutationer (särskilt A till G-substitution av nukleotid 1555 12S rRNA-genen), även om serumnivåer av aminoglykosid ligger inom det rekommenderade intervallet under behandlingen. Alternativa behandlingsmöjligheter bör övervägas för dessa patienter.

Hos patienter med en maternell familjeanamnes av relevanta mutationer eller aminoglykosidinducerad dövhet bör alternativa behandlingar eller genetisk testning övervägas före administrering.

Gensumycin innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 5,06 mg natrium per injektionsflaska (2 ml), motsvarande 0,25% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av gentamicin och andra potentiellt oto- eller nefrotoxiska läkemedel ska undvikas. Potenta diuretika, såsom etakrynsyra och furosemid antas öka risken för ototoxicitet medan amfotericin B, cisplatin och ciklosporin eventuellt ökar risken för nefrotoxicitet.

Vid samtidig i.v. administrering av gentamicin (80 mg) och furosemid (40 mg) minskar clearance av gentamicin med ca 40 % med förhöjda plasmakoncentrationer som följd.

Kombination kan kräva dosanpassning:

Ciklosporin: Additiv nefrotoxicitet har dokumenterats för kombinationen ciklosporin – gentamicin vid njurtransplantation.

Indometacin: Ökar serumkoncentrationen av gentamicin, vilket måste beaktas vid behandling av nyfödda som behandlas med indometacin, eftersom risken för nefrotoxicitet ökar.

Aminoglykosider, såsom gentamicin, kan verka som neuromuskulärt blockerande medel och således blockera effekterna av neostigmin eller pyridostigmin.

Samtidig användning av orala antikoagulantia kan minska trombinkoncentrationen och öka blödningsrisken.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Behandling med äldre aminoglykosider som streptomycin, har skadat fostrets hörselnerv och lett till dövhet. Inga fall av medfödd hörselskada är kända efter behandling med nu godkända aminoglykosider. Det finns endast begränsad information om användning av gentamicin under graviditet. Gentamicin passerar placentan och enligt djurstudier finns det en risk för ototoxicitet (hörsel-balansnervskada) och/eller njurskada hos fostret. Gentamicin ska endast användas under graviditet vid livshotande infektioner, där nyttan förväntas vara större än de eventuella riskerna. I sådana fall rekommenderas uppföljning av serumkoncentrationen av gentamicin hos modern (se avsnitt 4.2). Även uppföljning av barnets hörsel och njurar rekommenderas.

Amning

Gentamicin utsöndras i modersmjölk och har setts hos ammade nyfödda/spädbarn till en behandlad mamma.

Mängden gentamicin som erhålls från bröstmjölk kommer sannolikt inte att resultera i signifikanta nivåer i serumet hos det ammade barnet, förutom i de fall då slemhinnan i barnets mage och tarmar är allvarligt eroderad.

Om spädbarnet ammas under behandlingen med gentamicin, rekommenderas det att övervaka potentiella effekter i mag-tarmkanalen samt att övervaka serumkoncentrationen av gentamicin hos spädbarnet (se avsnitt 4.2).

Om serumkoncentrationen av gentamicin hos spädbarnet överstiger 1 µg/ml, bör antingen amning eller gentamicinbehandling avbrytas eller gentamicindosen minskas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På grund av biverkningar såsom vestibularispåverkan med yrsel och balansrubbing har Gensumycin påtagliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är i regel dosrelaterade. De viktigaste är ototoxiska och nefrotoxiska reaktioner.

Följande biverkningar är klassificerade efter organklass och frekvens enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet	<i>Mindre vanliga:</i> Eosinofili, trombocytos. <i>Sällsynta:</i> Anemi, leukopeni, trombopeni.
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Sällsynta:</i> Huvudvärk. <i>Ingen känd frekvens:</i> Perifer neuropati, krampanfall, CNS-toxicitet, inklusive encefalopati, förvirring, letargi, depression och hallucinationer.
Öron och balansorgan	<i>Vanliga:</i> Vestibularispåverkan med illamående, yrsel och balansrubbing. Hörselnedsättning. <i>Ingen känd frekvens:</i> Irreversibel hörselnedsättning, dövhet
Blodkärl	<i>Sällsynta:</i> Hypotension.
Lever och gallvägar	<i>Mindre vanliga:</i> Transaminasstegring.
Hud och subkutan vävnad	<i>Vanliga:</i> Exantem, klåda. <i>Mindre vanliga:</i> Urtikaria. <i>Ingen känd frekvens:</i> Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys
Njurar och urinvägar	<i>Vanliga:</i> Proteinuri, serumkreatininstegring, ureaförhöjning. <i>Mycket sällsynta:</i> Akut njursvikt, Fanconi-liknande syndrom hos patienter som fått långvarig högdosbehandling. <i>Ingen känd frekvens:</i> Nefrotoxicitet (vanligen reversibel)

Immunsystemet	<i>Ingen känd frekvens: Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion (inklusive anafylaktisk chock), överkänslighet (se avsnitt 4.3).</i>
Infektioner och infestationer	<i>Ingen känd frekvens: Superinfektion (orsakad av gentamicinresistent bakterie), pseudomembranös kolit</i>
Metabolism och nutrition	<i>Sällsynta: Hypomagnesemi i samband med långvarig behandling</i>

Risk för vestibularskada finns vid höga koncentrationer av gentamicin i blod och vävnader (se avsnitt 4.4). Lättare fall av hörselnedsättning är ofta reversibla. Irreversibla fall har rapporterats. Skador har huvudsakligen observerats hos patienter med uremi eller nedsatt njurfunktion, samt i samband med höga doser, täta doseringsintervall och vid långa behandlingstider. Njurpåverkan har normaliserats när produkten utsatts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Toxicitet: 60 mg i.v. var 8:e timma till vuxen med njursufficiens gav allvarlig intoxikation.

