

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Gentamicin Macure 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning  
Gentamicin Macure 20 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning  
Gentamicin Macure 40 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Gentamicin Macure 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning:

Hver ampulle inneholder gentamicinsulfat tilsvarende 20 mg gentamicin per 2 ml. Konsentrasjonen av gentamicin er 10 mg/ml.

### Gentamicin Macure 20 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning:

Hver ampulle inneholder gentamicinsulfat tilsvarende 40 mg gentamicin per 2 ml. Konsentrasjonen av gentamicin er 20 mg/ml.

### Gentamicin Macure 40 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning:

Hver ampulle inneholder gentamicinsulfat tilsvarende 80 mg gentamicin per 2 ml. Konsentrasjonen av gentamicin er 40 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Klar, svakt gul oppløsning

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Gentamicin Macure er indisert hos voksne og barn fra fødselen ved alvorlige, livstruende infeksjoner når andre, mindre toksiske antimikrobielle midler ikke er effektive, spesielt ved ukjent etiologi eller mistanke om septikemi forårsaket av gramnegative bakterier (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Bruk skal som regel være basert på resultatene av bakterielle kulturer og antimikrobiell resistensbestemmelse.

Ved alvorlige infeksjoner med ukjent etiologi, frem til det foreligger resultater av bakterielle kulturer og antimikrobiell resistensbestemmelse, skal gentamicin brukes i kombinasjon med andre relevante antibiotika (primært sammen med et beta-laktamantibiotikum eller et antimikrobielt middel som er effektivt mot anaerobe bakterier).

Under disse omstendighetene er gentamicin indisert for behandling av følgende infeksjoner:

- Kompliserte urinveisinfeksjoner, inkludert akutt pyelonefritt.
- Nosokomiale nedre luftveisinfeksjoner, inkludert alvorlig pneumoni.
- Intraabdominale infeksjoner, inkludert peritonitt.
- Infeksjoner assosiert med alvorlige brannskader.
- Bakteriell endokarditt.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

### Dosering

#### *Generelt*

Det anbefales å overvåke legemiddelkonsentrasjonen i serum, se “Overvåking av serumkonsentrasjon av gentamicin”. Under behandlingen må pasienten være tilstrekkelig hydrert.

#### *Voksne med normal nyrefunksjon*

Anbefalt døgndose er 3–6 mg/kg kroppsvekt per dag som 1 (foretrukket) opptil 2 enkeltdoser (se pkt. 4.4). Behandlingsperioden er maksimalt 7 dager, og seponering skjer normalt etter 48 til 72 timers behandling (dvs. når resultatene fra antimikrobiell følsomhetstesting er tilgjengelige).

Maksimumsdosen på 6 mg/kg/døgn er anbefalt i begynnelsen av behandlingen, ved alvorlige infeksjoner og/eller i tilfeller med infeksjonsrisiko på grunn av en bakteriestamme med redusert følsomhet og en økt minste hemmende konsentrasjon (MIC) for gentamicin.

### Spesielle populasjoner

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Nyrefunksjonen skal overvåkes under pågående behandling med gentamicin, siden den kan avvike fra de første analysene (dvs. på grunn av gentamicintoksisitet eller -septikemi).

Hos voksne med nedsatt nyrefunksjon skal doseringsintervallet være minst 24 timer og kan økes til 36–48 timer. Da gentamicin hovedsakelig elimineres via nyrene ved glomerulær filtrasjon, avhenger eliminasjonshastigheten av pasientens nyrefunksjon. Den anbefalte døgndosen bør derfor justeres i henhold til nyrefunksjonen. Hvis nyrefunksjonen er nedsatt og dosen ikke reduseres og/eller doseringsintervallet ikke økes, kan konsentrasjonene bli unormalt høye og potensielt toksiske i blod og vev som følge av akkumulasjon. Graden av nedsatt nyrefunksjon skal kontrolleres ved å bestemme serumkreatinin og kreatininclearance. Da effekten av aminoglykosider henger sammen med  $C_{max}$ , bør alle pasienter motta en normal startdose. Hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon bør doseringsintervallet være basert på bunnivåer. Se “Overvåking av serumkonsentrasjon av gentamicin”. Ingen tilgjengelige data støtter en anbefaling om flere doser hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, dvs. når tilstrekkelige bunnverdier ikke oppnås i løpet av 48 timer. Konsentrasjoner av gentamicin i serum bør overvåkes jevnlig, se *Overvåking av serumkonsentrasjon av gentamicin og Nedsatt nyrefunksjon* i pkt. 4.4.

