

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml innrennslislyf, lausn.

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml innrennslislyf, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

1 mg/ml innrennslislyf, lausn:

1 ml af innrennslislyfi, lausn inniheldur gentamícínsúlfat sem jafngildir 1 mg af gentamícíni.

Ein 80 ml plastflaska inniheldur 80 mg af gentamícíni.

Hjálparefni með þekkta verkun: 283 mg (12 mmól) af natríum (sem klóríð) í hverri 80 mg plastflösku.

3 mg/ml innrennslislyf, lausn:

1 ml af innrennslislyfi, lausn inniheldur gentamícínsúlfat sem jafngildir 3 mg af gentamícíni.

Ein 80 ml plastflaska inniheldur 240 mg af gentamícíni.

Ein 120 ml plastflaska inniheldur 360 mg af gentamícíni.

Hjálparefni með þekkta verkun: 283 mg (12 mmól) af natríum (sem klóríð) í hverri 80 mg flösku.
425 mg (18 mmól) af natríum (sem klóríð) í hverri 120 mg flösku.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, lausn.

Tær litlaus vatnslausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til meðferðar við alvarlegum sýkingum af völdum baktería sem eru næmar fyrir gentamícíni þegar örverueyðandi lyf með minni eiturverkanir eru ekki virk.

Við öllum ábendingum, nema erfiðum þvagfærasýkingum, á aðeins að nota Gentamicin B. Braun 1 mg/ml innrennslislyf, lausn og Gentamicin B. Braun 3 mg/ml innrennslislyf, lausn ásamt öðrum viðeigandi sýklalyfjum (aðallega ásamt beta-laktam sýklalyfi eða með sýklalyfi sem er virkt gegn loftfælnum bakteríum).

Við þessar aðstæður má nota Gentamicin B. Braun 1 mg/ml innrennslislyf, lausn og Gentamicin B. Braun 3 mg/ml innrennslislyf, lausn gegn:

- Erfiðum og endurteknum þvagfærasýkingum,
- Sjúkrahússýkingum í neðri hluta öndunarfæra, þ.m.t. alvarlegri lungnabólgu,
- Sýkingum í kviðarholi, þ.m.t. lífhimnubólgu,
- Sýkingum í húð og mjúkvefjum, þ.m.t. alvarlegum bruna,
- Blóðeitrun, þ.m.t. bakteríudreyra,
- Hjartapelsbólgu af völdum baktería,
- Sýkingum eftir skurðaðgerðir.

Hafa skal í huga opinberar leiðbeiningar varðandi viðeigandi notkun sýklalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Skammtar hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi

Fullorðnir og unglingar

Meðferð við bakteríusýkingum

Ráðlagður dagsskammtur fyrir unglinga og fullorðna með eðlilega nýrnastarfsemi er 3 – 6 mg/kg líkamsþyngdar á dag í einum (ráðlagt) eða tveimur stökum skömmtum.

Hámarksdagsskammt, 6 mg/kg, getur þurft við meðferð alvarlegra sýkinga og þegar næmi sýkingavaldsins er frekar lítið.

Gentamícín hefur langverkandi sýkladrepani verkun eftir gjöf (sjá kafla 5.1). Nýlegar *in vitro* og *in vivo* rannsóknir sýna að upptaka amínóglýkósíða í nýrnaberki er takmörkuð og hámarksþéttni gentamícíns í sermi því hærri (eftir gjöf einu sinni á dag) og minna amínóglýkósíð geymt í nýrum en við venjulega gjöf í fleiri skömmtum.

Við samsetta meðferð (t.d. með beta-laktam sýklalyfi í venjulegum skömmtum) er einnig mögulegt að gefa allan dagsskammtinn sem stakan skammt einu sinni á dag.

Vegna skilyrða um skammtaaðlögun er skömmun gentamícíns einu sinni á dag ekki ráðlögð hjá sjúklingum með veiklað ónæmiskerfi (t.d. daufkýrningafæð), alvarlega nýrnabilun, skinuholsvökva, hjartapelsbólgu af völdum baktería, sjúklingum með veruleg brunasár (meira en 20% húðarinnar), og á meðgöngu.

Takmarka á meðferðarlengd við 7 – 10 daga. Lengri meðferð gæti verið nauðsynleg við erfiðum og flóknum sýkingum.

Börn

Dagsskammtur fyrir börn er 4 – 7 mg/kg líkamsþyngdar á dag. Vegna lengri helmingunartíma fá nýburar ráðlagðan dagsskammt í stökum skammti.

Dagsskammtur fyrir ungabörn er 4,5 – 7,5 mg/kg líkamsþyngdar á dag í einum (ráðlagt) eða tveimur stökum skömmtum eftir að þau hafa náð mánaðaraldri.

Ráðlagður dagsskammtur fyrir eldri börn með eðlilega nýrnastarfsemi er 3 – 6 mg á hvert kg líkamsþyngdar á dag í einum (ráðlagt) eða tveimur stökum skömmtum.

Ein 80 ml plastflaska af gentamícíni 1 mg/ml innrennslislyfi, lausn (gentamícín 3 mg/ml innrennslislyf) inniheldur 80 mg af gentamícíni (gentamícín 240 mg). Til að forðast ofskömmun, sérstaklega hjá börnum, skal ekki gefa börnum gentamícín 1 mg/ml innrennslislyf, lausn (gentamícín 3 mg/ml innrennslislyf) ef þau þurfa minna en 80 af gentamícíni (gentamícín 240 mg) í hverjum skammti Gentamicin B. Braun.

