

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gentamicin Macure 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Gentamicin Macure 20 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Gentamicin Macure 40 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Gentamicin Macure 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning:

En ampull innehåller gentamicinsulfat motsvarande 20 mg gentamicin per 2 ml.
Gentamicinkoncentrationen är 10 mg/ml.

Gentamicin Macure 20 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning:

En ampull innehåller gentamicinsulfat motsvarande 40 mg gentamicin per 2 ml.
Gentamicinkoncentrationen är 20 mg/ml.

Gentamicin Macure 40 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning:

En ampull innehåller gentamicinsulfat motsvarande 80 mg gentamicin per 2 ml.
Gentamicinkoncentrationen är 40 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, något gul lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Gentamicin Macure är avsett för behandling av allvarliga livshotande infektioner hos vuxna och barn från födseln när mindre toxiska antimikrobiella läkemedel inte är effektiva, särskilt när etiologin är okänd eller när septikemi orsakad av gramnegativa bakterier misstänks (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1). I allmänhet ska användning baseras på resultaten av bakterieodling och test av antimikrobiell resistens. För allvarliga infektioner med okänd etiologi måste gentamicin användas i kombination med andra relevanta antibiotika (huvudsakligen tillsammans med ett betalaktamantibiotikum eller ett antimikrobiellt läkemedel som är effektivt mot anaeroba bakterier) tills resultaten av bakterieodling och test av antimikrobiell resistens är tillgängliga.

Under dessa förhållanden är gentamicin avsett för behandling av följande infektioner:

- komplicerade urinvägsinfektioner, inklusive akut pyelonefrit
- sjukhusförvärvade infektioner i nedre luftvägarna, inklusive allvarlig pneumoni
- intraabdominella infektioner, inklusive peritonit
- infektioner associerade med allvarliga brännskador
- bakteriell endokardit.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Allmänt

Övervakning av läkemedelskoncentration i serum rekommenderas, se "Övervakning av gentamicinkoncentrationer i serum". Patienten ska vara tillräckligt hydrerad under behandlingen.

Vuxna med normal njurfunktion

Rekommenderad daglig dos är 3–6 mg/kg kroppsvikt per dag som 1 (föredras) upp till 2 doser (se avsnitt 4.4). Behandlingstiden är högst 7 dagar och avslutas vanligtvis efter 48 till 72 timmars behandling (d.v.s. när resultat från antimikrobiella känslighetstester blir tillgängliga).

Den högsta dosen på 6 mg/kg/dag rekommenderas i början av behandlingen, vid allvarliga infektioner och/eller då det finns risk för infektion orsakad av en bakteriestam med nedsatt känslighet och med förhöjd minsta hämmande koncentration (MIC) för gentamicin.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Njurfunktionen måste övervakas under pågående behandling med gentamicin eftersom den kan fluktuera jämfört med inledande analyser (t.ex. på grund av gentamicintoxicitet eller septikemi).

Hos vuxna med nedsatt njurfunktion ska dosintervallet vara minst 24 timmar och kan förlängas till 36–48 timmar. Eftersom gentamicin huvudsakligen elimineras via njurarna genom glomerulär filtration är elimineringshastigheten beroende av patientens njurfunktion och den rekommenderade dygnsdosen ska därför anpassas till njurfunktionen. Om njurfunktionen är nedsatt och dosen inte minskas och/eller dosintervallet inte förlängs, kan onormalt höga och möjligen toxiska koncentrationer uppnås i blod och vävnader på grund av ackumulering. Graden av nedsatt njurfunktion ska kontrolleras genom att bestämma serumkreatinin och kreatininclearance. Alla patienter ska inledningsvis få en normal dos eftersom effekten av aminoglykosider är korrelerad med C_{max} . Hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion ska dosintervallet baseras på dalvärden, se "Övervakning av gentamicinkoncentrationer i serum". Det finns inga data för att stödja en rekommendation avseende användning av flera doser hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion, d.v.s. när adekvata dalvärden inte erhålls inom 48 timmar. Koncentrationer av gentamicin i serum ska övervakas regelbundet, se *Övervakning av gentamicinkoncentrationer i serum* och *Nedsatt njurfunktion* i avsnitt 4.4.