Det finnes ingen doseanbefaling for pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

#### *Forlenget doseringsintervall ved normal dosering*

Tabellen nedenfor kan brukes som referanse for valg av doseringsintervall ved nedsatt nyrefunksjon:

<i>Kreatininclearance, ml/min</i>	<i>Eksempel på doseringsintervall i timer</i>
≥ 60 ml/min	24
59-40 ml/min	36
30-39 ml/min	48
< 30 ml/min	Bruk er ikke anbefalt

#### *Pasienter på hemodialyse*

Det finnes begrenset dokumentasjon som støtter dosering hos pasienter som mottar hemodialyse. Normalt gis en dose på 1–1,7 mg/kg på slutten av hver dialyse, avhengig av infeksjonens alvorlighetsgrad.

Det finnes ingen data som støtter riktig dosering hos barn etter hemodialyse.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig.

#### *Eldre*

Eldre pasienter kan være mer følsomme for aminoglykosidtoksisitet, uansett om det er sekundært til tidligere auditiv/vestibulær nedsettelse eller marginalt nedsatt nyrefunksjon. Derfor bør behandlingen overvåkes nøye ved hjelp av hyppige bestemmelser av gentamicinserumnivåer, vurderinger av nyrefunksjonen og tegn på ototoksisitet.

Hvis nyrefunksjonen er nedsatt, bør den anbefalte døgndosen eller doseringsintervallet justeres (se *Nedsatt nyrefunksjon*).

Mer informasjon er også tilgjengelig i *Overvåking av serumkonsentrasjon av gentamicin og Eldre* i pkt. 4.4.

#### Pediatrik populasjon

*Barn og ungdom med normal nyrefunksjon (alder 1-18 år)*

Anbefalt døgndose er 3–6 mg/kg kroppsvekt per dag som 1 (foretrukket) opptil 2 enkeltdoser.

*Spedbarn (alder 1–12 måneder) og nyfødte (alder 0–4 uker)*

Døgndose hos spedbarn etter den første levemåned er 4,5–7,5 mg/kg kroppsvekt per dag som 1 (foretrukket) opptil 2 enkeltdoser.

Døgndosen hos nyfødte er 4–7 mg/kg kroppsvekt per døgn. På grunn av den lengre halveringstiden får nyfødte den nødvendige døgndosen som 1 enkeltdose.

Ved nedsatt nyrefunksjon må den anbefalte døgndosen reduseres og justeres iht. nyrefunksjonen.

Mer informasjon er også tilgjengelig i *Overvåking av serumkonsentrasjon av gentamicin og pkt. 4.3, 4.4 og 5.2*.

#### Overvektige pasienter

Startdosen bør baseres på ideell kroppsvekt pluss 40 % av overflødig vekt.

Legemiddelkonsentrasjoner bør overvåkes, se også pkt. 4.4 og *Overvåking av serumkonsentrasjon av gentamicin*.

Dosen i mg/kg skal beregnes i henhold til justert kroppsvekt:

Justert kroppsvekt = ideell vekt + 0,43 × overflødig vekt

(Overflødig vekt = total vekt - ideell vekt)

Lorentz-formel (ideell vekt uttrykt i kg):

Kvinner = høyde (cm) - 100 - [høyde (cm) - 150] / 2

Menn = høyde (cm) - 100 - [høyde (cm) - 150] / 4

Betingelser for bruk av denne formelen:

- alder over 18 år
- høyde mellom 140 og 220 cm

#### Overvåking av serumkonsentrasjon av gentamicin:

Overvåking av serumkonsentrasjon av gentamicin er anbefalt, særlig hos overvektige pasienter som får behandling i mer enn 3 dager, eldre, nyfødte og pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Prøver tas på slutten av et doseringsintervall (bunnivå). Konsentrasjonen i en prøve som tas rett før en ny dose (bunnkonsentrasjon) bør ikke overskride 2 mikrogram/ml ved dosering to ganger daglig og 1 mikrogram/ml ved dosering én gang daglig. Overvåking før dosering (“bunnivå”) er anbefalt for å påse at intervallet mellom dosene er korrekt.

Toppnivåer, tatt én time etter en intravenøs bolus eller intramuskulær bolusdose, eller 30 minutter etter slutten av en infusjon, skal være minst 4 mikrogram/ml. Overvåking etter dosering (“toppnivå”) er anbefalt for å kontrollere at en dose er tilstrekkelig eller for å forsikre at den ikke er for høy og sannsynligvis vil forårsake toksisitet.

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon skal toppkonsentrasjoner av gentamicin i serum aldri overskride 12 mikrogram/ml, og bunnkonsentrasjoner av gentamicin i serum skal være 1 mikrogram/ml eller mindre før en ny dose én gang daglig administreres.