Skammtar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Aðlaga þarf ráðlagðan dagsskammt að nýrnastarfsemi sjúklinga sem hafa skerta nýrnastarfsemi.

Fylgjast skal með sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi til að aðlaga meðferðarþéttni í plasma, annað hvort með því að minnka skammtinn eða lengja bilið á milli skammta (sjá kafla 4.4).

Skammtalækkun og lenging á bili milli skammta henta jafnvel. Engu að síður skal muna að skammtar sem ákvarðaðir eru eins og lýst er hér fyrir neðan eru aðeins til viðmiðunar og að sami skammtur getur leitt til mismunandi þéttni í líffærum mismunandi sjúklinga. Þess vegna skal mæla þéttni gentamícíns í sermi fyrir hvern sjúkling svo hægt sé að aðlaga skammtinn í samræmi við það.

1) Lenging tíma á milli skammta þegar gefnir eru venjulegir skammtar:

Vegna þess að úthreinsun gentamícíns er í beinu hlutfalli við kreatínínúthreinsun, má nota eftirfarandi jöfnu til viðmiðunar:

Venjulegt skammtabil x venjuleg kreatínínúthreinsun/kreatínínúthreinsun sjúklingsins = næsta skammtabil.

Miðað við eðlilega kreatínínúthreinsun 100 ml/mín. og kreatínínúthreinsun hjá sjúklingnum **30 ml/mín.**, á tímabil á milli skammta með stöðugum skammti í þessu tilviki að vera **26 klst.** (8 x 100/30 [klst.]).

Venjulegur skammtur (80 mg) með lengra bil á milli skammta:

Þvagefni í blóði (mmól/l)	Kreatínín-úthreinsun (ml/mín.)	Skammtur og bil á milli skammta
< 6,7	> 72	80 mg* á 8 klst. fresti
6,7 – 16,7	30 – 72	80 mg* á 12 klst. fresti
16,7 – 33,3	12 – 30	80 mg* á 24 klst. fresti
> 33,3	6 – 12	80 mg* á 48 klst. fresti

*Ef þyngd sjúklings er < 60 kg skal lækka skammtinn í 60 mg.

2) Lækkun skammta með venjulegt bil á milli skammta:

Eftir venjulegan upphafsskammt, má deila í venjulegan ráðlagðan skammt með kreatíníni í sermi til að fá grófa vísbendingu til að meta lægri skammtinn sem gefa skal á 8 klst. fresti.

30 mg má því gefa á 8 klst. fresti sjúklingum sem eru 60 kg með þéttni kreatíníns í sermi sem er 2,0 mg/100 ml eftir upphafsskammt sem er 60 mg (1 mg/kg; 60:2).

Að öðrum kosti má reikna skammtana sem gefnir eru á 8 klst. fresti, eftir venjulega upphafsskammtinn, samkvæmt eftirfarandi formúlu:

Venjulegur skammtur x kreatínínúthreinsun sjúklingsins/venjuleg kreatínínúthreinsun (100 ml/mín.)= næsti skammtur.

Lækkun skammta með venjulegt bil á milli skammta (á 8 klst. fresti)

Kreatínín í sermi (mg/100 ml)	Hraði kreatínín-úthreinsunar u.þ.b. (ml/mín.)	Hundraðshluti af venjulegum skammti
≤ 1,0	> 100	100
1,1 – 1,3	70 – 100	80
1,4 – 1,6	55 – 70	65
1,7 – 1,9	45 – 55	55
2,0 – 2,2	40 – 45	50
2,3 – 2,5	35 – 40	40
2,6 – 3,0	30 – 35	35
3,1 – 3,5	25 – 30	30
3,6 – 4,0	20 – 25	25
4,1 – 5,1	15 – 20	20
5,2 – 6,6	10 – 15	15
6,7 – 8,0	< 10	10

Velja á kreatínínúthreinsun sem breytu, einkum hjá öldruðum og hjá sjúklingum með breytilega þéttni kreatíníns í sermi, eins og sést við alvarlegar sýkingar (t.d. blóðeitrun).

Leggja skal áherslu á að nýrnastarfsemi getur breyst meðan á meðferð með gentamícíni stendur.

Skammtar hjá sjúklingum í blóðskilun

Gentamícín er hægt að fjarlægja með skilun. Við 4 - 5 klst. blóðskilun á að búast við 50 - 60% lækkun á þéttni og ef um 8 - 12 klst. blóðskilun er að ræða, 70 - 80% lækkun á þéttni.

Skammta þarf að aðlaga á einstaklingsbundinn hátt eftir hverja skilun, samkvæmt þéttni gentamícíns í sermi á þeim tíma.

Venjulegur ráðlagður skammtur eftir skilun er 1 - 1,7 mg/kg líkamspýngdar.

Aldraðir sjúklingar gætu þurft lægri viðhaldsskammta en yngri fullorðnir vegna skertrar nýrnastarfsemi.

Hjá offitusjúklingum á að byggja upphafsskammtinn á kjörþyngd + 40% af umframþyngd.

Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi er engin skammtaaðlögun nauðsynleg.

Ráðleggingar varðandi eftirlit:

Mælt er með því að hafa eftirlit með styrk gentamícíns í sermi, einkum hjá öldruðum, nýburum og sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Taka þarf blóðsýni áður en næsta skammtahlé hefst (lágildi). Lágildi skulu ekki vera hærri en sem nemur 2 µg/ml lyfjagjöf þegar gentamícín er gefið tvisvar á dag og 1 µg/ml ef um er að ræða daglegan skammt. Sjá kafla 4.4.

Lyfjagjöf

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml innrennsli lyf, lausn og Gentamicin B. Braun 3 mg/ml innrennsli lyf, lausn eru gefnar með innrennsli í bláæð á 30 - 60 mínútum. Gentamicin B. Braun 1 mg/ml innrennsli lyf, lausn og Gentamicin B. Braun 3 mg/ml innrennsli lyf, lausn henta ekki til gjafar í vöðva eða með hægri inndælingu í bláæð.

Aðeins til notkunar í bláæð.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða öðrum amínóglýkósíðum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Vöðvaslensfár.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hjá sjúklingum með langt gengna skerðingu á nýrnastarfsemi eða heyrnarleysi í innra eyra fyrir, má aðeins nota gentamícín ef lækurinn telur það nauðsynlegt. Lækka skal skammtatíðni eða skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Skert nýrnastarfsemi, svo sem skerðing á gauklasíun, sést hjá u.þ.b. 10% sjúklinga sem fá meðferð með gentamícíni, en hún gengur yfirleitt til baka. Mikilvægustu áhættuþættirnir eru hár heildarskammtur, meðferð í langan tíma, aukið sermismagn (mikill lágstyrkur) en aðrir hugsanlegir áhættuþættir eru aldur, blóðþurrð og lost. Klínísk merki um nýrnaskemmdir eru: próteinmiga, þvagdrönglar (cylindruria), blóðmiga, þvagþurrð, aukið magn kreatíníns og þvagefnis í sermi. Komið hafa fram einstaka tilvik um bráða nýrnabilun. (Sjá einnig kafla 4.8)

Tauga- og vöðvakvillar

Vegna þess að gentamícín hefur tauga- og vöðvahlendi eiginleika, skal gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum sem hafa tauga- eða vöðvasjúkdóma (t.d. Parkinson-sjúkdóm). Nauðsynlegt er að hafa sérstaklega náð eftirlit. (Sjá einnig kafla 4.8)

Greint hefur verið frá tauga- og vöðvablokkun og öndunarlömun eftir gjöf amínóglýkósíða hjá sjúklingum sem hafa fengið vöðvaslakandi lyf af kúrare gerð meðan á svæfingu stendur. Fylgjast skal sérstaklega náð með þessum sjúklingum. (Sjá einnig kafla 4.8)

Áhrif á jafnvægis- og heyrnartaug

Skemmdir á jafnvægis- og heyrnartaug (áttundu heilatauginni), sem hafa áhrif á bæði jafnvægi og heyrn eru hugsanlegar. Jafnvægistrufnanir eru algengustu viðbrögðin við eiturverkunum á heyrn. Heyrnartap kemur í upphafi fram sem skerðing á næmi fyrir háum tónum og er yfirleitt afturkræft. Mikilvægir áhættuþættir eru skerðing á nýrnastarfsemi fyrir, eða saga um skemmdir á áttundu heilataug; auk þess eykst áhættan í hlutfalli við stærð heildarskammts og dagsskammts eða í tengslum við efni sem hugsanlega valda eiturverkunum á heyrn. Einkenni eiturverkana á heyrn eru: sundl, hringing/hvinur í eyrunum (eyrnasuð), svimi og sjaldnar heyrnartap.

Með gentamícíni getur jafnvægisskyn orðið fyrir áhrifum ef lágildi fara yfir 2 míkróg/ml. Þetta gengur yfirleitt til baka ef brugðist er við snemma og skammturinn aðlagður. (Sjá einnig kafla 4.8).

Eituráhrif á heyrnartaug eða innra eyra

Aukin hætta er á eituráhrifum á heyrnartaug eða innra eyra hjá sjúklingum með stökkbreytingar í DNA í hvatberum (einkum útskiptingu A fyrir G í stöðu 1555 í geninu fyrir 12S rRNA), jafnvel þó þéttni amínóglýkósíða í sermi sé innan ráðlagðra marka meðan á meðferð stendur. Íhuga á önnur meðferðarúrræði fyrir slíka sjúklinga.

Hjá sjúklingum með sögu um viðeigandi stökkbreytingar í móðurætt eða heyrnarleysi af völdum amínóglýkósíða á að íhuga önnur meðferðarúrræði eða próf á erfðafni áður en lyfið er gefið.

Niðurgangur tengdur sýklalyfjum og sýndarhimmuristilbólga:

Niðurgangur og sýndarhimmuristilbólga hafa komið fram þegar gentamícín er notað samhliða öðrum sýklalyfjum. Þessar sjúkdómsgreiningar skal hafa í huga hjá öllum sjúklingum sem fá niðurgang meðan á meðferð stendur eða skömmu eftir hana. Hætta skal notkun gentamícíns ef sjúklingur fær mikinn niðurgang og/eða blóðugan niðurgang meðan á meðferð stendur og hefja viðeigandi meðferð. Ekki má gefa lyf sem hafa hlendi áhrif á íðrahreyfingar (sjá kafla 4.8).