Symtom: Hörselskador, yrsel, tinnitus, njurskador. I sällsynta fall neuromuskulär blockad med andningsförlamning. Kramper.

Behandling: Följ serumkoncentrationen. Sörj för god, gärna något ökad diures. Andningsunderstöd och annan symtomatisk behandling efter behov. Vid höga plasmanivåer och samtidig njursvikt ev. hemodialys.

Kalciumsalter har getts i.v. för att avlägsna den neuromuskulära blockering som orsakas av gentamicin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella aminoglykosider.

ATC-kod: J01GB03

Gentamicin tillhör gruppen aminoglykosider med baktericid verkan, som utövas genom att påverka bakteriernas proteinsyntes.

Aminoglykosider har en snabb, koncentrationsberoende avdödning och lång persisterande effekt, vilket gör att höga doser är fördelaktigt från effektsynpunkt och att långa doseringsintervall kan tillåtas. Den farmakokinetiska parameter som bäst korrelerar till effekt är maximal serumkoncentration i relation till MIC (C_{max}/MIC).

Antibakteriellt spektrum

Känsliga	<i>Staphylococcus aureus</i> och koagulasnegativa stafylokocker <i>Haemophilus influenzae</i> <i>E coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Proteus</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Salmonella</i> och <i>Shigella</i>
Resistenta	Streptokocker, pneumokocker och enterokocker Meningokocker <i>Burkholderia cepacia</i> och <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Legionella</i> Anaeroba bakterier inklusive <i>Bacteroides</i> och <i>Clostridium difficile</i> <i>Chlamydia</i> och <i>Mycoplasma</i>

Resistens förekommer (1-10 %) hos *Pseudomonas aeruginosa* och är vanlig (>10 %) hos koagulasnegativa stafylokocker.

Korsresistens förekommer mellan aminoglykosiderna.

I kombination med ett betalaktamantibiotikum uppnås ofta en synergistisk effekt mot flertalet bakterier inklusive streptokocker och enterokocker.

Resistenssituationen varierar geografiskt och information om de lokala resistensförhållandena bör inhämtas via lokalt mikrobiologiskt laboratorium.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Gentamicin absorberas ej från mag-tarmkanalen utan måste tillföras intravenöst eller intramuskulärt. Hela den givna dosen är farmakologiskt aktiv då bindningen till plasmaproteiner är negligerbar. Koncentrationen av gentamicin i serum efter intramuskulär tillförsel som infusion: En intramuskulär injektion av 1,0 – 1,5 mg gentamicin/kg kroppsvikt ger maximal koncentration i serum efter ½ -1 timma. Terapeutisk koncentration kvarstår i 6-8 timmar. En intravenös infusion av 1,0 – 1,5 mg gentamicin/kg kroppsvikt givet under en period av ½ till högst 2 timmar ger 10 minuter efter avslutad infusion samma maximala koncentration som efter avslutad intramuskulär injektion.

Distribution

Efter parenteral administrering distribueras gentamicin snabbt till olika vävnader via blod, lymfa och urin. Gentamicin passerar såväl peritoneal- som placentabariärerna. Gentamicins distributionsvolym är ekvivalent med volymen av extracellulärvätskan. Hos nyfödda utgör vatten 70 till 75% av kroppsvikten jämfört med 50 till 55 % hos vuxna. Det extracellulära vätskerummet är större (40 % av kroppsvikten jämfört med 25 % av kroppsvikten hos vuxna). Distributionsvolym av gentamicin per kilo kroppsvikt påverkas därför av stigande ålder och sjunker från 0,5 till 0,7 l/kg för nyfödda prematurer till 0,25 l/kg för ungdomar. Den större distributionsvolymen per kilo kroppsvikt innebär att en högre dos per kilo kroppsvikt måste ges för att uppnå adekvat serumkoncentration.

Elimination

Gentamicin metaboliseras ej. Utsöndringen sker huvudsakligen via njurarna genom glomerulär filtration och mycket höga koncentrationer (över 100 mg/ l) av aktivt gentamicin erhålles därigenom i urinen. Obetydlig utsöndring sker genom levern. Clearance för gentamicin och kreatinin löper i stort sett parallellt.

Hos patienter med normal njurfunktion har gentamicin en halveringstid i serum på ca 2-3 timmar. Halveringstiden förlängs vid nedsatt njurfunktion. Hos nyfödda är eliminationshastigheten reducerad på grund av outvecklad njurfunktion. Halveringstiden har ett medelvärde på ungefär 8 timmar hos nyfödda med en gestationsålder mellan 26-34 veckor jämfört med cirka 6,7 timmar hos nyfödda med

en gestationsålder mellan 35 – 37 veckor. På motsvarande sätt ökar clearance från omkring 0,05 l/h hos nyfödda med en gestationsålder av 27 veckor till 0,2 l/h hos nyfödda i gestationsåldern 40 veckor.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid, svavelsyra (för pH-justering), natriumhydroxid (för pH-justering) och vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Gensumycin kan sättas till följande infusionslösningar: Glukos, infusionslösning 55 mg/ml, 0,1 g/ml; Rheomacrodex med glukos, lösning för infusion 10%; Ringer, infusionslösning; Ringer laktat, infusionslösning; natriumklorid, infusionslösning 9 mg/ml.
Andra antibiotika eller läkemedel skall ej tillsättas.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska 5x2 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk. Beredda blandningar skall användas inom 12 timmar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Amdipharm Limited
Unit 17
Northwood House
Northwood Crescent
Northwood
Dublin 9
D09 V504
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9753

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1982-02-05/2009-12-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-09-01