

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gentamicin-ratiopharm[®] 40 mg/ml SF
Gentamicin-ratiopharm[®] 80 mg/2 ml SF
Gentamicin-ratiopharm[®] 160 mg/2 ml SF

Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Gentamicin-ratiopharm[®] 40 mg/ml SF
Jede Ampulle zu 1 ml Injektionslösung enthält max. 67,8 mg* Gentamicinsulfat, entspr. 40 mg Gentamicin.

Gentamicin-ratiopharm[®] 80 mg/2 ml SF
Jede Ampulle zu 2 ml Injektionslösung enthält max. 135,6 mg* Gentamicinsulfat, entspr. 80 mg Gentamicin.

Gentamicin-ratiopharm[®] 160 mg/2 ml SF
Jede Ampulle zu 2 ml Injektionslösung enthält max. 271,2 mg* Gentamicinsulfat, entspr. 160 mg Gentamicin.

* bei einer Aktivität von mind. 590 µg/mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Therapie von schweren Infektionen durch Gentamicin-empfindliche Bakterien, wenn weniger toxische antimikrobielle Substanzen keine Wirkung zeigen.

Gentamicin-ratiopharm[®] sollte bei allen Indikationen mit Ausnahme von komplizierten Harnwegsinfektionen nur in Kombination mit anderen relevanten Antibiotika (in erster Linie zusammen mit einem Beta-Lactam-Antibiotikum oder mit einem gegen anaerobe Bakterien wirksamen Antibiotikum) angewendet werden.

Unter diesen Bedingungen kann *Gentamicin-ratiopharm[®]* bei folgenden Indikationen angewendet werden:

- Komplizierte und rezidivierende Harnwegsinfektionen
- Nosokomiale Infektionen des unteren Respirationstrakts, einschließlich schwerer Pneumonie
- Intraabdominelle Infektionen, einschließlich Peritonitis
- Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes, einschließlich schwerer Verbrennungen
- Sepsikämie, einschließlich Bakteriämie
- Therapie der bakteriellen Endokarditis
- Therapie von Infektionen nach chirurgischen Eingriffen

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von *Gentamicin-ratiopharm[®]* zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Gentamicin-ratiopharm[®] wird als intramuskuläre Injektion, langsame intravenöse Injektion oder als Kurzinfusion verabreicht.

Eine einmal tägliche Dosierung sollte bevorzugt werden.

Die Injektion/Infusion ist nicht mit anderen Arzneistoffen zu verabreichen. *Gentamicin-ratiopharm[®]* kann zur Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt werden. Um insbesondere bei der einmal täglichen Gabe hohe Spitzenkonzentrationen zu vermeiden, empfiehlt sich eine Infusion über eine Dauer von 20 bis 60 Minuten.

Dosierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion

Erwachsene

Die empfohlene Tagesdosis bei Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion beträgt 3-6 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Experimentelle und klinische Studien haben gezeigt, dass eine Gabe pro Tag im Hinblick auf die Wirksamkeit und Sicherheit vorteilhafter ist als eine mehrmals tägliche Verabreichung. Gentamicin weist einen lang anhaltenden postantibiotischen Effekt auf (siehe Abschnitt 5.1). Nach neueren *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien lagern sich Aminoglykoside nur beschränkt im renalen Cortex an. Daher werden bei höheren Spitzenkonzentrationen von Gentamicin im Serum (nach einmal täglicher Gabe) weniger Aminoglykoside in den Nieren gespeichert als bei der konventionellen Mehrfachgabe. Bei einer Kombinationstherapie (z. B. mit einem Beta-Lactam-Antibiotikum in üblicher Dosierung) kann die tägliche Gesamtdosis ebenfalls einmal täglich als Einzeldosis gegeben werden.

Aufgrund der erforderlichen Dosisanpassungen wird die einmal tägliche Gabe von Gentamicin für Patienten mit geschwächter Immunität (z. B. Neutropenie), schwerer Niereninsuffizienz, Aszites, bakterieller Endokarditis, bei Patienten mit großflächigen Verbrennungen (mehr als 20 % der Haut) und während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Bei einem Dosierungsintervall von 8 Stunden wird eine Initialdosis empfohlen. Diese beträgt unabhängig von der Nierenfunktion (Aufsättigungsdosis) 1,5-2,0 mg/kg Körpergewicht. Die Erhaltungsdosis wird bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nach 8 Stunden gegeben. Wenn das Dosierungsintervall 24 Stunden beträgt, ist keine Aufsättigungsdosis erforderlich. Erwachsene mit normaler Nierenfunktion erhalten eine Erhaltungsdosis von 3-5 mg/kg Körpergewicht/Tag, die einmal täglich oder aufgeteilt auf drei Dosen alle 8 Stunden verabreicht wird. Zur Behandlung schwerer Infektionen und wenn der Erreger relativ unempfindlich ist, kann eine tägliche Höchstdosis von 6 mg/kg erforderlich sein.