Dosrekommendation för barn med nedsatt njurfunktion saknas.

Förlängning av dosintervall vid den normala dosen:

Tabellen nedan kan användas som referens för att välja ett dosintervall i händelse av nedsatt njurfunktion:

<i>Kreatininclearance, ml/min</i>	<i>Exempel på dosintervall i timmar</i>
≥ 60 ml/min	24
59–40 ml/min	36
30–39 ml/min	48
< 30 ml/min	Användning rekommenderas inte

Patienter som genomgår hemodialys

Dokumentation för dosering till patienter som genomgår hemodialys är begränsad. En dos på 1–1,7 mg/kg ges vanligtvis i slutet av varje dialys, beroende på infektionens svårighetsgrad.

Det finns inga data tillgängliga som stödjer korrekt dos för barn efter hemodialys.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig.

Äldre

Äldre patienter kan vara känsligare för aminoglykosidtoxicitet, oavsett om det är sekundärt till tidigare hörselnedsättning/balansnedsättning eller njurfunktion på gränsen till att vara nedsatt. Behandling ska

därför övervakas noga med frekventa mätningar av gentamicinnivåer i serum, bedömning av njurfunktion och tecken på ototoxicitet.

Om njurfunktionen är nedsatt ska den dagliga rekommenderade dosen eller dosintervallet justeras (se *Nedsatt njurfunktion*).

För mer information se även *Övervakning av gentamicinkoncentrationer i serum* och *Äldre* i avsnitt 4.4.

Pediatrisk population

Barn och ungdomar med normal njurfunktion (ålder 1–18 år)

Rekommenderad daglig dos är 3–6 mg/kg kroppsvikt per dag som 1 (föredras) upp till 2 doser.

Spädbarn (ålder 1–12 månader) och nyfödda (ålder 0–4 veckor)

Daglig dos för spädbarn efter den första levnads månaden är 4,5–7,5 mg/kg kroppsvikt per dag som 1 (föredras) upp till 2 doser.

Daglig dos för nyfödda är 4–7 mg/kg kroppsvikt per dag. Nyfödda ges den dagliga dosen som en dos på grund av den längre halveringstiden.

Vid nedsatt njurfunktion måste den rekommenderade dagliga dosen minskas och justeras enligt njurfunktionen.

För mer information se även *Övervakning av gentamicinkoncentrationer i serum* och avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2.

Patienter med fetma

Den inledande dosen ska baseras på idealisk kroppsvikt plus 40 % av viktöverskott.

Läkemedelskoncentrationer ska övervakas, se även avsnitt 4.4 och *Övervakning av gentamicinkoncentrationer i serum*.

Dosen i mg/kg måste beräknas enligt justerad kroppsvikt:

Justerad kroppsvikt = ideal vikt + $0,43 \times$ övervikt

(Övervikt = total vikt - ideal vikt)

Lorentz formel (ideal vikt uttryckt i kg):

Kvinnor = $\text{längd (cm)} - 100 - [\text{längd (cm)} - 150]/2$

Män = $\text{längd (cm)} - 100 - [\text{längd (cm)} - 150]/4$

Villkor för att använda denna formel:

- ålder över 18 år
- längd mellan 140 och 220 cm.

Övervakning av gentamicinkoncentrationer i serum:

Koncentrationsövervakning av gentamicin i serum rekommenderas, särskilt hos patienter med fetma, patienter som får behandling i mer än 3 dagar, hos äldre, hos nyfödda samt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Prover tas i slutet av ett dosintervall (dalvärde). Koncentrationen i ett prov taget omedelbart före en ny dos (dalkoncentration) ska inte överskrida 2 mikrogram/ml vid dosering två gånger dagligen och 1 mikrogram/ml vid dosering en gång dagligen. Övervakning före dos ("dalvärde") rekommenderas för att säkerställa att intervallet mellan doserna är korrekt.

Toppvärden, tagna en timme efter en intravenös bolusdos eller intramuskulär bolusdos, eller

30 minuter efter slutet av en infusion ska vara minst 4 mikrogram/ml. Övervakning efter dos

("toppvärde") rekommenderas för att kontrollera tillräckligheten för en dos eller för att säkerställa att dosen inte är för hög och kan orsaka toxicitet.

