

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Gentamicin Panpharma 40 mg/ml, injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller 40 mg gentamicin (motsvarande 67,8 mg gentamicinsulfat).

En ampull à 2 ml innehåller 80 mg gentamicin (motsvarande 135,6 mg gentamicinsulfat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

En klar färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Gentamicin Panpharma är avsett för behandling av följande infektioner hos vuxna och barn från födseln när mindre toxiska antimikrobiella läkemedel inte är effektiva (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Under dessa förhållanden är Gentamicin Panpharma avsett för behandling av följande infektioner:

- Komlicerad urinvägsinfektion, inklusive akut pyelonefrit
- Komlicerad intraabdominell infektion
- Sjukhusförvärd pneumoni inklusive ventilator-associerad pneumoni
- Bronkopulmonell infektion hos patienter med cystisk fibros
- Infektiös endokardit
- Infekterade brännskador
- Behandling av patienter med bakteriemi som uppkommer i samband med, eller misstänks ha samband med, någon av infektionerna som anges ovan.

Med undantag för komlicerad urinvägsinfektion ska Gentamicin Panpharma endast användas i kombination med andra lämpliga antibiotika (i första hand tillsammans med betalaktamantibiotika eller antibiotika med antibakteriell effekt mot anaeroba bakterier).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibiotika.

4.2 Dosering och administreringsätt

FÖRSIKTIGHET: Administrering via inhalation rekommenderas inte, då data från behandling med Gentamicin injektions-/infusionsvätska, lösning saknas (se avsnitt 4.4).

Dosering

Dosen avgörs av den kliniska bildens svårighetsgrad, vårdmiljön, patientens njurfunktion och identifierad bakterie.

Dos och doseringsintervall ska anpassas individuellt utifrån patientens njurfunktion, identifierad

bakterie och ska följas genom regelbundna kontroller av serumkoncentrationen.
Dosen uttrycks som en funktion av patientens kroppsvikt.
Doseringsregimen för intravenös användning är identisk som den för intramuskulär användning.
Under behandling ska patienten vara tillräckligt hydrerad.

Vuxna

Gentamicin används i allmänhet i början av kombinerad antibiotikabehandling, med en längsta behandlingstid på 7 dagar, och sätts vanligtvis ut efter 48 till 72 timmars behandling (dvs. när resultat från antimikrobiella känslighetstest blir tillgängliga).

Doseringsregimen med en daglig engångsdos, dvs. hela dygnsdosen administrerad som en daglig engångsinjektion (se avsnitt 4.4) är att föredra.

I vissa situationer kan dygnsdosen delas upp på 2 injektioner under en dag. Dosen varierar från 3 till 6 mg/kg/dag enligt officiella rekommendationer, med den maximala dosen på 6 mg/kg/dag särskilt rekommenderad i början av behandlingen, vid svåra infektioner och/eller då det finns risk för infektion orsakad av en bakteriestam med reducerad känslighet och förhöjd minimal inhibitorisk koncentration (MIC) för gentamicin.

Pediatrisk population

Rekommenderad dygnsdos till barn och ungdomar med normal njurfunktion är 3-6 mg/kg kroppsvikt per dag som en engångsdos (att föredra) eller uppdelat på två doseringstillfällen.

Dagsdosen till spädbarn efter den första livsmånaden är 4,5-7,5 mg/kg kroppsvikt per dag som en engångsdos (att föredra) eller uppdelat på två doseringstillfällen.

Dygnsdosen till nyfödda och för tidigt födda spädbarn (i åldern 0-4 veckor) är 4-7 mg/kg kroppsvikt per dag. På grund av en längre halveringstid ges nyfödda den erforderliga dygnsdosen som en engångsdos.

Särskild uppmärksamhet ska fästas vid beredning (spädning) och den mängd som ska administreras. Avvikelse, hur små de än är, kan ha stor inverkan på vilka serumkoncentrationer som uppnås.

Det saknas doseringsrekommendation för barn med försämrad njurfunktion.