Meðgangna og brjóstagiöf

Aðeins má nota gentamícín við meðgöngu eða brjóstagiöf að undangengnu vandlegu mati á áhættu og ávinningi (sjá kafla 4.6).

Gentamícín í skömmtum einu sinni á dag hjá öldruðum sjúklingum:

Takmörkuð reynsla er af skömmtun gentamícíns einu sinni á dag hjá öldruðum sjúklingum. Ekki er víst að skömmtun gentamícíns einu sinni á dag henti og því er nákvæmt eftirlit nauðsynlegt hjá þessum sjúklingum.

Eftirlit

Til að forðast aukaverkanir er mælt með stöðugu eftirliti (fyrir og eftir meðferð og meðan á henni stendur) með nýrnastarfsemi (kreatíníni í sermi, úthreinsun kreatíníns), stýringu á virkni andar (vestibule) og kuðungs auk niðurstaðna lifrarprófana og rannsókna.

Ofanísýkingar (super-infections)

Meðferð með gentamícíni getur valdið óhóflegum vexti lyfjaónæmra örvera. Ef þetta gerist skal hefja viðeigandi meðferð.

Víxlónæmi og víxlofnæmi

Víxlónæmi og víxlofnæmi fyrir amínóglýkósíðum geta komið fram.

Eituráhrif á nýru og heyrnataug

Til að draga úr hættunni á nýrnaskemmdum og eiturverkunum á heyrn skal hafa eftirfarandi leiðbeiningar í huga:

- Reglulegt mat á heyrn, jafnvægissskyni og nýrnastarfsemi er sérstaklega mikilvægt hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti. Greint hefur verið frá því að skert lifrarstarfsemi eða heyrn, bakteríudreyri og hiti auki hættuna á eiturverkunum á heyrn. Greint hefur verið frá því að skert blóðrúmmál eða lágþrýstingur og lifrarsjúkdómar séu viðbótaráhættuþættir tengdir nýrnaskemmdum.
- Eftirlit með nýrnastarfsemi fyrir meðferð, meðan á henni stendur og eftir að henni lýkur.
- Ákvarða skammta nákvæmlega samkvæmt kreatínínúthreinsun (eða þétni kreatíníns í sermi). Aðlaga þarf skammta í samræmi við starfsgetu nýrna hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).
- Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem fá einnig gentamícín á staðbundinn hátt (með innöndun, í barka, í eyra), þarf að taka tillit til þess magns af gentamícíni sem frásogast eftir staðbundna gjöf við skammtaáðlögun fyrir altæka (systemic) meðferð með lyfinu.
- Eftirlit með þétni gentamícíns meðan á meðferð stendur til að forðast að hámarksþétni fari yfir 10-12 míkróg/ml (eitrunarþröskuld fyrir heyrnar- og jafnvægiskerfi (cochleo-vestibular system)) með hefðbundnum endurteknum daglegum skömmtum eða að lággildi fari yfir 2 míkróg/ml (sjá kafla 4.2).
- Hjá sjúklingum sem hafa fyrir skemmdir á innra eyra (heyrnarskerðingu eða skert jafnvægissskyn), eða við langtímameðferð, er aukið eftirlit með jafnvægissskyni og heyrn nauðsynlegt.
- Forðast skal langtímameðferð. Takmarka skal meðferð við 7 – 10 daga ef unnt er (sjá kafla 4.2).
- Forðast skal meðferð með amínóglýkósíðum í beinu framhaldið af fyrri meðferð með amínóglýkósíðum; líða eiga 7 – 14 dagar á milli meðferða, ef unnt er.
- Forðast skal samhliðanotkun annarra lyfja sem hafa eiturverkanir á heyrn og nýru ef unnt er. Ef þetta er óhjákvæmilegt er ástæða til að fylgjast sérlega vandlega með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.5).
- Tryggið viðeigandi vökvagjöf og þvagmyndun.

Hjálparefni

Gentamícín 1 mg/ml innrennslislyf, lausn eingöngu:

Lyfið inniheldur 283 mg af natríum í hverju glasi af innrennslislyfi, lausn, sem jafngildir 14,2% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Gentamícín 1 mg/ml innrennslislyf, lausn eingöngu:

Lyfið inniheldur 283 mg/425 mg af natríum í hverju 80 ml/120 ml glasi af innrennslislyfi, lausn, sem jafngildir 14,2%/21,3% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Vöðvaslakandi lyf og eter

Eter og vöðvaslakandi lyf auka hamlandi áhrif amínóglýkósíða á taugar og vöðva.

Ef gentamícín er gefið meðan á skurðaðgerð stendur eða strax að henni lokinni, getur tauga- og vöðvahömlun aukist og varað lengur ef vöðvaslakandi lyf sem ekki valda afskautun eru notuð.

Þessar milliverkanir geta valdið tauga- og vöðvahömlun og öndunarlömun.

Vegna þessarar auknu áhættu skal fylgjast sérstaklega vandlega með slíkum sjúklingum.