Hos patienter med nedsatt njurfunktion får toppkoncentrationer av gentamicin i serum aldrig överstiga 12 mikrogram/ml och dalkoncentrationer av gentamicin i serum måste vara lägre än eller lika med 1 mikrogram/ml innan en ny dos en gång dagligen administreras.

En progressiv ökning av dalkoncentrationen tyder på pågående ackumulering och dosintervallet ska då ökas. Ett prov ska tas under den andra behandlingsdagen omedelbart före nästa dos (dalkoncentration). I allmänhet rekommenderas 2-3 koncentrationsbestämningar per vecka.

Administreringssätt

Gentamicin Macure rekommenderas enligt följande:

- För intramuskulär administrering: 40 mg/ml
- För intravenös administrering (bolus och infusion): 10 mg/ml, 20 mg/ml och 40 mg/ml

Gentamicindosen är densamma oavsett om den ges intravenöst eller intramuskulärt. Injektionen är smärtfri. Intravenös administrering är lämplig för att behandla patienter med septikemi, septisk chock, allvarliga brännskador, blödning eller minskad muskelmassa.

Gentamicin administreras som en intravenös infusion under 0,5–1 timme vid dosering en gång dagligen.

Om den dagliga dosen delas upp i flera doser kan dosen administreras intramuskulärt (endast 40 mg/ml), som intravenös bolusdos (10 mg/ml, 20 mg/ml och 40 mg/ml som måste administreras långsamt under 2–3 minuter för att undvika risken för akut neurotoxicitet) eller som en intravenös infusion. Intravenös bolusdos eller intramuskulär administrering ska inte användas för dosering en gång dagligen.

Gentamicin kan tillsättas följande infusionsvätskor: 50 mg/ml (5 %) och 100 mg/ml (10 %) glukoslösning, dextran 40 10 % i 5 % glukoslösning, Ringers lösning, Ringers laktat-lösning och 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning.

Den förskrivna dosen av gentamicin ska lösas upp i 100–200 ml i en infusionsvätska. Koncentration av gentamicin i lösningen får inte överskrida 1 mg/ml (0,1 %). Använd omedelbart efter spädning.

Den beredda lösningen administreras som en intravenös infusion under cirka 0,5–1 timme.

Den ospädda injektionslösningen kan även ges som en långsam injektion (2–3 min) direkt i en ven. Inga andra antibiotika eller läkemedel får tillsättas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot gentamicin, andra aminoglykosider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Intraventrikulär administrering hos nyfödda och spädbarn under 1 år (se avsnitt 4.4).

En historik av allvarliga toxiska reaktioner på aminoglykosider kan kontraindicera användningen av alla aminoglykosider på grund av de kända korskänsligheterna för patienter mot läkemedel i denna klass.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Användning av aminoglykosider får endast ske inom ett strikt ramverk för förskrivning (indikationer begränsade till allvarliga infektioner eller fall av resistenta bakterier och förskrivna behandlingsregimer måste följas strikt) och ska följas upp på lämpligt sätt.

Risken för att utveckla renala och auditiva toxiciteter ökar med behandlingstider längre än 5–7 dagar, även hos friska individer. Denna risk är signifikant större hos patienter med befintlig nedsatt njurfunktion. Tidiga tecken på toxicitet kan dock fortfarande uppträda, särskilt efter de inledande doserna. Se *Ototoxicitet* och *Nedsatt njurfunktion*.

För att undvika biverkningar rekommenderas kontinuerlig övervakning (före, under och efter behandling) av njurfunktion (serumkreatinin, kreatininclearance), kontroll av vestibulär och kokeär funktion samt lever- och laboratorieparametrar. Se avsnitt 4.2, *Övervakning av gentamicinkoncentrationer i serum*.

Ototoxicitet

Ototoxicitet (såsom permanent hörsselförlust) har rapporterats efter användningen av aminoglykosider, inklusive gentamicin. Risken är större hos patienter med nedsatt njurfunktion, patienter som får behandling med hög dos och/eller långvarig behandling, nyfödda, spädbarn och äldre. För att undvika biverkningar rekommenderas kontinuerlig övervakning (före, under och efter behandling) av

njurfunktion (serumkreatinin, kreatininclearance), kontroll av vestibulär och kokleär funktion samt lever- och laboratorieparametrar (se avsnitt 4.2 och 4.8). Försiktighet ska iakttas med upprepad användning.