Die Dauer der Behandlung sollte auf 7-10 Tage beschränkt werden. Bei schwierigen und komplizierten Infektionen kann eine längere Behandlungsdauer notwendig sein (siehe Abschnitt 4.4).

Pädiatrische Patienten

Die empfohlene Tagesdosis bei Kindern und Jugendlichen mit normaler Nierenfunktion beträgt 3-6 mg/kg Körpergewicht pro Tag und sollte bevorzugt als Einmaldosis, ansonsten aufgeteilt in 2 Einzeldosen gegeben werden.

Die empfohlene Tagesdosis bei Kleinkindern und Säuglingen nach dem ersten Lebensmonat beträgt 4,5-7,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag und sollte bevorzugt als Einmaldosis, ansonsten aufgeteilt in 2 Einzeldosen gegeben werden.

Die empfohlene Tagesdosis bei Neugeborenen ist 4-7 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Aufgrund der längeren Halbwertszeit erhalten die Neugeborenen die erforderliche Dosis als Einzeldosis.

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

Monitoring-Hinweis:

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

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Nierenfunktion sollte die empfohlene Tagesdosis reduziert und an die Nierenfunktion angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei der empfohlenen einmal täglichen Dosierung bilden folgende Tagesdosen Anhaltspunkte für die initiale Dosierung. Diese ist gemäß den Ergebnissen des Monitoring anzupassen:

Kreatinin-Clearance 10-50 ml/min: 2-2,5 mg/kg

Kreatinin-Clearance < 10 ml/min: 1-2 mg/kg

Bei Anwendung des 8-stündigen Dosierungsintervalls sind Dosisreduktion und Intervallverlängerung gleichermaßen geeignete Lösungen.

1) Verlängerung des Dosierungsintervalls bei gleich bleibender Dosis:

Da die Gentamicin-Clearance direkt proportional zur Kreatinin-Clearance ist, lässt sich folgende Näherungsgleichung anwenden:

Normales Dosierungsintervall x normaler Kreatinin-Clearance / Kreatinin-Clearance des Patienten = individuelles Dosierungsintervall.

Bei einer normalen Kreatinin-Clearance von 100 ml/min und einer Kreatinin-Clearance des Patienten von **30 ml/min** wäre in diesem Fall das Applikationsintervall bei gleich bleibender Dosis **26 Stunden** (8 x 100/30 [h]).

2) Verringerung der Dosis bei gleich bleibendem Dosierungsintervall:

Nach Verabreichung der üblichen Initialdosis kann die übliche empfohlene Dosis, dividiert durch das Serum-Kreatinin, als ungefährender Richtwert zur Bestimmung der reduzierten Dosis dienen, die alle 8 Stunden verabreicht werden sollte.

Daher können einem Patienten mit 60 kg und einem Serumkreatininspiegel von 2,0 mg/100 ml nach Gabe einer Initialdosis von 60 mg alle 8 Stunden 30 mg verabreicht werden (1 mg/kg; 60:2).

Alternativ können – nach Gabe der üblichen Initialdosis – die darauf folgenden in 8-stündigen Intervallen verabreichten Dosen nach folgender Formel berechnet werden:

Normale Dosis x Kreatinin-Clearance des Patienten / normale Kreatinin-Clearance (100 ml/min) = individuelle Dosis.