Äldre patienter

Äldre patienter kan vara mer känsliga för aminoglykosidtoxicitet, vare sig detta beror på en tidigare skada på den åttonde kranialnerven eller på en njurfunktion på gränsen till att vara nedsatt. Behandling ska därför övervakas noga med frekventa mätningar av gentamicinkoncentration i serum, bedömning av njurfunktion och tecken på ototoxicitet.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom gentamicin huvudsakligen elimineras via njurarna genom glomerulär filtration är eliminationshastigheten beroende av patientens njurfunktion och den rekommenderade dygnsdosen ska därför anpassas till njurfunktionen. I följande tabell ges riktlinjer för rekommenderade doseringsscheman:

Blodurea (mg/100 ml)	Kreatininclearance (GFR) (ml/min)	Dos och administreringsfrekvens
<40	>70	80 mg† var 8:e timme
40-100	30-70	80 mg† var 12:e timme
100-200	10-30	80 mg† dagligen
>200	5-10	80 mg† var 48:e timme
Intermittent hemodialys två gånger i veckan	<5	80 mg† efter dialys
† 60 mg om kroppsvikt <60 kg		

Om dosen inte reduceras och/eller doseringsintervallet inte förlängs kan onormalt höga och möjligen

toxiska koncentrationer uppnås i blod och vävnader på grund av ackumulering.

Regimer med en daglig engångsdos samt korta behandlingstider ska ges företräde (vanligtvis 1 eller 2 injektioner), andra riskfaktorer som främjar aminoglykosidnjurtoxicitet måste beaktas och njur- och hörselfunktion måste övervakas (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Dosen för den första injektionen är densamma som för patienter med normal njurfunktion, oavsett graden av njurfunktionsnedsättning (inklusive alla situationer som involverar njurersättningssterapi). Påföljande injektioner ges i samma dos som den första injektionen, såvida inte engångsdosen behöver justeras i enlighet med toppvärdet.

Kontinuerlig njurersättningssterapi: Hos patienter som genomgår dialys ska injektioner ges 2 till 4 timmar före dialyssessionen för att minska risken för toxicitet. Justering av behandling ska övervägas utifrån resultat från upprepade analyser för bestämning av dalkoncentrationen; gentamicin kan injiceras på nytt när nivån är under toxicitetströskeln.

Patienter med nedsatt njurfunktion som inte får njurersättningssterapi: Inga ytterligare injektioner ska ges medan dalkoncentrationen ligger över toxicitetströskeln (se avsnitt 4.2 och 4.4). Om analysen visar dalkoncentrationer (i allmänhet genomförd 24 timmar efter dosering) över toxicitetströskeln måste analysen upprepas 24 timmar senare.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Patienter med fetma

Dosen i mg/kg måste beräknas enligt justerad kroppsvikt:

Justerad kroppsvikt = idealvikt¹ + 0,43 × övervikt (övervikt = totalvikt – idealvikt)

¹ Lorentz formel (idealvikt 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 användning av formeln:

- över 18 år
- längd mellan 140 och 220 cm

Administreringssätt

Ges intravenöst (som en 30-minutersinfusion) eller intramuskulärt.

För intravenös infusion måste mängden gentamicin som ska administreras spädas i en infusionsvätska (glukos 50 mg/ml eller natriumklorid 9 mg/ml) med en volym på cirka 50 till 200 ml utan att överskrida en maximal koncentration på 10 mg/ml.

Injektions-/infusionsvätskan ska ges långsamt (3-5 minuter) och kan ges direkt intravenöst utan föregående spädning.

Särskilda kliniska situationer

Terapeutisk övervakning

Regelbunden övervakning av gentamicinkoncentrationen i serum rekommenderas för alla patienter, och särskilt hos äldre och nyfödda patienter, patienter med fetma och patienter med nedsatt njurfunktion samt hos patienter med cystisk fibros. Gentamicin ska inte förskrivas om det inte går att övervaka koncentrationer i serum.

Det finns inga allmänt accepterade riktlinjer för terapeutisk övervakning av behandling med gentamicin. Lokala riktlinjer angående övervakning och dosjustering ska följas i förekommande fall.