Samtidig användning av läkemedel med inneboende ototoxicitet ökar risken för vestibulär och kokleär skada (se avsnitt 4.5).

Mitokondriemutationer

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

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

Samtidig användning med muskelavslappnande medel eller massiva transfusioner av citrerat blod

Neuromuskulär blockad och respiratorisk paralyt har rapporterats efter administrering av aminoglykosider hos patienter som fått behandling med icke-depolariserande muskelavslappnande medel under anestesi. Dessa patienter ska också övervakas mycket noga (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Risken för förlängd eller sekundär apné ska övervägas om läkemedlet administreras till sövda patienter som samtidigt får neuromuskulära blockerare eller patienter som får massiva transfusioner av citrerat blod. Om en blockad inträffar kan den behandlas med kalciumsalter (se avsnitt 4.5).

Myasthenia gravis

Gentamicin ska endast användas till patienter med myasthenia gravis vid allvarliga och livshotande infektioner när inga andra alternativ är möjliga. Behandlingen kräver noggrann övervakning.

Samtidig användning av neurotoxiska eller nefrotoxiska antibiotika

Samtidig och/eller sekventiell systemisk eller lokal behandling med andra potentiellt neuro- och/eller nefrotoxiska medel ska undvikas, se avsnitt 4.5.

Nedsatt njurfunktion

Vid samtidig akut eller kroniskt nedsatt njurfunktion ska aminoglykosider användas endast då det är absolut nödvändigt. Samtliga möjliga icke-nefrotoxiska alternativ ska övervägas. Dosjusteringar krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

I isolerade fall kan akut njursvikt inträffa (se avsnitt 4.8).

Patienter med allvarliga brännskador

Patienter med allvarliga brännskador ska övervakas extra noga på grund av den förändrade farmakokinetiken. Hos brännskadade patienter kan minskade koncentrationer av gentamicin i serum leda till minskad effekt. Därför kan övervakning av toppvärden i plasma vara lika kliniskt relevant som dalkoncentrationer. Se även avsnitt 4.2.

Nyfödda och spädbarn

Hos nyfödda ska gentamicin endast användas för att behandla allvarliga och livshotande infektioner. En ökning av mortalitet har observerats hos nyfödda och spädbarn yngre än 1 år som fick gentamicin via intraventrikulär injektion. Se även avsnitt 4.1, 4.2, 4.3 och 5.2.

Äldre

Äldre patienter kan ha nedsatt njurfunktion som inte visar sig i rutinanalyser som ureakväve i blodet (BUN) och serumkreatinin. Bestämning av kreatininclearance är exaktare och övervakning av njurfunktion är särskilt viktigt hos dessa patienter. Se även avsnitt 4.2.

Patienter med fetma

Dosberäkningar ska baseras på idealisk kroppsvikt (se avsnitt 4.2). I fall då BMI är $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ska gentamicinkoncentrationer i serum noggrant övervakas.

Superinfektioner

Behandling med gentamicin kan ge ökad tillväxt av läkemedelsresistenta mikroorganismer och därför är kontinuerlig övervakning av patientens tillstånd nödvändig. Om detta händer ska en lämplig behandling inledas.

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 ska inledas. Läkemedel som hämmar peristaltik ska inte ges (se avsnitt 4.8).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra aminoglykosider (kanamycin, neomycin, streptomycin, tobramycin och netilmicin) vid samtidig administrering av gentamicin är kontraindicerade på grund av ökad risk för nefrotoxicitet och ototoxicitet.

Ototoxiska medel

Samtidig användning av läkemedel med inneboende ototoxicitet ska undvikas på grund av ökad risk för vestibulokokleär skada (t.ex. vankomycin, aminoglykosider, cytotoxiska medel och diuretika såsom etakrynsyra och furosemid). Om sådan kombination är nödvändig måste övervakning av auditiv funktion utökas (se avsnitt 4.4).