En progressiv økning i bunnkonsentrasjon indikerer pågående akkumulasjon, og doseringsintervallet bør deretter økes. En prøve bør tas i løpet av den andre behandlingsdagen, rett før den neste dosen (bunnkonsentrasjon). Det anbefales som regel å bestemme konsentrasjon 2-3 ganger hver uke.

#### Administrasjonsmåte

Gentamicin Macure er anbefalt som følger:

- Til i.m. administrering: 40 mg/ml
- Til i.v. administrering (bolus og infusjon): 10 mg/ml, 20 mg/ml og 40 mg/ml

Dosen av gentamicin er den samme uansett om den gis intravenøst eller intramuskulært. Injeksjonen er smertefri. Intravenøs administrasjon er egnet for å behandle pasienter med septikemi, septisk sjokk, alvorlige forbrenninger, blødning eller redusert muskelmasse.

Ved dosering én gang daglig administreres gentamicin som en i.v. infusjon i løpet av 0,5–1 time. Hvis døgndosen er fordelt på flere enkeltdoser, kan dosen administreres intramuskulært (kun 40 mg/ml) som en i.v. bolus (10 mg/ml, 20 mg/ml og 40 mg/ml oppløsninger, som skal administreres langsomt i løpet av 2–3 minutter for å unngå risikoen for akutt nevrotoksisitet) eller som en i.v. infusjon. Intravenøs bolus eller intramuskulær administrasjon skal ikke brukes til dosering én gang daglig.

Gentamicin kan tilsettes i følgende infusjonsvæsker: glukose 5 % og 10 %, dekstran 40 10 % i 5 % dekstrose, Ringers oppløsning, Ringers laktatløsning og natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning. Den foreskrevne dosen av gentamicin skal løses opp i 100–200 ml infusjonsvæske, oppløsning. Konsentrasjonen av gentamicin i oppløsningen skal ikke overskride 1 mg/ml (0,1 %). Bruk umiddelbart etter fortyning. Den tilberedte oppløsningen gis som en intravenøs (i.v.) infusjon i løpet av ca. 0,5–1 time.

Ufortynnet injeksjonsvæske, oppløsning kan også gis som en langsom injeksjon (2–3 minutter) direkte i en vene. Ingen andre antibiotika eller legemidler kan tilsettes.

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre aminoglykosider eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Intraventrikulær administrasjon hos nyfødte og spedbarn under 1 års alder (se pkt. 4.4).

En anamnese med alvorlige toksiske reaksjoner overfor aminoglykosider kan kontraindisere bruken av aminoglykosider på grunn av kjente kryssreaksjoner hos pasienter overfor legemidler i denne klassen.

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### *Generelt*

Aminoglykosider skal brukes under strenge foreskrivningsbetingelser (indikasjoner er begrenset til alvorlige infeksjoner eller tilfeller med resistente bakterier, og foreskrevne administrasjonsregimer må overholdes strengt) og ledsaget av egnet overvåking.

Sannsynligheten for å utvikle nyretoksisitet og auditiv toksisitet øker ved behandlingsvarighet utover 5–7 dager, selv hos friske personer. Denne risikoen er betydelig høyere hos pasienter med eksisterende nedsatt nyrefunksjon. Tegn på toksisitet kan fremdeles inntreffe tidlig, til og med etter startdosene. Se *Ototoksisitet* og *Nedsatt nyrefunksjon*

For å unngå bivirkninger anbefales kontinuerlig overvåking (før, under og etter) av nyrefunksjon (serumkreatinin, kreatininclearance), funksjonskontroll av vestibulum og cochlea samt lever- og laboratorieparametere. Se pkt. 4.2, *Overvåking av serumkonsentrasjon av gentamicin*.

#### *Ototoksisitet*

Ototoksisitet (for eksempel permanent hørselstap) er rapportert etter bruk av aminoglykosider, inkludert gentamicin. Risikoen er høyere hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, pasienter som får høydosert og/eller langvarig behandling, nyfødte, spedbarn og eldre. For å unngå bivirkninger er det anbefalt å kontinuerlig overvåke (før, under og etter) nyrefunksjon (serumkreatinin, kreatininclearance), vestibulær-cochleær funksjon samt lever- og laboratorieparametere (se pkt. 4.2 og 4.8). Forsiktighet bør utvises ved gjentatt bruk.

Samtidig bruk av legemidler med intrinsisk ototoksisitet øker risikoen for vestibulær-cochleær skade (se pkt. 4.5).

#### *Mitokondriemutasjoner*

Det er økt risiko for ototoksisitet hos pasienter med mitokondrielle DNA-mutasjoner (spesielt nukleotid 1555 A til G-substitusjonen i genen for 12S rRNA), selv om aminoglykosid-serumnivåene er

innenfor anbefalt område under behandling. Andre behandlingsalternativer bør vurderes hos slike pasienter.