Gjöf kalsíumklóríð stungulyfs getur snúið við tauga- og vöðvahömlun af völdum amínóglýkósíða.

Metoxýflúran svæfingalyf

Amínóglýkósíð geta aukið skaðleg áhrif metoxýflúrans á nýru. Við samhliðanotkun eru mjög alvarlegar nýrnaskemmdir hugsanlegar. Svæfingalæknirinn þarf að vita af notkun amínóglýkósíða áður en skurðaðgerð fer fram.

Lyf sem hugsanlega hafa eiturvekanir á nýru eða heyrn

Vegna aukinnar hættu á aukaverkunum, er nákvæmt eftirlit nauðsynlegt með sjúklingum sem eru meðhöndlaðir samtímis eða í beinu framhaldi með lyfjum sem hugsanlega hafa eiturvekanir á nýru eða heyrn svo sem t.d. amfóterícín B, kólistín, ciklósporín, cisplatín, vankómýcín, streptómýcín, víómýcín, amínóglýkósíðar, sum cefalósporín og hávirkni þvagræsilyf (loop diuretics) svo sem etakrýnsýra og fúrósemíð. Ef um er að ræða lyf sem innihalda cisplatín þarf að athuga að eiturvekanir gentamícíns á nýru geta verið auknar jafnvel 3 til 4 vikum eftir að þessi lyf hafa verið gefin.

Önnur sýklalyf

Greint hefur verið frá styttri helmingunartíma gentamícíns hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi sem fá karbenicillín samhliða gentamícíni.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun gentamícíns á meðgöngu.

Rannsóknir hjá dýrum haf sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Gentamícín fer yfir fylgju.

Vegna hugsanlegrar hættu á skemmdum í innra eyra og nýrum hjá fósturinu á ekki að nota gentamícín á meðgöngu nema um lífshættulega ábendingu sé að ræða og önnur meðferð ekki möguleg. Ef útsetning verður fyrir gentamícíni á meðgöngu er mælt með eftirliti með heyrn og nýrnastarfsemi hjá nýburanum.

Brjóstgjöf

Gentamícín er skilið út í brjóstamjól og greindist í lágri þéttni í sermi brjóstmylkinga.

Taka þarf ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/forðast eigi meðferð með gentamícíni.

Niðurgangur og sveppasýkingar í slímhúðum gætu komið fram hjá brjóstmylkingi, þannig að hætta gæti þurft brjóstgjöf. Hafa þarf í huga hugsanlega næmingu.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Ef lyfið er gefið sjúklingum utan sjúkrahúss, er ráðlagt að gæta varúðar við akstur og notkun véla með hliðsjón af hugsanlegum aukaverkunum svo sem sundli og svima.

4.8 Aukaverkanir

Við ákveðnar aðstæður hefur gentamícín reynst hafa eiturverkanir á heyrn og/eða nýru.

Algengt er að skert nýrnastarfsemi komi fram hjá sjúklingum í meðferð með gentamícíni sem gengur yfirleitt til baka þegar notkun lyfsins er hætt. Í flestum tilvikum tengjast eiturverkanir á nýru verulega háum skömmtum eða langtímameðferð, frávikum í nýrum sem eru til staðar fyrir eða tengjast öðrum eignum sem greint hefur verið frá að hafi eiturverkanir á nýru.

Aukaverkanir sem taldar eru a.m.k. hugsanlega tengdar meðferð eru skráðar hér á eftir samkvæmt líffæraflokkum og heildartíðni. Tíðniflokkar eru skilgreindir sem:

mjög algengar ($\geq 1/10$)

algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)

ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra					Ofanísýking (af völdum sýkla sem eru ónæmir fyrir gentamícíni), sýndarhimnuristilbólga
Blóð og eitlar		Blóðmei		Blóðflagnafæð, netfrumnafæð, hvítkornafæð, eósínfklafjöld, kyrningafæð, blóðleysi	
Ónæmiskerfi					Bráðaofnæmisviðbrögð (þ.m.t. bráðaofnæmislost) og ofnæmi
Efnaskipti og næring			Blóðkalsíumlækkun, blóðkalsíumhækkun, blóðmagnesíumlækkun, sýndar-Bartter-heilkenni hjá sjúklingum sem hljóta meðferð með stórum skömmtum í langan tíma (lengur en 4 vikur), lysterleysi, þyngdartap.	Blóðfosfatlækkun	
Geðræn vandamál				Rugl, ofskynjanir, þunglyndi	
Taugakerfi			Fjöltaugakvillar, náladofi í útlimum	Heilakvilli, krampar, tauga- og vöðvahömlun, sundl, jafnvægistruflanir, höfuðverkur (sjá einnig kafla 4.4)	
Augu				Sjóntruflanir	