Nefrotoxiska medel

Samtidig användning av läkemedel med inneboende njurtoxicitet ska undvikas på grund av ökad risk för nefrotoxicitet, t.ex. cefalosporiner (särskilt cefaloridin), cytotoxiska medel, amfotericin B, pentamidin, cisplatin, ciklosporin, joderade kontrastmedel, antivirala läkemedel, takrolimus och NSAID. Om sådan kombination är nödvändig måste övervakning av njurfunktion utökas (se avsnitt 4.4).

Furosemid

I händelse av samtidig intravenös administrering av gentamicin (80 mg) och furosemid (40 mg) minskar gentamicinclearance med cirka 40 %, vilket resulterar i ökade plasmakoncentrationer.

Indometacin

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

Neuromuskulära blockerare

Neuromuskulär blockad och andningsdepression har rapporterats efter administrering av aminoglykosider hos patienter som fått behandling med kurareliknande muskelavslappnande medel under anestesi (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av gentamicin med läkemedel som blockerar den neuromuskulära förbindelsen, t.ex. botulinumtoxin, kan öka risken för neuromuskulär blockad. Blockad av den neuromuskulära förbindelsen och andningsdepression har påvisats i djurstudier med doser som många gånger överskrider de rekommenderade doserna.

Respiratorisk paralis och förlängning av neuromuskulär blockad kan inträffa om en neuromuskulär blockerare såsom anestetika, muskelavslappnande medel eller massiva transfusioner med citrerat blod administreras till en patient som får gentamicin. Om en blockad inträffar kan den behandlas med kalciumsalter. Se även avsnitt 4.4.

Aminoglykosider såsom gentamicin kan fungera som blockerare av neuromuskulär förbindelse och kan därför blockera effekterna av neostigmin eller pyridostigmin.

Orala antikoagulantia

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Behandling med aminoglykosider tillhörande den äldre generationen (t.ex. streptomycin) har förknippats med vestibulokokleär nervskada och medfödd dövhet hos foster. Teratogen hörsselförlust har inte observerats med aminoglykosider som används för närvarande. Gentamicin ska inte användas under graviditet, såvida inte en livshotande indikation föreligger och om inga andra behandlingsalternativ finns tillgängliga.

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av gentamicin hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Gentamicin passerar placenta. I händelse av exponering av gentamicin under graviditet rekommenderas övervakning av hörsel och njurfunktion av det nyfödda barnet. Övervakning av moderns serumkoncentration av gentamicin rekommenderas (se avsnitt 4.2).

Amning

Gentamicin utsöndras i bröstmjolk och detekterades i låga koncentrationer i serum hos ammade barn. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med gentamicin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid administrering till öppenvårdspatienter rekommenderas försiktighet vid framförande av fordon och användning av maskiner på grund av möjliga biverkningar, t.ex. yrsel och svindel.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningarna är vanligtvis dosberoende. De viktigaste är ototoxiska och nefrotoxiska reaktioner. I de flesta fall förknippas ototoxicitet/nefrotoxicitet med höga doser eller förlängd behandling eller förknippas med andra substanser som har rapporterats vara ototoxiska/nefrotoxiska (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Tabell över biverkningar

Biverkningar anges enligt organsystem (MedDRA) och frekvenskategorier. Frekvenser definieras som: 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).

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer					Superinfektion (orsakad av gentamicin-resistenta bakterier), pseudomembranös kolit
Blodet och lymfsystemet		Eosinofili, trombocytos	Anemi, leukopeni, trombocytopeni		