Verringerte Dosis bei gleich bleibendem Dosierungsintervall (alle 8 Stunden)

Serum-Kreatinin (mg/100 ml)	Kreatinin-Clearance (ungefährer Wert)	Prozentsatz der normalen Dosis
≤ 1,0	> 100	100
1,1-1,3	71-100	80
1,4-1,6	56-70	65
1,7-1,9	46-55	55
2,0-2,2	41-45	50
2,3-2,5	36-40	40
2,6-3,0	31-35	35
3,1-3,5	26-30	30
3,6-4,0	21-25	25
4,1-5,1	16-20	20
5,2-6,6	11-15	15
6,7-8,0	< 10	10

Normale Dosis (80 mg) bei verlängertem Dosierungsintervall

Blutharnstoff (mmol/l)	Kreatinin-Clearance (ml/s)	Dosis und Dosierungsintervall
< 6,7	> 1,2	80* mg alle 8 Stunden
6,7-16,7	0,5-1,2	80* mg alle 12 Stunden
16,7-33,3	0,2-0,5	80* mg alle 24 Stunden
> 33,3	0,1-0,2	80* mg alle 48 Stunden

* Bei Patienten mit einem Körpergewicht < 60 kg sollte die Dosis auf 60 mg reduziert werden.

Es sollte darauf hingewiesen werden, dass sich die Nierenfunktion während der Therapie mit Gentamicin verändern kann.

Dosierung bei Hämodialysepatienten

Gentamicin ist dialysierbar. Bei einer 4-5-stündigen Hämodialyse muss mit 50-60 % Konzentrationsminderung gerechnet werden, bei einer 8-12-stündigen Hämodialyse mit 70-80 %. Nach jeder Dialyseperiode muss die Dosis, ausgehend von den aktuellen Gentamicin-Serumkonzentrationen, individuell nachjustiert werden.

Normalerweise beträgt die empfohlene Dosis nach der Dialyse 1-1,7 mg/kg Körpergewicht.

Bei älteren Patienten können aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion niedrigere Erhaltungsdosen angezeigt sein als bei jüngeren Erwachsenen.

Bei fettleibigen Patienten sollte die Initialdosis auf der Basis Idealgewicht plus 40 % des Übergewichts berechnet werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Aminoglykoside oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Myasthenia gravis.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz oder vorbestehender Innenohrschwerhörigkeit sollte Gentamicin nur angewendet werden, wenn dies vom Arzt als unbedingt notwendig erachtet wird. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte das Dosierungsintervall verlängert oder die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Da Gentamicin neuromuskulär blockierende Eigenschaften hat, ist bei Patienten mit neuromuskulären Vorerkrankungen (z. B. Morbus Parkinson) besondere Aufmerksamkeit geboten. Dies gilt auch für Patienten, die gleichzeitig Muskelrelaxantien erhalten (z. B. bei der perioperativen Gabe von Gentamicin).

Die Behandlung mit Gentamicin kann ein übermäßiges Wachstum von Arzneimittel-resistenten Mikroorganismen hervorrufen. Wenn dies auftritt, sollte eine geeignete Behandlung initiiert werden.

Es wurden Diarrhoe und pseudomembranöse Kolitis beobachtet, wenn Gentamicin zusammen mit anderen Antibiotika angewendet wurde. Bei allen Patienten, die während oder kurz nach der Behandlung eine Diarrhoe entwickeln, sollte diese Diagnose in Betracht gezogen werden. Wenn der Patient während der Behandlung unter schwerer und/oder blutiger Diarrhoe leidet, sollte Gentamicin abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sollten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Einmal tägliche Dosierung von Gentamicin bei älteren Patienten:

Zur einmal täglichen Gabe von Gentamicin bei älteren Patienten gibt es nur beschränkte Erfahrungen. Die einmal tägliche Verabreichung von Gentamicin ist möglicherweise nicht geeignet; daher muss bei diesen Patienten eine engmaschige Überwachung gewährleistet sein.

Kreuzresistenz und Überempfindlichkeit gegenüber anderen Aminoglykosiden kann auftreten.

Zur Verminderung des Risikos einer Nephro- und Ototoxizität sind folgende Anweisungen zu beachten:

- Bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren sind regelmäßige Kontrollen der Hör-, Gleichgewichts- und Nierenfunktion angezeigt. Bei beeinträchtigter Leber- oder Hörfunktion, Bakteriämie und Fieber wurde über ein erhöhtes ototoxisches Risiko berichtet. Volumenmangel oder Hypotonie und Lebererkrankungen wurden als zusätzliche Risikofaktoren für Nephrotoxizität genannt.
- Kontrolle der Nierenfunktion vor, während und nach der Therapie.
- Dosierung streng nach Kreatinin-Clearance (bzw. Serumkreatinin-Konzentration). Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis der Nierenleistung angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).
- Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die Gentamicin zusätzlich lokal erhalten (Inhalation, endotracheale Instillation) muss bei der Dosisanpassung für die systemische Anwendung auch der Anteil des nach lokaler Gabe absorbierten Gentamicin berücksichtigt werden.
- Therapiebegleitende Kontrollen der Gentamicin-Konzentrationen im Serum. Spitzenkonzentrationen über 10-12 mg/l (toxische Schwelle für das cochleovestibuläre System) bei konventioneller Mehrfachgabe pro Tag und Talkonzentrationen über 2 mg/l sollten nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).