Eyru og völundarhús				Skemmdir á jafnvægisskyni, heyrnartap, völundarsvimi (Meniérés disease), eyrnasuð, svimi (sjá einnig kafla 4.4)	Óafturkræf heyrnarskerðing, heyrnarleysi
Æðar				Lágbrýstingur, hábrýstingur	
Meltingarfæri			Uppköst, ógleði, aukin munnvatnsframleiðsla, munnbólga		
Lifur og gall			Hækkaður aspartat amínótransferasi (AST), hækkaður alanín amínótransferasi (ALT), hækkaður alkalínfosfatasi (ALP), afturkræf hækkun gallrauða í sermi (gengur allt til baka)		
Húð og undirhúð		Ofnæmisútbrot í húð	Roði í húð	Regnbogaroðasótt ¹ , hárlós	Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos
Stoðkerfi og bandvefur			Vöðvaverkur	Vöðvariða	
Nýru og þvagefari	Skert nýrnastarfsemi		Aukið þvagefni í blóði (gengur til baka)	Bráð nýrnabilun, fosfatmiga, amínósýrumiga, Fanconi-líkt heilkenni hjá sjúklingum sem fá háan skammt í langan tíma, sjá einnig kafla 4.4.	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			Hækkun líkamshita	Verkur á stungustað	

¹ Getur komið fram sem ofnæmisviðbrögð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Gentamícín hefur æskilega verkun á þröngu þéttibili. Ef uppsöfnun verður (t.d. vegna skertrar nýrnastarfsemi), geta komið fram nýrnaskemmdir og skemmdir á jafnvægis- og heyrnartaug.

Meðferð við ofskömmun

Hættið lyfjagjöf. Ekkert sértækt móteitur er til. Gentamícín má fjarlægja úr líkamanum með blóðskilun (brothvarf er hægara og ósamfellt með kviðskilun).

Meðferð við tauga- og vöðvahömlun

Ef tauga- og vöðvahömlun kemur fram (yfirleitt vegna milliverkana, sjá kafla 4.5), er ráðlagt að gefa kalsíumklóríð og öndunaraðstoð ef þörf krefur.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Aðrir amínóglýkósíðar, ATC flokkur: J01GB03.

Gentamícín er amínóglýkósíð sýklalyf unnið úr *Micromonospora purpurea*. Það er blanda byggingarlega mjög svipaðra sameinda gentamícíns C1, C1a og C2.

Gentamícín sameindin C2 er flokkuð sem þátturinn með mesta eiturverkun.

Bakteríudrepani virkni gentamícínsúlfats er ákvörðuð bæði á grundvelli eininga og einnig á grundvelli massa (þyngdar). Eftirfarandi samband á við:

1 mg jafngildir 628 a.e. eða 1 a.e. jafngildir 0,00159 mg af gentamícínsúlfati.

WHO skilgreinir sértæka virkni 614 a.e./mg af gentamícínsúlfati, fyrir alþjóðlegan staðal sinn.

Verkunarháttur:

Gentamícín hefur bakteríudrepani verkun bæði hjá bakteríum í fjölgunar- og hvíldarfasa.

Það myndar tengi við prótein 30S undireiningar bakteríuríbósóma, sem valda því að mRNA er „vitlaust“ lesið.

Samband lyfjahvarfa/lyfhrifa

Verkun amínóglýkósíða gegn bakteríum er þéttiháð.

Gentamícín og aðrir amínóglýkósíðar sýna greinilega sýkladrepani verkun eftir lyfjagjöf (post-antibiotic effect) bæði *in vitro* og *in vivo* við prófanir í flestum sýkingalökum.

Að því tilskildu að nægilega háir skammtar séu gefnir, eru þessi lyf virk gegn sýkingum margra næmra örvera jafnvel þó þétni í plasma og vefjum haldist undir lágmarksheftistyrk hluta skammtatímabilsins. Þessi eftirvirkni gerir það mögulegt að lengja tímann á milli skammta án þess að verkun tapist gegn flestum Gram-neikvæðum stöfum.

Myndun ónæmis

Ónæmi getur verið vegna skorts á gegndræpi, lítillar sækni í bakteríuríbósómin eða óvirkjunar gentamícíns með örveruensímum. Óvenjulegt er að ónæmi komi fram meðan á meðferð stendur.

Næmismörk

Eftirfarandi gildi eiga við fyrir gentamícín samkvæmt EUCAST:

Sýkill	Næmur	Ónæmur
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>Næmismörk ekki tengd tegundum</i> *	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

Útbreiðsla áunnins ónæmis getur verið breytileg miðað við landafræðilega staðsetningu og tíma fyrir valdar tegundir og æskilegt er að hafa staðbundnar upplýsingar um ónæmi, einkum við meðferð alvarlegra sýkinga. Leita skal ráða hjá sérfræðingum eftir þörfum þegar staðbundin útbreiðsla ónæmis er þannig að notkun lyfsins gegn a.m.k. sumum tegundum sýkinga er umdeilanleg.

Einkum við slíkar aðstæður skal taka sýni til að greina örveruna sem veldur sýkingunni og mæla næmi hennar fyrir gentamícíni.

Tegundir sem algengt er að séu næmar (samkvæmt EUCAST)
Loftháðar Gram-jákvæðar örverur
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)
Loftháðar Gram-neikvæðar örverur
<i>Campylobacter coli</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Salmonella enterica subsp. enterica</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>
Tegundir þar sem áunnið ónæmi getur verið vandamál
Loftháðar Gram-jákvæðar örverur
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
Loftháðar Gram-neikvæðar örverur
<i>Acinetobacter teg.</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Örverur með arfbundið ónæmi
Loftháðar Gram-jákvæðar örverur
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
Streptococcus teg.
Loftháðar Gram-neikvæðar örverur
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Loftfælnar örverur
<i>Bacteroides teg.</i>
<i>Clostridium difficile</i>
Aðrar
Ódæmigerðir sýklar
<i>Chlamydia teg.</i>
<i>Chlamydomonas teg.</i>
<i>Mycoplasma teg.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

Skammstafanir:

MSSA = Methicillin-næmur *Staphylococcus aureus*,

MRSA = Methicillin-ónæmur *Staphylococcus aureus*

Sýkingar af völdum Streptococci eða Enterococci:

Amínoglýkósíðar henta til notkunar ásamt öðrum sýklalyfjum gegn Gram-jákvæðum kokkum.