For pasienter med en maternell historie med relevante mutasjoner eller aminoglykosid-indusert døvhets, bør andre behandlingsalternativer eller genetisk testing før administrering vurderes.

#### *Samtidig bruk med muskelrelaksantia eller massive transfusjoner av sitratblod*

Nevromuskulær blokkade og respiratorisk paralyse er rapportert etter administrering av aminoglykosider hos pasienter som får ikke-depolariserende muskelrelaksantia under anestesi. Disse pasientene må også overvåkes nøye (se pkt. 4.5 og 4.8).

Muligheten for langvarig eller sekundær apné skal vurderes hvis legemidlet gis til pasienter under anestesi som får samtidige nevro-muskulære blokkeringsmidler eller pasienter som får massive transfusjoner av sitratblod. Hvis det oppstår en blokkade, kan den behandles med kalsiumsalter (se pkt. 4.5).

#### *Myasthenia gravis*

Hos pasienter med myasthenia gravis bør gentamicin kun brukes til behandling av alvorlige og livstruende infeksjoner når ingen andre behandlingsalternativer er tilgjengelige. Behandling må overvåkes nøye.

#### *Samtidig bruk med nevrotoksiske eller nefrotoksiske antibiotika*

Samtidig og/eller sekvensiell systemisk eller topisk behandling med andre potensielt nevro- og/eller nefrotoksiske midler bør unngås, se pkt. 4.5.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ved akutt eller kronisk eksisterende nedsatt nyrefunksjon bør aminoglykosider kun brukes når det er helt nødvendig. Alle mulige ikke-nefrotoksiske alternativer bør vurderes. Doseringsjusteringer er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

I isolerte tilfeller kan det oppstå akutt nyresvikt (se pkt. 4.8).

#### *Pasienter med alvorlige brannskader*

Pasienter med alvorlige brannskader må overvåkes ekstra nøye på grunn av den endrede farmakokinetikken. Hos pasienter med brannskader kan reduserte serumkonsentrasjoner av gentamicin gi redusert effekt. Overvåking av toppnivåer i plasma kan derfor være like klinisk relevant som bunnkonsentrasjoner. Se også pkt. 4.2.

#### *Nyfødte og spedbarn*

Hos nyfødte bør gentamicin kun brukes for å behandle alvorlige og livstruende infeksjoner.

Økt mortalitet er også observert hos nyfødte og spedbarn under 1 år som har fått gentamicin via intraventrikulær injeksjon. Se også pkt. 4.1, 4.2, 4.3 og 5.2.

#### *Eldre*

Eldre pasienter kan ha nedsatt nyrefunksjon som ikke vises i rutineanalyser som blodureanitrogen (BUN) og serumkreatinin. Bestemmelse av kreatininclearance er mer nøyaktig, og overvåking av nyrefunksjon er spesielt viktig hos disse pasientene. Se også pkt. 4.2.

#### *Overvektige pasienter*

Doseberegninger bør være basert på ideell kroppsvekt (se pkt. 4.2). I tilfeller der BMI er  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> bør serumkonsentrasjonen av gentamicin overvåkes nøye.

#### *Superinfeksjoner*

Behandling med gentamicin kan forårsake kraftig vekst av legemiddelresistente mikroorganismer. Det er derfor viktig å overvåke pasientens tilstand kontinuerlig. Hvis dette skjer, bør egnet behandling igangsettes.

Diaré og pseudomembranøs kolitt er observert når gentamicin kombineres med andre antibiotika. Disse diagnosene bør vurderes hos alle pasienter som utvikler diaré under eller rett etter behandlingen. Gentamicin bør seponeres hvis pasienten opplever alvorlig og/eller blodig diaré under behandlingen,

og egnet behandling bør igangsettes. Legemidler som hemmer peristaltikk bør ikke administreres (se pkt. 4.8).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per milliliter, og er så godt som "natriumfritt".

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Andre aminoglykosider (kanamycin, neomycin, streptomycin, tobramycin, netilmicin) ved samtidig administrasjon med gentamicin er kontraindisert grunnet økt risiko for nefrotoksisitet og ototoksisitet.

##### Ototoksiske midler

Samtidig bruk av legemidler med intrinsisk ototoksisitet bør unngås på grunn av økt risiko for vestibulær-cochleær skade (f.eks. vankomycin, aminoglykosider, cytotoksiske midler og diuretika, for eksempel etakrynsyre og furosemid). Dersom en slik kombinasjon er nødvendig, skal overvåking av hørselsfunksjonen økes (se pkt. 4.4).