- Bei schon bestehender Innenohrschädigung (Hörbeeinträchtigung oder Gleichgewichtsstörungen) oder langfristiger Behandlung ist zusätzlich eine Überwachung der Gleichgewichtsfunktion und des Hörvermögens erforderlich.
- Eine längere Behandlungsdauer ist zu vermeiden. Die Dauer der Behandlung sollte möglichst auf 7-10 Tage beschränkt werden (siehe Abschnitt 4.2).
- Vermeiden einer erneuten Aminoglykosid-Therapie unmittelbar im Anschluss an eine vorangegangene Aminoglykosid-Behandlung; wenn möglich sollte zwischen den Behandlungen ein therapiefreies Intervall von 7-14 Tagen liegen.
- Möglichst keine gleichzeitige Gabe anderer potentiell oto- und nephrotoxischer Substanzen. Lässt sich dies nicht vermeiden, ist eine besonders engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion angezeigt (siehe Abschnitt 4.5).
- Gewährleistung einer ausreichenden Hydratation und Urinproduktion.
- Bei Patienten mit mitochondrialen DNA-Mutationen (insbesondere der Substitution des Nukleotids 1555 A zu G im 12S rRNA-Gen) besteht ein erhöhtes Ototoxizitätsrisiko, selbst wenn die Aminoglykosid-Serumspiegel während der Behandlung innerhalb des empfohlenen Bereichs liegen. Bei solchen Patienten sollten alternative Behandlungsmöglichkeiten in Betracht gezogen werden.
- Bei Patienten mit relevanten Mutationen oder Aminoglykosid-induzierter Taubheit in der mütterlichen Vorgeschichte sollten alternative Behandlungen oder genetische Untersuchungen vor der Anwendung in Betracht gezogen werden.

Sonstige Bestandteile

Gentamicin-ratiopharm[®] enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Muskelrelaxantien und Ether

Die neuromuskulär-blockierenden Eigenschaften der Aminoglykoside werden durch Ether und Muskelrelaxantien verstärkt.

Wenn Gentamicin während oder unmittelbar nach Operationen verabreicht wird, kann bei gleichzeitiger Anwendung von Muskelrelaxantien vom nicht depolarisierenden Typ die neuromuskuläre Blockade verstärkt und verlängert sein. Diese Wechselwirkungen können neuromuskuläre Blockade und respiratorische Paralyse verursachen. Wegen des erhöhten Risikos sollten solche Patienten besonders sorgfältig überwacht werden.

Durch die Injektion von Calciumchlorid kann die aminoglykosidbedingte neuromuskuläre Blockade aufgehoben werden.

Methoxyfluran-Anästhesie

Aminoglykoside können die nierenschädigende Wirkung von Methoxyfluran verstärken. Bei gleichzeitiger Anwendung sind schwerste Nephropathien möglich. Vor einem chirurgischen Eingriff sollte der Anästhesist über die Behandlung mit Aminoglykosiden informiert werden.

Potentiell nephro- oder ototoxische Arzneimittel

Wegen des erhöhten Nebenwirkungsrisikos sollten Patienten besonders sorgfältig überwacht werden, die gleichzeitig oder anschließend mit potentiell nephro- oder ototoxischen Arzneimitteln behandelt werden, z. B. mit Amphotericin B, Colistin, Ciclosporin, Cisplatin, Vancomycin, Streptomycin, Viomycin, Aminoglykosiden, einigen Cephalosporinen und Schleifendiuretika wie Etacrynsäure und Furosemid.

Bei Arzneimitteln, die Cisplatin enthalten, ist zu beachten, dass noch 3 bis 4 Wochen nach Gabe dieser Substanzen die Nephrotoxizität von Gentamicin verstärkt werden kann.

Andere Antibiotika

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, die Carbenicillin zusammen mit Gentamicin erhielten, wurde über eine verminderte Serumhalbwertszeit von Gentamicin berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Gentamicin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Gentamicin ist plazentagängig. Aufgrund des potentiellen Risikos für Innenohr- und Nierenschäden beim Fötus sollte Gentamicin in der Schwangerschaft nur bei lebensbedrohender Indikation, und falls keine andere Therapieoption zur Verfügung steht, angewendet werden.