Mätning av koncentration före dosering (dalvärdet) rekommenderas för att fastställa ett korrekt doseringsintervall. Dalvärden mäts i slutet av ett doseringsintervall och ska inte överstiga 1 mg/l för dosering en gång dagligen eller 2 mg/l för mer än ett doseringstillfälle per dag. Koncentrationer över dessa värden tyder på att intervallet mellan doser behöver förlängas och inte att dosen ska sänkas.

Mätning av koncentration efter dosering (toppvärdet) rekommenderas för att säkerställa att dosen är adekvat och inte för hög och därmed sannolikt kan orsaka toxicitet. Toppvärden ska mätas en timme efter en intravenös eller intramuskulär bolusdos, eller 30 minuter efter en avslutad infusion. En plasmakoncentration på <4 mg/l tyder på att dosen sannolikt är otillräcklig och en doshöjning bör övervägas.

Nivåer före och efter dosering ska mätas på nytt vid eventuella dosändringar för att bekräfta att den nya dosen är adekvat och att dosintervallet är lämpligt.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Allmän information

Då data saknas från användning av Gentamicin injektions-/infusionsvätska, lösning givet via inhalation rekommenderas inte detta administreringssätt. Användning av aminoglykosider får endast ske inom ett strikt ramverk för förskrivning (indikationer begränsade till allvarliga infektioner eller infektioner orsakade av resistenta bakterier, behandlingsregimer måste följas) och ska följas upp på lämpligt sätt. Förskrivning av gentamicin måste uppfylla dessa mål.

Risker för att utveckla renala och auditära toxiciteter ökar med behandlingstider längre än 5-7 dagar, även hos friska försökspersoner; risken är större hos patienter med nedsatt njurfunktion. Tidig toxicitet kan dock uppträda även efter de allra första doserna.

För att undvika biverkningar rekommenderas kontinuerlig övervakning (före, under och efter behandling) av njurfunktion (serumkreatinin, kreatininclearance), kontroll av vestibulär och kockleär funktion samt lever- och laboratorieparametrar.

Samtidig användning med neurotoxiska eller nefrotoxiska antibiotika

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

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

Ototoxicitet

Det finns risk för skada på vestibulokoklearnerven (åttonde kranialnerven), som styr balans och hörsel. Vestibulär skada är den vanligaste ototoxiska reaktionen. Hörselnedsättning manifesterar sig initialt som nedsatt förmåga att uppfatta högfrekventa ljud och är vanligtvis irreversibel.

Symtom på ototoxicitet är: yrsel, öronringningar/öronsusningar (tinnitus), vertigo och, mindre vanligt, hörselnedsättning (se avsnitt 4.8).

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.

Patienter med kronisk njursvikt som genomgår intermittent hemodialys eller kronisk peritonealdialys drabbas främst av ototoxicitet på grund av nedsatt njurfunktion.

Muskelsvaghet

Eftersom gentamicin har neuromuskulärblockerande egenskaper ska särskild uppmärksamhet fästas vid patienter med preexisterande neuromuskulär sjukdom (t.ex. Parkinsons sjukdom eller myasthenia gravis). Noggrann övervakning ska alltid sättas in hos dessa patienter (se avsnitt 4.8).

Daglig engångsdos

Dosering en gång dagligen optimerar farmakokinetiska–farmakodynamiska parametrar (se avsnitt 5.1), främjar diffusion i vävnad, har en klinisk effekt av åtminstone samma styrka som den som uppnås efter dosering uppdelad på flera injektioner på den dag, orsakar renala och auditära toxiciteter jämförbara med eller mindre än de som observeras med andra administreringssätt, minskar risken för uppkomst av resistent mutanta stammar.

Nedsatt njurfunktion

Vid samtidig akut eller kronisk njurfunktionsnedsättning ska aminoglykosider användas endast då det är absolut nödvändigt. Samtliga möjliga icke-nefrotoxiska alternativ ska övervägas. Hos patienter med nedsatt njurfunktion måste den dosen justeras (se avsnitt 4.2).