##### Nefrotoksiske midler

Samtidig bruk av legemidler med intrinsisk renal toksisitet bør unngås på grunn av den økte risikoen for nefrotoksisitet, for eksempel cefalosporiner (spesielt cefaloridin), cytotoksiske midler, anfotericin B, pentamidin, cisplatin, ciklosporin, jodholdige kontrastmidler, antivirale midler, takrolimus og NSAIDs. Dersom en slik kombinasjon er nødvendig, skal overvåking av nyrefunksjonen økes (se pkt. 4.4).

##### Furosemid

Ved samtidig intravenøs (i.v.) administrasjon av gentamicin (80 mg) og furosemid (40 mg) reduseres gentamicinclearance med ca. 40 %, hvilket medfører økte plasmakonsentrasjoner.

##### Indometacin

Indometacin øker serumkonsentrasjonen av gentamicin, hvilket skal tas i betraktning hos nyfødte behandlet med indometacin, da risikoen for nefrotoksisitet er økt.

##### Nevromuskulært blokkeringsmiddel

Nevromuskulær blokkade og respirasjonsdepresjon er rapportert når aminoglykosider gis til pasienter som har fått kuratiserende muskelrelaksantia under anestesi (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av getamicin med legemidler som blokkerer den nevro-muskulære overgangen, for eksempel botulinumtoksin, kan øke risikoen for nevro-muskulær blokkade. Blokkering av den nevro-muskulære overgangen og respirasjonsdepresjon er påvist i dyrestudier ved doser flere ganger over de anbefalte dosene.

Respiratorisk paralyse og forlenget nevro-muskulær blokkade kan forekomme hvis et nevro-muskulært blokkeringsmiddel, f.eks. anestetika, muskelrelaksantia eller massive transfusjoner med antikoaguleret sitratblod, administreres til en pasient som får gentamicin. Hvis det oppstår en blokkade, kan den behandles med kalsiumsalter. Se også pkt. 4.4.

Aminoglykosider som gentamicin kan ha en blokkerende effekt på den nevro-muskulære overgangen, hvilket kan blokkere effektene av neostigmin eller pyridostigmin.

##### Orale antikoagulantia

Samtidig bruk av orale antikoagulantia kan redusere trombinkonsentrasjonene og øke risikoen for blødning.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Behandling med den eldre generasjonen av aminoglykosider (f.eks. streptomycin) er forbundet med føtal vestibulo-cochleær nerveskade og medfødt døvhet. Teratogent hørselstap er ikke observert med aminoglykosider ved gjeldende bruk. Gentamicin skal ikke brukes under graviditet, bortsett fra når det foreligger en livstruende indikasjon og ingen andre behandlinger er tilgjengelige.

Det foreligger ingen adekvate data på bruk av gentamicin hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Gentamicin går over i placenta. Ved eksponering for gentamicin under graviditet anbefales det å overvåke det nyfødte barnets hørsels- og nyrefunksjon. Overvåking av morens serumkonsentrasjon av gentamicin er anbefalt (se pkt. 4.2).

### Amming

Gentamicin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker og ble påvist i lave konsentrasjoner i serum hos diende barn. Det må tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med gentamicin skal avsluttes/avstås fra.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Forsiktighet er anbefalt ved kjøring og bruk av maskiner på grunn av de mulige bivirkningene, som f.eks. svimmelhet og vertigo.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger er som regel doseavhengige. De viktigste er ototoksiske og nefrotoksiske bivirkninger. Ototoksisitet/nefrotoksisitet er som regel assosiert med høye doser eller langvarig behandling eller assosiert med andre stoffer som er rapportert som ototoksiske/nefrotoksiske (se pkt. 4.4 og 4.5).

### Bivirkningstabell

Bivirkninger er oppført etter MedDRA-organklasser og frekvenskategori. Frekvenser er definert som: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

<i>Organklasser</i>	<i>Vanlige</i>	<i>Mindre vanlige</i>	<i>Sjeldne</i>	<i>Svært sjeldne</i>	<i>Ikke kjent</i>
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>					Superinfeksjon (forårsaket av gentamicinresistente bakterier), pseudomembranøs kolitt
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>		Eosinofili, trombocytose	Anemi, leukopeni, trombocytopeni		
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>					Anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon (inkludert anafylaktisk sjokk) og overfølsomhet (se pkt. 4.3)