Im Fall einer Exposition gegenüber Gentamicin während der Schwangerschaft wird eine Überprüfung der Hör- und Nierenfunktion des Neugeborenen empfohlen.

Stillzeit

Gentamicin tritt beim Menschen in die Muttermilch über und wurde in niedrigen Konzentrationen im Serum von gestillten Kindern gefunden. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob abzustillen ist, oder ob Gentamicin abgesetzt bzw. nicht gegeben werden soll. Bei gestillten Kindern können Diarrhoe und Pilzinfektionen der Schleimhaut auftreten, sodass möglicherweise abgestillt werden muss. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung sollte berücksichtigt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bei ambulanten Patienten ist im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen wie Schwindel und Vertigo beim Lenken von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Unter bestimmten Bedingungen zeigt Gentamicin ototoxische und/oder nephrotoxische Wirkung. Nierenfunktionsstörungen werden häufig bei mit Gentamicin behandelten Patienten beobachtet und sind für gewöhnlich nach Absetzen des Arzneimittels reversibel. In den meisten Fällen steht eine Nephrotoxizität mit einer übermäßig hohen Dosierung bzw. einer verlängerten Behandlung, vorbestehenden Nierenanomalien oder andere Substanzen mit nephrotoxischem Potential in Zusammenhang.

Die zumindest potentiell als therapiebedingt angesehenen Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklasse und absoluter Häufigkeit geordnet aufgeführt. Die Häufigkeit wird definiert als:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Nicht bekannt	Superinfektion (durch Gentamicin-resistente Bakterien)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich	Dyskrasie
Sehr selten	Thrombozytopenie, Retikulozytopenie, Leukopenie, Eosinophilie, Granulozytopenie, Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	anaphylaktische Reaktionen (einschließlich anaphylaktischer Schock) und Überempfindlichkeitsreaktionen ⁵
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Selten	Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie ³ , Appetitlosigkeit
Sehr selten	Hypophosphatämie ⁵
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr selten	Verwirrtheit, Halluzinationen, Depressionen
Erkrankungen des Nervensystems	
Selten	Polyneuropathien, periphere Parästhesien
Sehr selten	Enzephalopathie, Konvulsionen, neuromuskuläre Blockade ¹ , Schwindel ¹ , Vertigo ² , Gleichgewichtsstörungen ³ , Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	
Sehr selten	Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Sehr selten	Vestibuläre Störungen, Minderung des Hörvermögens, Menière-Krankheit, Tinnitus ³
Nicht bekannt	Irreversibler Hörverlust und irreversible Taubheit

Herzerkrankungen	
Sehr selten	Hypertonie, Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Selten	Erbrechen, Übelkeit, vermehrter Speichelfluss, Stomatitis
Nicht bekannt	Pseudomembranöse Kolitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Allergisches Hautexanthem
Selten	Gerötete Haut
Sehr selten	Alopezie, Erythema multiforme ⁵
Nicht bekannt	Steven-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrose ⁵
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Selten	Muskelschmerzen (Myalgie)
Sehr selten	Myastasie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Eingeschränkte Nierenfunktion ⁴
Sehr selten	Akutes Nierenversagen ⁴ ; De-Toni-Fanconi-ähnliches Syndrom bei Patienten, die über längere Zeit mit hohen Dosen behandelt werden
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Selten	Erhöhte Körpertemperatur
Sehr selten	Schmerzen an der Injektionsstelle
Untersuchungen	
Selten	Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht, Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht, Alkalische Phosphatase (ALP) erhöht, Blutharnstoffstickstoff erhöht (alle reversibel), Gewichtsverlust

¹ Aufgrund der neuromuskulär blockierenden Eigenschaften von Gentamicin ist bei Patienten mit Muskelerkrankungen (z. B. Myasthenia gravis, Morbus Parkinson) sowie bei gleichzeitiger Gabe von Muskelrelaxantien besondere Aufmerksamkeit angezeigt. Bei Patienten, die während einer Anästhesie Muskelrelaxantien vom Curare-Typ erhalten hatten, wurde nach Gabe von Aminoglykosiden über neuromuskuläre Blockade und respiratorische Paralyse berichtet.