Kliniska tecken på njurskada är: proteinuri, cylindruri, hematuri, oliguri, förhöjda kreatinin- och ureakoncentrationer i blodet. I enstaka fall kan akut njursvikt förekomma (se avsnitt 4.8).

Pediatrisk population

Enligt tillgängliga data förblir renala och auditära toxiciteter sällsynta hos nyfödda och barn.

Äldre patienter

Äldre patienter kan ha försämrad njurfunktion som inte visar sig i rutinanalyser som BUN och serumkreatinin. Bestämning av kreatininclearance är mer praktiskt genomförbart. Kontroll av njurfunktion är särskilt viktigt hos dessa patienter.

Patienter med svåra brännskador

Patienter med svåra brännskador ska övervakas extra noga på grund av den förändrade farmakokinetiken.

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

Diarré och pseudomembranös kolit har observerats när gentamicin kombinerats 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 allvarlig diarré och/eller blodig diarré under behandlingen och lämplig behandling bör inledas. Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte ges (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

- Andra aminoglykosider vid samtidig administrering. Ökad risk för nefrotoxicitet och ototoxicitet.
- Loop-diuretika
Ökad risk för nefrotoxicitet och ototoxicitet orsakad av aminoglykosiden (nedsatt njurfunktion i samband med diuretika-inducerad dehydrering). Kombination är möjlig tillsammans med övervakning av vätskestatus, renala och vestibulokokleära funktioner, aminoglykosidkoncentrationer i plasma.
- Ototoxiska medel
Samtidig användning av ototoxiska läkemedel ökar risken för vestibulokoklear skada. Om en sådan kombination är nödvändig måste övervakning av hörselfunktionen trappas upp. Framför allt omfattar

dess läkemedel glykopeptidantibiotika såsom vankomycin och teikoplanin, aminoglykosider, cytotoxiska medel såsom organoplatinaföreningar och loop-diuretika.

- **Nefrotoxiska medel**

Samtidig användning av njurtoxiska läkemedel ökar risken för nefrotoxicitet. Om en sådan kombination är nödvändig måste övervakning av njurfunktionen trappas upp. Framför allt omfattar dessa läkemedel joderade kontrastmedel, aminoglykosider, organoplatinaföreningar, högdos metotrexat, vissa antivirala medel (bl.a. medel i gruppen som slutar på ”-ciklovir” och foscarnet), amfotericin B, pentamidin, ciklosporin eller takrolimus.

Gentamicin är vanligtvis kontraindicerat hos patienter behandlade med cisplatin och platinaföreningar eftersom nefrotoxiciteten kan öka i flera veckor efter administrering av cisplatin eller behandling med platina

- **Polymyxin B**

Additiva nefrotoxiska effekter. Om kombinationen inte kan undvikas ska den bakteriologiska motiveringen för dess användning vara entydig och noggrann övervakning krävs.

- **Kurareliknande muskelavslappnande medel under anestesi**

Förstärkt effekt av icke-depolariserande muskelrelaxantia när antibiotika administreras parenteralt och/eller peritonealt före, under eller efter neuromuskulär blockad. Övervaka graden av muskelavslappning i slutet av anestesi.

- **Preventivmedel**

I sällsynta fall är det möjligt att vissa systemiska antibiotika kan minska effekten av p-piller. Denna sällsynta interaktion antas förekomma hos kvinnor med hög biliär utsöndring av steroida konjugat.

- **Botulinumtoxin**

Risk för potentiering av botulinumtoxineffekter med aminoglykosider (extrapolerat från effekter observerade med botulism). Använd ett annat antibiotikum.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det saknas tillräckliga data från användningen av gentamicin i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Gentamicin passerar placentabarriären. På grund av den potentiella risken för skada på innerörat och njurarna hos fostret ska gentamicin användas under graviditet endast då en livshotande situation föreligger och då inga andra behandlingsalternativ finns att tillgå.

I händelse av exponering av gentamicin under graviditet rekommenderas övervakning av hörsel och njurfunktion av det nyfödda barnet.