<i>Organklassesystem</i>	<i>Vanlige</i>	<i>Mindre vanlige</i>	<i>Sjeldne</i>	<i>Svært sjeldne</i>	<i>Ikke kjent</i>
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>			Hypomagnesemi i forbindelse med langvarig behandling		Hypokalemi Hypokalsemi
<i>Nevrologiske sykdommer</i>			Hodepine		Perifer nevropati, kramper, encefalopati, forvirring, letargi, depresjon og hallusinasjoner, nevromuskulær blokkade med respirasjonsdepresjon, ataksi, parestesi og pseudotumor cerebri (se også pkt. 4.4)
<i>Øyesykdommer</i>	Synsforstyrrelser				
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>	Vestibulære forstyrrelser med kvalme, svimmelhet og balanseforstyrrelser Nedsatt hørsel				Tinnitus Midlertidig hørselstap, irreversibelt hørselstap, døvhhet
<i>Karsykdommer</i>			Hypotensjon		
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>		Økte transaminaser			
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Utslett, pruritus	Urtikaria			Alopesi Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	Proteinuri, forhøyet serumkreatinin, forhøyet urea			Akutt nyresvikt Fanconi-lignende syndrom hos pasienter som behandles med langvarig høydosert regime	Nefrotoksisitet (normalt reversibel)

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### *Ototoksisitet*

Gentamicin kan forårsake irreversibel skade på nervus vestibulocochlearis med resulterende hørselstap, tinnitus, vertigo og balanseforstyrrelser. Terapeutisk legemiddelovervåking av gentamicinserumnivåer og overvåking av vestibulær-cochleær funksjon er anbefalt. Behandlingen skal seponeres ved tegn på ototoksisitet. Se også pkt. 4.2, 4.4 og 4.5.

### *Nefrotoksisitet*

Manifestert som forhøyet serumkreatinin, redusert kreatininclearance og proteinuri. Terapeutisk legemiddelovervåking av gentamicinserumnivåer og overvåking av nyrefunksjon er anbefalt. Se også pkt. 4.2, 4.4 og 4.5.

### *Nevrotoksisitet*

Sjelden, men inkluderer nevromuskulær blokkade, parestesi og kramper. Økt risiko hos pasienter med myasthenia gravis eller samtidige nevromuskulære blokkere. Se også pkt. 4.4 og 4.5.

## Andre spesielle populasjoner

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Økt risiko for toksisitet som følge av redusert clearance. Terapeutisk legemiddelovervåking av gentamicinserumnivåer og dosejustering er anbefalt. Se også pkt. 4.2, 4.4 og 5.2.

### *Eldre*

Økt følsomhet for nefrotoksisitet og ototoksisitet. Terapeutisk legemiddelovervåking av gentamicinserumnivåer og overvåking av nyrefunksjon er anbefalt. Se også pkt. 4.2 og 4.4.

### *Pediatrisk populasjon*

Dosejustering og overvåking av nyrefunksjon er anbefalt. Se også pkt. 4.2, 4.4 og 5.2.

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: [www.dmp.no/meldeskjema](http://www.dmp.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Ved akkumulasjon av legemidlet kan det oppstå nedsatt nyrefunksjon og skade på nervus vestibulocochlearis. I sjeldne tilfeller observeres nevromuskulær blokkade som fører til respiratorisk paralyse og kramper.

### Behandling

Overvåk serumkonsentrasjonen. Sørg for adekvat diurese, helst med en lett økning, for å støtte optimale terapeutiske utfall. Respirasjonsstøtte og annen symptomatisk behandling etter behov. Ved høye plasmanivåer og samtidig nyresvikt kan hemodialyse være nødvendig. Ved nevromuskulær blokkade (som regel forårsaket av interaksjoner, se pkt. 4.5) er administrasjon av kalsiumklorid anbefalt og kunstig respirasjon ved behov.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinfektiva til systemisk bruk, andre aminoglykosider, ATC-kode: J01GB03

Gentamicin er et aminoglykosidantibiotika ekstrahert fra *Micromonospora purpurea*. Det utgjør en blanding av de strukturelt svært lignende homologene gentamicin C1, C1a og C2. Gentamicinhomologen C2 er klassifisert som komponenten med høyest toksisitet. Den antibakterielle aktiviteten til gentamicinsulfat fastslås både på grunnlag av enheter og masse (vekt).

#### Virkningsmekanisme

Gentamicin har en bakteriedrepende effekt på både proliferasjon og latens av bakterier. Det danner et bånd med bakterielle ribosomale 30S-underenheter, som forårsaker feilavlesning av mRNA.

#### PK/PD-forhold

Aminoglykosidene viser en konsentrasjonsavhengig antibakteriell effekt. Gentamicin og andre aminoglykosider viser en tydelig postantibiotisk effekt *in vitro* og *in vivo* i de fleste eksperimentelle infeksjonsmodeller. Forutsatt at det gis tilstrekkelig høye doser, er disse legemidlene derfor effektive mot infeksjoner med mange følsomme mikroorganismer, selv om deres konsentrasjon i plasma og vev er under MIC i deler av doseringsintervallet. Den postantibiotiske effekten gjør at doseringsintervallet kan forlenges uten tap av effekt mot de fleste gramnegative bakterier.