<i>Organsystem</i>	<i>Vanliga</i>	<i>Mindre vanliga</i>	<i>Sällsynta</i>	<i>Mycket sällsynta</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>
<i>Immunsystemet</i>					Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion (inklusive anafylaktisk chock) och överkänslighet (se avsnitt 4.3)
<i>Metabolism och nutrition</i>			Hypomagnesemi förknippad med förlängd behandling		Hypokalemi Hypokalcemi
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>			Huvudvärk		Perifer neuropati, kramper, encefalopati, förvirring, letargi, depression och hallucinationer, neuromuskulär blockad med andningsdepression, ataxi, parestesi och pseudotumor cerebri-syndrom (se även avsnitt 4.4)
<i>Ögon</i>	Synrubbingar				
<i>Öron och balansorgan</i>	Vestibularistillsånd med illamående, yrsel och balansrubbingar Nedsatt hörsel				Tinnitus Övergående hörselförlust, irreversibel hörselförlust, dövhet
<i>Blodkärl</i>			Hypotoni		
<i>Lever och gallvägar</i>		Förhöjda transaminaser			
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Utslag, pruritus	Urtikaria			Alopeci Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys
<i>Njurar och urinvägar</i>	Proteinuri, förhöjt serumkreatinin, förhöjd urea			Akut njursvikt Fanconiliknande syndrom hos patienter som fått högdosbehandling under lång tid	Nefrotoxicitet (vanligtvis reversibel)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Ototoxicitet

Gentamicin kan orsaka irreversibel skada på den vestibulokokleära nerven, vilket leder till hörselförlust, tinnitus, svindel och balansrubbingar. Terapeutisk läkemedelsövervakning av

gentamicinnivåer i serum och övervakning av den vestibulokokleära funktionen rekommenderas. Avbryt behandling om tecken på ototoxicitet uppstår. Se även avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5.

Nefrotoxicitet

Manifesteras av förhöjt serumkreatinin, minskad kreatininclearance och proteinuri. Terapeutisk läkemedelsövervakning av gentamicinnivåer i serum och övervakning av njurfunktionen rekommenderas. Se även avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5.

Neurotoxicitet

Sällsynt men omfattar neuromuskulär blockad, parestesi och krampanfall. Ökad risk för patienter med myasthenia gravis eller samtidig användning av neuromuskulära blockerare. Se även avsnitt 4.4 och 4.5.

Andra särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ökad risk för toxicitet på grund av minskad clearance. Terapeutisk läkemedelsövervakning av gentamicinnivåer i serum och dosjustering rekommenderas. Se även avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2.

Äldre

Högre känslighet för nefrotoxicitet och ototoxicitet. Terapeutisk läkemedelsövervakning av gentamicinnivåer i serum och övervakning av njurfunktionen rekommenderas. Se även avsnitt 4.2 och 4.4.

Pediatrisk population

Dosjustering och övervakning av njurfunktion rekommenderas. Se även avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2.

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 via det nationella rapporteringssystemet:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Symtom

Vid ackumulering av läkemedel kan nedsatt njurfunktion och skada på vestibulokokleära nerver inträffa. Neuromuskulär blockad som leder till respiratorisk paralys och konvulsioner kan också observeras i sällsynta fall.

Behandling

Övervaka koncentration i serum. Säkerställ tillräcklig diures, helst något ökad, för att stödja optimala terapeutiska utfall. Andningsunderstöd och annan symtomatisk behandling efter behov. Vid höga plasmanivåer och samtidig njursvikt kan hemodialys bli nödvändig.

I händelse av neuromuskulär blockad (vanligtvis orsakad av interaktioner, se avsnitt 4.5) rekommenderas administrering av kalciumklorid och konstgjord andning efter behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga aminoglykosider, Antibakteriella medel för systemiskt bruk, ATC-kod: J01GB03.

Gentamicin är en antibakteriell aminoglykosid utvunnen ur *Micromonospora purpurea*. Det utgör en blandning av de strukturellt mycket snarlika homologerna gentamicin C1, C1a och C2.

Gentamicinhomologen C2 klassas som komponenten med högst toxicitet. Gentamicins antibakteriella aktivitet avgörs dels baserat på enhet, dels baserat på massa (vikt).

Verkningsmekanism

Gentamicin har en baktericid verkan både vad gäller bakteriers förökning och latens.

Läkemedlet binder till 30S-underenheten på bakterieribosomer, vilket orsakar felläsning av mRNA.

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållanden

Aminoglykosider uppvisar en koncentrationsberoende antibakteriell effekt.