Gegn sumum ábendingum (blóðeitrun, hjartaþelsbólgu), hefur samverkandi áhrifum beta-laktam lyfja verið lýst. Þessi samverkandi áhrif hverfa þegar Streptococci eða Enterococci hafa verulegt áunnið ónæmi gegn gentamícíni.

Aðrar athugasemdir:

Samverkandi áhrifum hefur verið lýst með acýlamínópenicillínum (t.d. piperacillíni) gegn *Pseudomonas aeruginosa* og með sefalósporínunum gegn *Klebsiella pneumoniae*.

5.2 Lyfjahvörf

Eins og á við um önnur amínoglýkósíð sýklalyf frásogast gentamícín varla í gegnum heilbrigða slímhúð í þörmum eftir inntöku. Því þarf að gefa lyfið í formi stungulyfs.

Hærrí hámarks- og lággildi koma fram þegar heildardagsskammturinn er gefinn með innrennsli einu sinni á dag. Þegar gentamícín er gefið með stuttu innrennsli í bláæð á 30 mínútum, 4 mg/kg líkamsþyngdar á dag í þremur aðskildum skömmtum, er hámarksþéttni gentamícíns mæld hjá fullorðnum sjúklingum 4,7 mÍkróg/ml og lággildi 1,0 mÍkróg/ml.

Með sama dagsskammti, sem gefinn var einu sinni á dag mældist hámarksgildið 9,5 mÍkróg/ml og lággildið 0,4 mÍkróg/ml.

Meðferðarþéttni í sermi er almennt á milli 2 og 8 mÍkróg/ml. Hámarksmeðferðarþéttni í sermi er á bilinu 5 - 10 mÍkróg/ml við gjöf endurtekinna skammta daglega og 20 - 30 mÍkróg/ml við gjöf einu sinni á dag. Hámarksþéttni í sermi á ekki að fara yfir 10 - 12 mÍkróg/ml við gjöf á venjulegan hátt í nokkrum skömmtum á dag. Áður en annar skammtur er gefinn á þéttni í sermi við venjulega gjöf nokkrum sinnum á dag að hafa fallið niður fyrir 2 mÍkróg/ml.

Dreifing

Við 0,25 l/kg er dreifirúmmál gentamícíns nokkurn veginn jafnt rúmmáli utanfrumuvökva.

Hjá nýburum er dreifirúmmálið 70% til 75% af líkamsþyngd miðað við 50 til 55% hjá fullorðnum.

Hluti utanfrumuvökva er meiri (40% líkamsþyngdar miðað við 25% líkamsþyngdar hjá fullorðnum).

Þetta hefur áhrif á dreifingarrúmmál gentamícíns miðað við kg líkamsþyngdar, en hún minnkar með auknum aldri, úr 0,5 í 0,7 l/kg fyrir fyrirbura í 0,25 l/kg fyrir fullorðna. Meira dreifingarrúmmál miðað við kg líkamsþyngdar þýðir að til að ná viðunandi hámarksblóðþéttni þarf að gefa stærrí skammt miðað við kg líkamsþyngdar.

Dreifing gentamícíns til einstakra líffæra leiðir til mismunandi þéttni í vefjum; hæst virðist þéttin vera í nýrnavef. Lægri þéttni finnst í lifur og gallblöðru, lungum og milta.

Gentamícín fer yfir fylgju; þéttni í fóstri getur verið 30% af þéttni í plasma móðurinnar.

Gentamícín er skilið í litlu magni út í brjóstamjólki (1/3 af þéttinni finnst þar miðað við þéttni í plasma móðurinnar).

Eftir endurtekna inndælingu gentamícíns mælist u.þ.b. 50% af þéttinni sem næst í plasma í liðvökva, vökva í brjóstholi, gollurshúsi og skínuhóli. Gentamícín berst í litlu magni inn í heila- og mænuvökva í gegnum óbólgnar heilahimnur. Þegar heilahimnur eru bólgnar nær þéttin upp í 30% af þéttinni sem mælist í plasma.

Próteinbinding í plasma: innan við 10%.

Umbrot

Gentamícín er ekki umbrotið í lífverunni en skilst út í örverufræðilega virku formi.

Brotthvarf

Gentamícín hverfur brott óbreytt í örverufræðilega virku formi, aðallega í þvagini með gauklasíun. Ríkjandi helmingunartími brotthvarfs hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi er um 2 - 3 klst.

Brotthvarf gentamícíns er hægara hjá öldruðum sjúklingum en yngri fullorðnum.

Helmingunartími er styttri hjá börnum og hraði úthreinsunar meiri samanborið við fullorðna sjúklinga.