#### Resistensmekanismer

Resistens kan skyldes uteblitt gjennomtrengning, lav affinitet for det bakterielle ribosomet eller deaktivering av gentamicin av mikrobielle enzymer. Det er uvanlig at resistens oppstår under behandling.

#### Brytningspunkter for resistensbestemmelse

MIC (minste hemmende konsentrasjon)-tolkningskriterier for resistensbestemmelse har blitt fastslått av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for gentamicin og er oppført her: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

#### Antibakterielt spektrum

Prevalens av ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for enkelte bakteriestammer, og informasjon om lokale resistensforhold er ønskelig, spesielt når alvorlige infeksjoner skal behandles. Ekspertråd bør søkes når den lokale prevalensen av resistens er slik at nytten av midlet, i det minste ved noen infeksjonstyper, er diskutabel. Særlig ved slike forhold bør det innhentes prøver for å identifisere den kausale mikroorganismen og for å måle dens sensitivitet overfor gentamicin. Gentamicin har ofte synergistisk effekt når det brukes i kombinasjon med beta-laktambehandling, til tross for lavt til middels nivå av *in vitro*-resistens som f.eks. for behandling av enterokokk-arter uten høye resistensnivåer (MIC > 128).

#### Normalt følsomme arter

##### *Aerobe grampositive mikroorganismer*

*Listeria monocytogenes*

*Staphylococcus aureus*, meticillin-sensitiv

##### *Aerobe gramnegative mikroorganismer*

*Campylobacter coli*

*Campylobacter jejuni*

*Citrobacter koseri*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Francisella tularensis*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus vulgaris*

*Salmonella enterica* subsp. *enterica*

*Serratia marcescens*  
*Yersinia enterocolitica*  
*Yersinia pseudotuberculosis*

Arter der oppnådd resistens kan være et problem (ervert resistens  $\geq 10\%$ )

Aerobe grampositive mikroorganismer

*Staphylococcus aureus*, meticillin-resistent  
*Staphylococcus epidermidis*  
*Staphylococcus haemolyticus*

Aerobe gramnegative mikroorganismer

*Acinetobacter* spp.  
*Citrobacter freundii*  
*Morganella morganii*  
*Proteus mirabilis*  
*Pseudomonas aeruginosa*

Naturlig resistente arter

Aerobe grampositive mikroorganismer

*Enterococcus faecalis*  
*Enterococcus faecium*  
*Streptococcus* spp.

Aerobe gramnegative mikroorganismer

*Burkholderia cepacia*  
*Legionella pneumophila*  
*Stenotrophomonas maltophilia*

Anaerobe mikroorganismer

Annet

*Atypiske patogener*  
*Chlamydia* spp.  
*Chlamydophila* spp.  
*Mycoplasma* spp.  
*Ureaplasma urealyticum*

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Absorpsjon

Ved terapeutiske nivåer og under normale fysiologiske forhold er gentamicins binding til plasmaproteiner lav, i området mellom 0 og 3 %.

Hos pasienter med normal nyrefunksjon: etter i.m. administrasjon av én enkeltdose på 1 mg/kg, er maksimalt serumnivå ca. 4 mikrog/ml, oppnådd etter 30 til 60 minutter. Aktive plasmakonsentrasjoner vedvarer i ca. 6 timer.

Etter intramuskulær (i.m.) administrasjon av én enkeltdose på 160 mg, er maksimalt serumnivå ca. 9 mikrog/ml, oppnådd etter 30 til 60 minutter. Aktive plasmakonsentrasjoner vedvarer i ca. 8 timer.

Etter intravenøs (i.v.) administrasjon med en 30-minutters infusjon med 4 mg/kg kroppsvekt daglig, fordelt på 3 doser, var maksimum- og minimumkonsentrasjoner av gentamicin hos voksne henholdsvis 4,7 mikrog/ml og 1,0 mikrog/ml. Da den samme døgndosen ble administrert som én enkeltdose, ble det målt maksimums- og minimumkonsentrasjoner på 9,5 mikrog/ml og 0,4 mikrog/ml.

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er maksimalt serumnivå litt høyere, og plasmakonsentrasjonene holder seg lenger.

Gentamicin absorberes ikke via gastrointestinalkanalen.

### Distribusjon

Distribusjonsvolumet for gentamicin tilsvarer omtrent volumet av ekstracellulær væske. Hos den nyfødte utgjør vann 70 til 75 % av kroppsvekten, sammenlignet med 50 til 55 % hos voksne. Muskellosjen med ekstracellulær væske er større (40 % av kroppsvekten, sammenlignet med 25 % av kroppsvekten hos voksne). Dette påvirker derfor distribusjonsvolumet for gentamicin pr. kg kroppsvekt, som synker med økende alder fra 0,5 til 0,7 liter/kg hos en prematur nyfødt til 0,25 liter/kg hos ungdom. Større distribusjonsvolum pr. kg kroppsvekt betyr at det må administreres høyere dose pr. kg kroppsvekt for å oppnå en adekvat maksimal konsentrasjon i blodet.