Gentamicin och övriga aminoglykosider uppvisar en tydlig postantibiotisk effekt *in vitro* och *in vivo* i de flesta experimentella infektionsmodeller. Förutsatt att tillräckligt höga doser administreras är dessa läkemedel effektiva mot infektioner med många känsliga mikroorganismer även om koncentrationen i plasma och vävnader förblir under MIC under del av dosintervallet. Den postantibiotiska effekten gör att dosintervallet kan förlängas utan förlorad effekt mot de flesta gramnegativa bakterier.

Resistensmekanismer

Resistens kan bero på ogenomtränglighet, låg affinitet för bakterieribosomen eller inaktivering av gentamicin av mikrobiella enzymer. Uppkomst av resistens under behandling är ovanlig.

Brytpunkter för känslighetstestning

Tolkningskriterierna för MIC-värden (lägsta hämmande koncentration) vid känslighetstestning har etablerats av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) för gentamicin och anges här: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Antibakteriellt spektrum

Förekomsten av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov ska expertråd sökas då den lokala resistensförekomsten är sådan att nyttan av läkemedlet mot åtminstone vissa typer av infektioner är tveksam. Särskilt i dessa fall ska prover inhämtas för identifiering av den sjukdomsframkallande mikroorganismen och för att mäta dess känslighet mot gentamicin. Gentamicin har ofta synergistisk effekt vid användning i kombination med betalaktambehandling trots låg till måttlig *in vitro*-resistens som till exempel vid behandling av enterokocker utan hög (MIC > 128) resistens.

Vanligtvis känsliga arter

Grampositiva aeroba mikroorganismer

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus, meticillinkänslig

Gramnegativa aeroba mikroorganismer

Campylobacter coli

Campylobacter jejuni

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Francisella tularensis

Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus vulgaris
Salmonella enterica subsp. *enterica*
Serratia marcescens
Yersinia enterocolitica
Yersinia pseudotuberculosis

Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem (förvärvad resistens $\geq 10\%$)

Grampositiva aeroba mikroorganismer

Staphylococcus aureus, meticillinresistent
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus

Gramnegativa aeroba mikroorganismer

Acinetobacter spp.
Citrobacter freundii
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa

Naturligt resistenta arter

Grampositiva aeroba mikroorganismer

Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
Streptococcus spp.

Gramnegativa aeroba mikroorganismer

Burkholderia cepacia
Legionella pneumophila
Stenotrophomonas maltophilia

Anaeroba mikroorganismer

Övriga

Atypiska patogener
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Ureaplasma urealyticum

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vid terapeutiska nivåer och under normala fysiologiska förhållanden är gentamicins proteinbindningsgrad i plasma låg och varierar mellan 0 och 3 %.

Efter intramuskulär administrering av enkeldosen på 1 mg/kg hos patienter med normal njurfunktion är maximal serumkoncentration cirka 4 mikrogram/ml och uppnås efter 30 till 60 minuter. Aktiva plasmakoncentrationer kvarstår i cirka 6 timmar.

Efter intramuskulär administrering av enkeldosen på 160 mg är maximal serumkoncentration cirka 9 mikrogram/ml och uppnås efter 30 till 60 minuter. Aktiva plasmakoncentrationer kvarstår i cirka 8 timmar.

Efter intravenös administrering som en 30-minutersinfusion på 4 mg/kg kroppsvikt per dag, uppdelad på tre doseringstillfällen, var högsta och lägsta gentamicinkoncentrationer uppmätta hos vuxna 4,7 mikrogram/ml respektive 1,0 mikrogram/ml. Med samma totala dagliga dos administrerad som en enkeldos uppmättes högsta och lägsta koncentrationer på 9,5 mikrogram/ml respektive 0,4 mikrogram/ml.

Hos patienter med nedsatt njurfunktion är maximala serumkoncentrationer något högre och plasmakoncentrationer mer ihållande.
Gentamicin absorberas inte via magtarmkanalen.

Distribution

Gentamicins distributionsvolym motsvarar ungefär volymen av extracellulär vätska. 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 kilogram kroppsvikt påverkas därför av stigande ålder och sjunker från 0,5 till 0,7 l/kg för prematura nyfödda barn till 0,25 l/kg för ungdomar. Den större distributionsvolymen per kilogram kroppsvikt innebär att en högre dos per kilogram kroppsvikt måste administreras för att uppnå tillräcklig toppkoncentration i blodet.