² Schädigungen des Nervus vestibulocochlearis (achter Hirnnerv), wobei sowohl das Gleichgewichts-, als auch das Hörorgan betroffen sein können, sind möglich. Vestibuläre Störungen stellen die häufigste ototoxische Reaktion dar. Hörstörungen beginnen mit einer Verminderung der Hörschärfe im Hochtonbereich und sind für gewöhnlich irreversibel. Wichtige Risikofaktoren sind eine vorbestehende Nierenfunktionsstörung oder eine Schädigung des achten Hirnnervs; ferner steigt das Risiko proportional zur Höhe der Gesamt- und Tagesdosis oder in Zusammenhang mit potentiell ototoxischen Substanzen. Symptome der ototoxischen Wirkungen sind z. B. Schwindel, Ohrenklingen/Ohrensausen (Tinnitus), Vertigo; weniger häufig kommt es zu einer Minderung des Hörvermögens.

Wenn Talspiegel von 2 mg/l überschritten werden, kann Gentamicin den Gleichgewichtsmechanismus schädigen. Diese Erscheinung ist für gewöhnlich reversibel, wenn sie sofort entdeckt und die Dosis entsprechend angepasst wird.

³ Bei Patienten, die langfristig (länger als 4 Wochen) hohe Dosen erhalten, kann in seltenen Fällen ein Bartter-ähnliches Syndrom mit Hypokaliämie, Hypokalzämie und Hypomagnesiämie auftreten.

⁴ Nierenfunktionsstörungen, z. B. eine Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate, werden bei etwa 10 % der mit Gentamicin behandelten Patienten beobachtet und sind meist reversibel. Die wichtigsten Risikofaktoren sind hohe Gesamtdosis, lange Therapiedauer, erhöhte Serumspiegel (hohe Talspiegel); zusätzlich können auch Alter, Hypovolämie und Schock potentielle Risiken darstellen. Klinische Anzeichen einer Nierenschädigung sind: Proteinurie, Zylindurie, Hämaturie, Oligurie, Erhöhung der Kreatinin- und Harnstoffkonzentrationen im Serum. Sehr selten kann es zu akuten Nierenversagen kommen.

⁵ Es können Überempfindlichkeitsreaktionen unterschiedlichen Schweregrades auftreten, die von Hautausschlag und Juckreiz über Arzneimittelfieber bis zu schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie) reichen können.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Gentamicin besitzt ein enges therapeutisches Fenster. Im Fall einer Akkumulation (z. B. bei eingeschränkter Nierenfunktion) können die Nieren und der Nervus vestibulocochlearis geschädigt werden.

Behandlung im Fall einer Überdosierung

Das Arzneimittel ist abzusetzen. Es gibt kein spezielles Gegenmittel. Gentamicin kann durch Hämodialyse entfernt werden (bei einer Peritonealdialyse verläuft die Elimination langsamer und mit Unterbrechungen).

Behandlung einer neuromuskulären Blockade:

Bei neuromuskulärer Blockade (meist durch Wechselwirkungen verursacht, siehe Abschnitt 4.5) ist die Gabe von Calciumchlorid zweckmäßig, gegebenenfalls muss künstlich beatmet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gentamicin ist ein parenterales Antibiotikum aus der Gruppe der Aminoglykoside. Es stellt ein Gemisch aus den strukturell sehr ähnlichen Homologen Gentamicin C₁, C_{1a} und C₂ dar

ATC-Code: J01GB03

Wirkmechanismus

Der Wirkungsmechanismus von Gentamicin beruht auf einer Störung der Proteinbiosynthese am bakteriellen Ribosom durch Interaktion mit der rRNS und nachfolgender Hemmung der Translation. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus maximaler Serumkonzentration (C_{max}) und minimaler Hemmkonzentration (MHK) des Erregers ab.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Gentamicin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Enzymatische Inaktivierung: Die enzymatische Modifikation der Aminoglykosidmoleküle ist der häufigste Resistenzmechanismus. Hierfür sind Acetyltransferasen, Phosphotransferasen oder Nukleotidyltransferasen verantwortlich, die zumeist plasmidkodiert sind.
- Verminderte Penetration und aktiver Efflux: Diese Resistenzmechanismen finden sich vor allem bei *Pseudomonas aeruginosa*.
- Veränderung der Zielstruktur: Modifikationen innerhalb der Ribosomen kommen als Ursache einer Resistenz vor. Diese entstehen entweder durch Mutation oder die Bildung von Methyltransferasen.

Es besteht eine weitgehende Kreuzresistenz von Gentamicin mit anderen Aminoglykosidantibiotika.