Etter parenteral administrasjon gjenfinnes gentamicin i de fleste vev og biologiske væsker. Terapeutiske nivåer finnes i serum.

Konsentrasjonene i renalt parenkymvev er mye høyere enn plasmanivåer.

Konsentrasjoner på ca. 40 % og mer finnes i bronkiale sekreter, infisert skjelett, synovialvæske og vev, hud, pleura, perikard, bukhulen og ascites.

Gentamicin penetrerer ikke prostata. Gentamicin krysser placentabarrieren.

Gentamicin krysser knapt blod-hjernebarrieren. Utskillelsen i morsmelk er ubetydelig.

Gentamicin diffunderer gjennom membranene som brukes ved hemodialyse.

### Biotransformasjon

Gentamicin gjennomgår ikke metabolsk transformasjon.

### Eliminasjon

Gentamicin metaboliseres ikke i kroppen, men elimineres uforandret i mikrobiologisk aktiv form, hovedsakelig via nyrene. Hos pasienter med normal nyrefunksjon er eliminasjonshalveringstiden ca. 2 til 3 timer.

#### *Pediatrik populasjon*

Hos nyfødte er eliminasjonshastigheten lavere på grunn av umoden nyrefunksjon.

Eliminasjonshalveringstiden er i gjennomsnitt ca. 8 timer hos nyfødte med en gestasjonsalder på 26 til 34 uker, sammenlignet med ca. 6,7 timer hos nyfødte med en gestasjonsalder på ca. 35 til 37 uker.

Clearanceverdiene øker tilsvarende fra ca. 0,05 liter/time hos nyfødte med en gestasjonsalder på 27 uker til 0,2 liter/time hos nyfødte med en gestasjonsalder på 40 uker.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Som med alle aminoglykosider er gentamicin potensielt nefrotoksisk og ototoksisk.

Økt føtal mortalitet under drektighet er observert hos avkom fra mus som fikk 1–12 ganger de anbefalte humane dosene av gentamicin under drektigheten. Typisk aminoglykosid-nefrotoksisitet er observert hos avkom fra rotter som ble eksponert for 9–25 ganger den anbefalte humane dosen av gentamicin under drektigheten.

Hørselstap ble påvist hos avkom fra rotter som fikk 12,5 til 37,5 ganger den anbefalte humane dosen av gentamicin og gikk på et magnesiumfattig kosthold. Denne effekten ble ikke observert hos likt behandlede dyr som spiste et normalt kosthold. Relevansen av disse resultatene for behandling av gravide kvinner er ukjent.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

Natriumklorid

Svovelsyre (til justering av pH)

Natriumhydroksid (til justering av pH)

Vann til injeksjonsvæsker

## **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

## **6.3 Holdbarhet**

3 år

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 24 timer i 10 % glukoseløsning, dekstran 40 10 % i 5 % dekstrose og Ringers laktatløsning og i 168 timer i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning, 5 % glukoseløsning og Ringers oppløsning ved 25 °C og 2 °C – 8 °C.

Av mikrobiologiske hensyn skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis legemidlet ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold før bruk, og dette bør vanligvis ikke være mer enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, med mindre rekonstitusjon og fortynning er utført under kontrollerte og godkjente aseptiske forhold.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.  
For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.  
Kun klare oppløsninger som er tilnærmet fri for partikler skal brukes.  
Ikke anvendte deler av åpnete ampuller skal ikke oppbevares, og må kasseres umiddelbart.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Type I (Ph. Eur.), klar glassampulle som rommer 2 ml.  
Esker med 5 og 10 ampuller er tilgjengelig.  
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Gentamicinpreparater skal generelt ikke blandes. Spesielt er følgende uforlikelige i en blandet oppløsning med gentamicinpreparater: penicillin, cefalosporiner, erytromycin, hepariner, natriumbikarbonat. Karbondioksid kan bli frigjort når de to oppløsningene blandes. Normalt løses dette opp i oppløsningen, men under visse omstendigheter kan det dannes små bobler.

Fortynning i kroppen opphever faren for fysiske og kjemiske uforlikeligheter og gjør at gentamicin kan gis samtidig med legemidlene oppført ovenfor, enten som en bolusinjeksjon i infusjonsslangen, med tilstrekkelig skylling, eller på et separat sted. Karbenicillin skal kun administreres på et separat sted.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

10 mg/ml: 23-15853

20 mg/ml: 23-15854

40 mg/ml: 23-15855

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. februar 2026

**10. OPPDATERINGSDATO**

17.02.2026