Efter parenteral administrering påvisas gentamicin i de flesta vävnader och biologiska vätskor. Terapeutiska nivåer förekommer i serum.

Koncentrationer i njurparenkymet är mycket högre än plasmakoncentrationerna.

Koncentrationer på cirka 40 % och högre konstateras i lungsekret, infekterat skelett, synovialvätska och synovialvävnad, hud, lungsäck, hjärtsäck, bukhinnehåla och vätska i buken.

Gentamicin penetrerar inte prostatan. Det passerar placentarbarriären.

Det passerar dock nätt och jämnt blod-hjärnbarriären. Utsöndring i bröstmjolk är försumbar.

Gentamicin diffunderar genom de membran som används vid hemodialys.

Metabolism

Gentamicin genomgår inte någon metabol omvandling.

Eliminering

Gentamicin metaboliseras inte i kroppen utan utsöndras i oförändrad form som mikrobiologiskt aktiv form, huvudsakligen via njurarna. Hos patienter med normal njurfunktion är halveringstiden cirka 2 till 3 timmar.

Pediatrisk population

Hos nyfödda är elimineringshastigheten minskad på grund av outvecklad njurfunktion.

Halveringstiden har ett medelvärde på cirka 8 timmar hos nyfödda med en gestationsålder på 26 till 34 veckor jämfört med cirka 6,7 timmar hos nyfödda med en gestationsålder på 35 till 37 veckor. På motsvarande sätt ökar clearance från cirka 0,05 l/timme hos nyfödda med en gestationsålder på 27 veckor till cirka 0,2 l/timme hos nyfödda med en gestationsålder på 40 veckor.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gentamicin, precis som alla aminoglykosider, är potentiellt nefrotoxiskt och ototoxiskt.

Ökad mortalitet för foster under dräktighet har observerats för musungar som fick 1 till 12 gånger de rekommenderade doserna av gentamicin för människa under dräktighet. Typisk nefrotoxicitet på grund av aminoglykosid har observerats för råttungar som fick 9 till 25 gånger de rekommenderade doserna av gentamicin för människa under dräktighet.

Hörsselförlust påvisades hos råttungar som fick 12,5 till 37,5 gånger de rekommenderade doserna av gentamicin för människa och en kost med låg magnesiumnivå. Denna effekt observerades inte hos djur med likartad behandling och normal kost. Relevansen av dessa resultat för behandling av människor under graviditet är inte känd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Svavelsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats i 24 timmar i 100 mg/ml (10 %) glukoslösning, dextran 40 10 % i 5 % glukoslösning och Ringers laktat-lösning och i 168 timmar i 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning, 50 mg/ml (5 %) glukoslösning och Ringers lösning vid 25 °C och 2 °C – 8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart. Om användning inte sker omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden, vilka vanligtvis inte bör vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.
Endast genomskinliga lösningar som är praktiskt taget fria från partiklar ska användas.
Oanvänt läkemedel i öppnade ampuller ska inte sparas utan kasseras omedelbart.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ I (Ph. Eur.), genomskinlig ampull av glas med 2 ml fyllningskapacitet.
Kartonger med 5 och 10 ampuller finns tillgängliga.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Beredningar av gentamicin ska inte blandas i allmänhet. Särskilt följande substanser är inkompatibla i blandad lösning med beredningar av gentamicin: penicilliner, cefalosporiner, erytromycin, hepariner och natriumbikarbonat. Koldioxid kan frigöras vid tillsättning av de två lösningarna. Vanligtvis löses koldioxid i lösningen men under vissa förhållanden kan små bubblor bildas.

Utspädning i kroppen eliminerar risken för fysikalisk och kemisk inkompatibilitet och gör det möjligt att administrera gentamicin samtidigt med läkemedlen som anges ovan, antingen som en bolusinjektion i droppslangen, med tillräcklig spolning, eller på separata ställen. När det gäller karbenicillin ska administrering endast ske på ett separat ställe.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Healthcare Ltd.
62 Arclight Building
Triq l-Gharbiel
Is-Swieqi, SWQ 3251
Malta

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg/ml: 65580
20 mg/ml: 65581
40 mg/ml: 65582

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2026-03-02

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-02