Grenzwerte

Definitionen – **S**: sensibel bei Standardexposition; **I**: sensibel bei erhöhter Exposition; **R**: resistent

Die Testung von Gentamicin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v. 13.0)

Erreger	S	R
<i>Enterobacterales</i> (systemische Infektionen)	(≤ 2 mg/l) ¹⁾	(> 2 mg/l) ¹⁾
<i>Enterobacterales</i> (von den Harnwegen ausgehende Infektionen)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp. (systemische Infektionen)	(≤ 4 mg/l) ¹⁾	(> 4 mg/l) ¹⁾
<i>Acinetobacter</i> spp. (von den Harnwegen ausgehende Infektionen)	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i> (systemische Infektionen)	(≤ 2 mg/l) ¹⁾	(> 2 mg/l) ¹⁾
Koagulase-negative Staphylokokken (systemische Infektionen)	(≤ 2 mg/l) ¹⁾	(≤ 2 mg/l) ¹⁾
Nicht speziesspezifische Grenzwerte*	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l

¹⁾ Die Grenzwerte basieren auf dem epidemiologischen Cut-Off-Wert (ECOFF), der Wildtyp-Isolate von solchen mit verminderter Sensibilität unterscheidet.

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik (siehe www.nak-deutschland.org)

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenz-situation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Gentamicin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden.

Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Gentamicin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: April 2022):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> °
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella aerogenes</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i> °
<i>Salmonella enterica</i> (Enteritis-Salmonellen)
<i>Serratia liquefaciens</i> °
<i>Serratia marcescens</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus</i> spp. §
<i>Streptococcus</i> spp. §
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Burkholderia cepacia</i>

<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Clostridioides difficile</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

^o Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

[†] In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

[§] Klinische Wirksamkeit für die Therapie der Enterokokken- und Streptokokken-Endokarditis in Kombination mit Penicillin belegt, wenn keine hochgradige Resistenz (Enterokokken) vorliegt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Gentamicin wird wie alle Aminoglykosid-Antibiotika nach oraler Gabe von der gesunden Darmschleimhaut kaum resorbiert. Daher erfolgt die therapeutische Anwendung parenteral, d. h. intravenös oder intramuskulär.

Wenn die tägliche Gesamtdosis einmal täglich als Infusion gegeben wird, werden höhere Spitzen- und niedrigere Talspiegel gemessen. Nach 30-minütiger i.v.-Kurzinfusion von 4 mg/kg Körpergewicht pro Tag, aufgeteilt auf drei Gaben, betragen die bei erwachsenen Patienten gemessenen Spitzen- und Talkonzentrationen von Gentamicin 4,7 mg/l bzw. 1,0 mg/l. Wurde dieselbe Tagesdosis einmal täglich appliziert, betragen die Spitzen- und Talkonzentrationen 9,5 mg/l bzw. 0,4 mg/l.

Therapeutische Serumkonzentrationen liegen im Allgemeinen zwischen 2 und 8 mg/l. Die therapeutischen Serumspitzenkonzentrationen lagen im Bereich von 5-10 mg/l bei mehrmals täglicher Gabe und von 20-30 mg/l bei einmal täglicher Gabe. Bei konventioneller Verabreichung (mehrere Dosen pro Tag) sollten maximale Serumkonzentrationen von 10-12 mg/l nicht überschritten werden. Vor einer erneuten Gabe sollte die Serumkonzentration bei konventioneller Verabreichung (mehrere Dosen pro Tag) unter 2 mg/l abgesunken sein.

Verteilung

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

Biotransformation (Verstoffwechslung)

Gentamicin wird im Organismus nicht metabolisiert.

Elimination

Gentamicin wird im Organismus nicht metabolisiert, sondern unverändert in mikrobiologisch aktiver Form überwiegend renal ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei Patienten mit normaler Nierenfunktion bei etwa 2-3 Stunden. Bei Neugeborenen ist die Eliminationsrate aufgrund unreifer Nierenfunktion reduziert. Die Eliminationshalbwertszeit liegt im Durchschnitt bei ca. 8 Stunden bei Neugeborenen bis zu einem Gestationsalter von 26 bis 34 Wochen, verglichen mit ca. 6,7 Stunden bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter von 35 bis 37 Wochen. Entsprechend erhöhen sich die Clearance-Werte von etwa 0,05 l/h bei Neugeborenen in einem Gestationsalter von 27 Wochen auf 0,2 l/h bei Neugeborenen in einem Gestationsalter von 40 Wochen.