Hjá nýburum allt að þriggja vikna gömlum er helmingunartími í sermi lengdur um u.þ.b. 1/3 vegna óþroskaðrar nýrnastarfsemi. Helmingunartími brotthvarfs er u.þ.b. 8 klst. hjá nýburum eftir meðgöngu í 26 til 34 vikur miðað við um 6,7 klst. hjá nýburum eftir meðgöngu í 35 til 37 vikur.

Úthreinsunargildi hækka samsvarandi úr um 0,05 l/klst. hjá nýburum eftir meðgöngu í 27 vikur í 0,2 l/klst. hjá nýburum eftir meðgöngu í 40 vikur.

Uppsöfnun gentamícíns verður í píplufrumum í nýrnaberki. Lokahelmingunartími 100 - 150 klst. verður vegna losunar gentamícíns úr þessu djúpa hólfi.

Brotthvarf er óháð skammti. Langt yfir 90% af efninu hverfa brott um nýru. Aðeins um 2% af gefnum skammti eru skilin út utan nýrna við eðlilega nýrnastarfsemi. Heildarúthreinsun er um $0,73 \text{ ml} \times \text{mín}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$.

Helmingunartími brotthvarfs lengist hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi háð stigi skerðingar nýrnastarfseminnar. Ef venjulegri meðferðaráætlun er fylgt veldur það uppsöfnun lyfsins.

Gentamícín er hægt að fjarlægja með skilun.

Meðan á blóðskilun utan líkamans stendur eru 50% - 80% af gentamícíni fjarlægð úr sermi, eftir því hve lengi skilunin stendur yfir. Kviðskilun er einnig möguleg; þá er helmingunartími brotthvarfs á milli 12,5 og 28,5 klst. og 25% af skammtinum eru fjarlægð innan 48 til 72 klst. (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Langvinnar eiturverkanir

Við rannsóknir á langvinnum eiturverkunum (við gjöf í vöðva) sem gerðar voru á ýmsum dýrategundum, komu eiturverkanir á nýru og heyrn fram við háa skammta.

Stökkbreytandi og krabbameinsvaldandi áhrif

Gentamícín reyndist ekki valda stökkbreytingum í prófunum *in vitro* og *in vivo*. Engar langtímarannsóknir á dýrum hafa verið gerðar á krabbameinsvaldandi áhrifum gentamícíns.

Eiturverkanir á æxlun

Hætta á skemmdum á innra eyra og nýrum er hugsanleg hjá fósttri, eins og kom fram hjá flokki amínóglýkósíð sýklalyfja. Nýrnagallar hafa komið fram hjá rottum og naggrísum eftir að mæðrum var gefið gentamícín.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml innrennslislyf, lausn.
Natríumklóríð
Vatn fyrir stungulyf

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml innrennslislyf, lausn.
Tvínatríumedetat
Natríumklóríð
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf.
Amínóglýkósíðum má ekki í neinum tilvikum blanda saman við innrennslislausn með beta-laktam sýklalyfjum (t.d. penicillínum, cefalósporínnum), erytrómýcín, eða lípífýsani vegna þess að það getur valdið því að efnið verður eðlis- og efnafræðilega óvirkt. Þetta á einnig við um samsetningu gentamícíns og díazepam, fúrósemíðs, flekaíníðasetats eða heparínnatríums.

Eftirtalin virk efni eða lausnir til blöndunar/þynningar má ekki gefa á sama tíma:

Gentamícín samrýmist ekki amfóterícín B, cefalótínnatríum, nítrófúrantóínnatríum, súlfadíazínnatríum og tetracyklínnum.

Ef gentamícín er bætt út í lausnir sem innihalda bíkarbónat getur það valdið losun koltvísýrings.

6.3 Geymsluþol

Órofnar umbúðir
3 ár.

Eftir að umbúðir eru rofnar

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax.

Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og aðstæður á ábyrgð notanda og eiga yfirleitt ekki að vera meira en 24 klst. við 2 til 8°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Glös úr plasti (lágþéttni pólýetýleni) sem innihalda 80 ml (1 mg/ml), 80 ml (3 mg/ml) og 120 ml (3 mg/ml).

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml:
10 x 80 ml
20 x 80 ml

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml:

10 x 80 ml

20 x 80 ml

10 x 120 ml

20 x 120 ml

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml innrennslislyf, lausn og Gentamicin B. Braun 3 mg/ml innrennslislyf, lausn eru lyfjaform tilbúin til notkunar og skal ekki þynna fyrir gjöf.

Lausnina skal gefa með sæfðum búnaði og smitgát skal viðhöfð. Búnaðinn skal undirbúa með lausninni til að koma í veg fyrir að loft komist inn í kerfið.

Eingöngu einnota. Tengid ekki aftur ílát sem hafa verið notuð.

Farga skal ónotaðri lausn.

Lausnina skal skyggna fyrir ögnum og upplitun fyrir gjöf. Lausnina skal aðeins nota ef hún er tær og laus við agnir.

Sjá frekari upplýsingar í kafla 4.2.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

B. Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Straße 1

34212 Melsungen

Þýskaland

Póstfang:

B.Braun Melsungen AG

34209 Melsungen

Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/11/003/01-02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. janúar 2011.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. nóvember 2013.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

27. júní 2024.