Amning

Gentamicin/metaboliter utsöndras i bröstmjolk och påvisades i låga koncentrationer i serum hos ammade barn. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med gentamicin. Diarré och svampinfektion i slemhinnor kan förekomma hos det ammade spädbarnet, så att amningen eventuellt behöver avbrytas. Risken för sensibilisering ska hållas i åtanke.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

Eftersom denna behandling troligen orsakar försämrad balans ska förare och användare av maskiner varnas för denna risk.

4.8 Biverkningar

De biverkningar som bedöms mest sannolika att vara behandlingsrelaterade anges nedan efter organklass och frekvens. 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).

Organklass	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)
Infektioner och infestationer				Superinfektion (orsakad av gentamicinresistent bakterie), pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.4) ¹	
Blodet och lymfsystemet		Dyskrasi		Trombocytopeni, retikulocytopeni, leukopeni, eosinofili, granulocytopeni, anemi	
Immun- systemet				Överkänslighetsreaktioner av varierande allvarlighetsgrad, från hudutslag och klåda, läkemedelsframkallad feber till allvarliga akuta överkänslighetsreaktioner (anafylaxi) upp till anafylaktisk reaktion (inkluderande anafylaktisk chock)	
Metabolism och nutrition			Hypokalemi, hypokalcemi, hypomagnesemi, pseudo-Bartters syndrom hos patienter behandlade med höga doser under lång tid (mer än 4 veckor), aptitlöshet, viktninskning	Hypofosfatemi	
Psykiska störningar				Förvirring, hallucinationer, depression	
Centrala och perifera nervsystemet			Polyneuropatier, perifer parestesi	Encefalopati, krampanfall, neuromuskulär blockad, yrsel, balansrubbnig, huvudvärk (se avsnitt 4.4)	

Organklass	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)
Ögonen				Synstörningar	
Öron och balansorgan				Vestibularisskada, hörselnedsättning, Menieres sjukdom, tinnitus, yrsel (se avsnitt 4.4)	Irreversibel hörselnedsättning, dövhet
Blodkärl				Hypotension, hypertension	
Magtarmkanalen			Kräkningar, illamående, ökad salivutsöndring, stomatit		
Lever och gallvägar			Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt alkaliskt fosfatase (ALP), reversibel ökning av bilirubin i serum (alla reversibla)		
Hud och subkutan vävnad		Allergiskt hudutslag	Hudrodnad	Toxisk epidermal nekrolys ² , Lyells syndrom ² , Stevens-Johnsons syndrom ² , erythema multiforme ² , alopeci	
Muskulo-skeletala systemet och bindväv			Muskelsmärta (myalgi)	Tremor	
Njurar och urinvägar	Nedsatt njurfunktion ²		Förhöjda nivåer av ureakväve i blod (BUN) (reversibel)	Akut njursvikt, hyperfosfaturi, aminoaciduri, Fanconiliknande symtom hos patienter som fått högdosbehandling under lång tid (se avsnitt 4.4)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället			Förhöjd kroppstemperatur	Smärta vid injektionsstället	

¹ I dessa fall är i allmänhet även andra antibiotika involverade.

² Kan uppträda som överkänslighetsreaktioner.

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Gentamicin har ett snävt terapeutiskt fönster.

Symtom

Vid ackumulering kan njurskada och skada på vestibulokoklearnerven uppträda.

Behandling

Avbryt behandlingen. Sörj för god, gärna något ökad diures. Kan även avlägsnas från blodet med hemodialys.

Övervaka serumkoncentrationen.

I händelse av neuromuskulär blockad rekommenderas administrering av kalciumklorid och, vid behov, användning av konstgjord andning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga aminoglykosider, 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 av enhet, dels av massa (vikt).

Verkningsmekanism

Gentamicin har en baktericid verkan både vad gäller bakteriers förökning och latens. Läkemedlet binder till binder 30S-subenheten på bakterieribosomer, vilket orsakar felläsning av mRNA.

PK–PD-förhållande

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 doseringsintervallet. Den postantibiotiska effekten gör att doseringsintervallet 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

Enligt EUCAST gäller följande gränsvärden för gentamicin:

Patogen	Känslig	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
<i>Icke-artrelaterade brytpunkter*</i>	≤2 mg/l	>4 mg/l

Förekomsten av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter. Lokal information om resistens är önskvärd, framförallt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov ska expertråd sökas då den lokala resistensprevalensen 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 för 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
Aeroba grampositiva mikroorganismer
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> , methicillinkänslig
Aeroba gramnegativa mikroorganismer
<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</i> subsp. <i>enterica</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>

ARTER FÖR VILKA FÖRVÄRVAD RESISTENS KAN VARA ETT PROBLEM (FÖRVÄRVAD RESISTENS ≥ 10 %)
Aeroba grampositiva mikroorganismer
<i>Staphylococcus aureus</i> , methicillinresistent
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Aeroba gramnegativa mikroorganismer
<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

NATURLIGT RESISTENTA ARTER
Aeroba grampositiva mikroorganismer
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Streptococcus</i> spp.
Aeroba gramnegativa mikroorganismer
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaeroba mikroorganismer
Övriga
Atypiska patogener
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

Efter intramuskulär administrering av engångsdosen på 160 mg/kg är maximal serumkoncentration cirka 9 µg/ml och uppnås efter 30 till 60 minuter. Verksamma 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 µg/ml respektive 1,0 µg/ml. Med samma totala dagsdos administrerad som en engångsdos uppmättes högsta och lägsta koncentrationer på 9,5 µg/ml respektive 0,4 µg/ml.

Hos patienter med nedsatt njurfunktion är maximala serumkoncentrationer något högre och plasmakoncentrationer mer ihållande.

Distribution

Gentamicins distributionsvolym motsvarar ungefär 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 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 kilo kroppsvikt innebär att en högre dos per kilogram kroppsvikt måste administreras för att uppnå adekvat serumkoncentration.

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 till prostatan. Det passerar placentabariären. Det passerar dock nätt och jämnt blod-hjärnbarriären. Utsöndring i bröstmjölk är försumbar. Gentamicin diffunderar genom de membran som används vid hemodialys.

Pediatrisk population

60-90	24 timmar
40-60	36 timmar
20-40	48 timmar
<20	Restkoncentrationer måste fastställas

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 eliminationshastigheten reducerad på grund av outvecklad njurfunktion. Halveringstiden har ett medelvärde på ungefär 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 0,2 l/timme hos nyfödda med en gestationsålder på 40 veckor.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kronisk toxicitet

I studier avseende kronisk toxicitet (intramuskulär tillförsel) utförda på olika djurarter observerades nefrotoxiska och ototoxiska effekter.

Gentoxicitet och karcinogenicitet

Gentamicin var inte genotoxiskt i *in vitro*- och *in vivo*-tester. Inga långtidsstudier på djur har genomförts avseende gentamicins karcinogena potential.

Reproduktionstoxicitet

Det finns en potentiell risk för skada på njure och inneröra hos foster, liksom har konstaterats för andra antibiotika i aminoglykosidgruppen. Njurmissbildningar hos foster har dokumenterats på råttor och marsvin efter administrering av gentamicin till moderdjuren.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat, natriumklorid, svavelsyra (för pH-justering) och 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.

Läkemedlet ska användas omedelbart efter öppnande.

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 24 timmar vid 25 °C och i 3 timmar vid 25 °C efter 24 timmar vid 2-8 °C efter spädning med de angivna spädningsvätskorna listade i avsnitt 6.6.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om användning inte sker omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden, vilka normalt 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

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong med 1, 5, 10 eller 25 färglösa ampuller (typ I-glas).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

För intravenös användning ska mängden gentamicin som ska administreras spädas i en infusionsvätska (glukos 50 mg/ml eller natriumklorid 9 mg/ml med en hastighet på cirka 50 till 200 ml med en högsta koncentration på 10 mg/ml).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Panpharma
Z.I. du Clairay
35133 Luitré
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 58043

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2020-05-06/2024-08-16

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-08-19