Bei der extrakorporalen Hämodialyse werden je nach Dialysedauer 50-80 % des Gentamicins aus dem Serum entfernt. Eine Peritonealdialyse ist ebenfalls möglich; die Eliminationshalbwertszeiten liegen hierbei zwischen 12,5 und 28,5 Stunden, und 25 % der Dosis werden innerhalb von 48 bis 72 Stunden entfernt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität an verschiedenen Tierspezies haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben.

Chronische Toxizität

In Studien zur chronischen Toxizität (i.m.-Applikation) an verschiedenen Tierspezies wurden bei hohen Dosierungen nephrotoxische und ototoxische Effekte beobachtet.

Mutagenes und karzinogenes Potential

Eine mutagene Wirkung von Gentamicin konnte weder *in vitro* noch *in vivo* nachgewiesen werden. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein karzinogenes Potential von Gentamicin liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Wie bei der gesamten Klasse der Aminoglykosid-Antibiotika beobachtet, besteht die potentielle Gefahr einer Innenohr- und Nierenschädigung des Fötusses. Bei Ratten und Meerschweinchen wurden nach Verabreichung von Gentamicin an Muttertiere fetale Nierenanomalien beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Acetylcystein, Natriumedetat, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Gentamicin sollte stets getrennt von anderen Medikamenten verabreicht werden. Aminoglykoside dürfen auf keinen Fall in einer Injektions- bzw. Infusionslösung mit Beta-Lactam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine) oder Erythromycin gemischt werden, da es zu einer chemisch-physikalischen Inaktivierung der Kombinationspartner kommt. Dies gilt auch für eine Kombination von Gentamicin mit Diazepam, Furosemid, Flecainidacetat oder Heparin-Natrium.

Folgende Wirkstoffe oder Lösungen zur Rekonstitution/Verdünnung sollten nicht über den gleichen Zugang verabreicht werden:

Gentamicin ist nicht kompatibel mit Amphotericin B, Cephalothin-Natrium, Nitrofurantoin-Natrium, Sulfadiazin-Natrium und Tetrazyklinen.

Durch den Zusatz von Gentamicin zu Lösungen, die Bikarbonat enthalten, kann Kohlendioxid freigesetzt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch:

Nach Anbruch Rest verwerfen.

Haltbarkeit der zubereiteten Infusionslösung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung mit 5%iger bzw. 10%iger Glucoselösung, physiologischer Kochsalzlösung, lactathaltiger Ringerlösung ist bei 25 °C für einen Zeitraum von 24 Stunden belegt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung unmittelbar nach der Herstellung verabreicht werden. Falls dies nicht geschieht, liegt die Verantwortung für die Lagerbedingungen und -dauer beim Anwender. Die Lagerung sollte üblicherweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Gentamicin-ratiopharm[®] 40 mg/ml SF

Packung mit 5 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung

Packung mit 50 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung*

*zur Anwendung an mehr als einem Patienten. Nur für den Klinikbedarf.

Gentamicin-ratiopharm[®] 80 mg/2 ml SF

Packung mit 5 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung

Packung mit 50 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung*

*zur Anwendung an mehr als einem Patienten. Nur für den Klinikbedarf.

Gentamicin-ratiopharm[®] 160 mg/2 ml SF

Packung mit 5 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung sollte mit sterilen Instrumenten und unter Anwendung von geeigneten aseptischen Methoden verabreicht werden. Lösung vorher durchlaufen lassen, bis sich keine Luft mehr im System befindet.

Nur zur einmaligen Verwendung.

Nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

Vor der Applikation muss visuell geprüft werden, ob die Lösung farblos und frei von Fremdpartikeln ist. Es dürfen nur klare, partikelfreie Lösungen verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Gentamicin-ratiopharm[®] 40 mg/ml SF
3169.00.00

Gentamicin-ratiopharm[®] 80 mg/2 ml SF
3169.01.00

Gentamicin-ratiopharm[®] 160 mg/2 ml SF
7716.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Gentamicin-ratiopharm[®] 40 mg/ml SF
Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Juli 1983
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 2. Oktober 2003

Gentamicin-ratiopharm[®] 80 mg/2 ml SF
Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Juli 1983
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 2. Oktober 2003

Gentamicin-ratiopharm[®] 160 mg/2 ml SF
Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Mai 1986
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. März 2005

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig