

SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gentamicine Noridem 20 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

Gentamicine Noridem 40 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

Gentamicine Noridem 80 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Gentamicine Noridem 20 mg/ml

Elke ml oplossing bevat 20 mg gentamicine (in de vorm van gentamicinesulfaat).

Elke ampul met 2 ml oplossing bevat 40 mg gentamicine.

Gentamicine Noridem 40 mg/ml

Elke ml oplossing bevat 40 mg gentamicine (in de vorm van gentamicinesulfaat).

Elke ampul met 2 ml oplossing bevat 80 mg gentamicine.

Gentamicine Noridem 80 mg/ml

Elke ml oplossing bevat 80 mg gentamicine (in de vorm van gentamicinesulfaat).

Elke ampul met 2 ml oplossing bevat 160 mg gentamicine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke ml oplossing bevat 1,60 mg natriummetabisulfiet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie

Heldere en kleurloze oplossing.

pH 3.00-5.50

Osmolaliteit: 80–90 mOsm/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Gentamicine is een aminoglycoside-antibioticum met een breedspectrum bactericide werking.

Gentamicine is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen inclusief zuigelingen.

Gentamicine is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige infecties veroorzaakt door micro-organismen die gevoelig zijn voor gentamicine.

Onder deze voorwaarden kan gentamicine gebruikt worden voor:

- urineweginfecties

- bacteriële endocarditis
- intra-abdominale infecties
- meningitis door Gramnegatieve micro-organismen
- osteomyelitis en bacteriële artritis
- beheer van neutropene patiënten met koorts die vermoedelijk veroorzaakt wordt door een bacteriële infectie
- hospital-acquired pneumonie (HAP) en ventilator geassocieerde pneumonie (VAP)
- listeriosis
- ernstige infecties bij zuigelingen.

Behandeling van patiënten met bacteriëmie die optreedt in combinatie met, of die vermoedelijk in verband kan worden gebracht met een van de bovengenoemde infecties.

Let op:

Combinatiebehandeling is vooral geïndiceerd met een β -lactamantibioticum of een antibioticum dat werkzaam is tegen anaerobe bacteriën bij levensbedreigende infecties met een onbekend micro-organisme, voor gemengd aerobe/anaerobe infecties, voor bacteriële endocarditis, voor systemische *Pseudomonas*-infecties en bij neutropene patiënten met koorts die vermoedelijk veroorzaakt wordt door een bacteriële infectie.

Er dient rekening te worden gehouden met de officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis is afhankelijk van de ernst van het ziektebeeld, de achtergrond, de nierfunctie van de patiënt en het type infectie. Er zijn verschillende vormen van gentamicine verkrijgbaar waarvan sommige beter geschikt zijn voor intraveneuze toediening van hoge doses. De dosis wordt bepaald op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt.

De aanbevolen dagelijkse dosis bij adolescenten en volwassene met een normale nierfunctie moet bij voorkeur als een enkelvoudige dosis worden gegeven, of anders verdeeld in 2 afzonderlijke toedieningen.

Voor sommige specifieke micro-organismen of sommige infectieplaatsen kan een toedieningsfrequentie van meer dan tweemaal daags toegepast worden volgens de nationale en lokale richtlijnen.

Eenmaal daags toedienen wordt in geval van endocarditis afgeraden, afhankelijk van de verantwoordelijke micro-organismen. Volg bij endocarditis de nationale en lokale richtlijnen voor behandeling met gentamicine op geleide van de serumconcentratie.

Berekening van de dosis moet gebaseerd zijn op het ideale lichaamsgewicht.

Aanbevelingen voor dosering

Dosering (volwassenen en adolescenten)

Aanbevolen dosis: 3–6 mg gentamicine/kg/dag

Daaropvolgende doses dienen aangepast te worden aan de hand van de serumconcentraties (zie “Advies inzake monitoring”) volgens de lokale richtlijnen of met behulp van nomogrammen.

Dosering bij een verminderde nierfunctie

Gentamicine wordt voornamelijk uitgescheiden via glomerulaire filtratie. Dosering voor patiënten met gestoorde nierfunctie moet dienovereenkomstig worden aangepast.

Ook bij patiënten met een gestoorde leverfunctie dient de dosis aangepast te worden gebaseerd op therapeutische controle van het geneesmiddel. Over het algemeen wordt voor patiënten met een toedieningsschema van eenmaal daags aanbevolen het toedieningsinterval te verlengen. Het eerste toedieningsinterval dient ten minste 24 uur te bedragen en dient verlengd te worden afhankelijk van de ernst van de nierfunctiestoornis en de controle-uitslagen van de serumconcentraties gentamicine. Er zijn beperkte gegevens over eenmaal daags toediening bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (creatinineklaring <30 ml/min).

Dosisaanpassing

Er zijn nomogrammen beschikbaar om een dosis of interval te berekenen aan de hand van de leeftijd, het gewicht, de nierfunctie en plasmaconcentraties van de patiënt. Volg waar mogelijk de lokale richtlijnen. Als er geen nomogram of lokale richtlijnen beschikbaar zijn, maak dan gebruik van de onderstaande opties:

De dosis kan op twee manieren aangepast worden:

- A. De toedieningsinterval verlengen met behoud van dezelfde dosis (volgende doses zijn gelijk aan de begindosis).
- B. De dosering verlagen met behoud van dezelfde toedieningsinterval (volgende dosis is kleiner dan de begindosis).

Verlenging van het doseringsinterval verdient de voorkeur bij patiënten die eenmaal daags een toediening krijgen. Verlaging van de dosering verdient de voorkeur bij patiënten die dagelijks meerdere toedieningen krijgen.

De volgende tabel vormt een richtlijn voor dosisverlaging zonder de toedieningsintervallen te veranderen (toedieningsinterval van 8 uur):

Serumcreatinine (mg/100 ml)	Creatinineklaring (ml/min/1,73 m²)	Volgende dosis (percentage van de begindosis)
minder dan 1,0	meer dan 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	minder dan 10	10

Houd er ook rekening mee dat de nierfunctie in de loop van de behandeling kan veranderen.

Creatinineklaring heeft de voorkeur als parameter, vooral bij patiënten met schommelende plasmacreatinineconcentraties, zoals bij ernstige infecties (bijv. sepsis) wordt waargenomen.

Als alleen de serumcreatininewaarden bekend zijn, kan er een schatting worden gemaakt van de creatinineklaring met behulp van de volgende formule:

Mannen:

$$\text{Crkl} = \frac{\text{Lichaamsgewicht in (kg) x (140 minus levensjaren)}}{72 \times \text{serumcreatinine (mg/100 ml)}}$$

of

Mannen:

$$\text{Crkl} = \frac{\text{Lichaamsgewicht in (kg) x (140 minus levensjaren)}}{0,814 \times \text{serumcreatinine (\mu mol/l)}}$$

Vrouwen: 0,85 x de bovenstaande waarde

Als de nierfunctie bepaald wordt aan de hand van de serumcreatinewaarden, dienen deze meerdere keren te worden bepaald, omdat er enkel een samenhang met deze waarden bestaat als de nierfunctiestoornis gelijk blijft.

Pediatrische patiënten

De dagelijks aanbevolen dosis voor kinderen vanaf 1 jaar met een normale nierfunctie bedraagt 3 – 6 mg/kg/dag als een enkelvoudige toediening (voorkeur) of verdeeld over twee toedieningen. De dagelijkse aanbevolen dosis voor kinderen vanaf 1 maand is 4,5 – 7,5 mg/kg per dag en dient bij voorkeur als een enkelvoudige dosis te worden toegediend of anders verdeeld in 2 afzonderlijke toedieningen. De dagelijkse aanbevolen dosis voor neonaten is 4 – 7 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Vanwege de langere halfwaardetijd krijgen neonaten de benodigde dosis als een enkelvoudige toediening.

Bijzondere aandacht moet worden besteed aan de bereiding (verdunding) en de toegediende hoeveelheid. Elke fout, hoe klein ook, kan een grote invloed hebben op de verkregen serumconcentraties.

Ouderen

Er zijn aanwijzingen dat oudere patiënten vatbaarder zijn voor aminoglycosidetoxiciteit, ongeacht of dit het gevolg is van eerdere auditieve/vestibulaire stoornissen of een lichte nierfunctiestoornis. Dienovereenkomstig dient de therapie nauwlettend te worden gevolgd door het serumgehalte van gentamicine regelmatig te bepalen, de nierfunctie te controleren en te letten op tekenen van ototoxiciteit. Bij een gestoorde nierfunctie moet de dagelijks aanbevolen dosis verlaagd worden aangepast aan de nierfunctie.

Leverfunctiestoornissen

In geval van een gestoorde leverfunctie mag gentamicine voorgeschreven worden zonder dat de dosis aangepast hoeft te worden.

Dosering voor hemodialysepatiënten

Gentamicine is dialyseerbaar. Bij een hemodialysesessie van 4 – 5 uur of 8 – 12 uur zullen de concentraties naar verwachting met respectievelijk 50 – 60 % en 70 – 80 % afnemen. Geef de patiënt na iedere dialysesessie individuele booster doses op basis van de serumconcentraties gentamicine van dat moment. Normaal gesproken bedraagt de dagelijkse aanbevolen dosis na dialyse 1 – 1,7 mg/kg lichaamsgewicht.

Aangezien hemodialysepatiënten meestal met anticoagulantia worden behandeld, mogen bij dergelijke patiënten geen intramusculaire injecties worden toegediend vanwege het risico op de hematoomvorming.

Obese patiënten

Berekening van de dosis moet gebaseerd zijn op het ideale lichaamsgewicht. In geval van ernstig overgewicht moeten de serumconcentraties gentamicine nauwlettend gevolgd worden.

Advies inzake monitoring

Bij alle patiënten wordt regelmatige controle van de serumconcentratie gentamicine aanbevolen bij alle patiënten, maar vooral bij ouderen, neonaten, obese patiënten, bij patiënten met een gestoorde nierfunctie en bij patiënten met cystische fibrose. Gentamicine mag niet voorgeschreven worden als de serumconcentraties niet gevolgd kunnen worden.

Er zijn geen algemeen aanvaarde richtlijnen voor therapeutische controle van gentamicine. Volg waar mogelijk de lokale richtlijnen voor controle en dosisaanpassing. Over het algemeen gelden de volgende aanbevelingen: Controle voor toediening (“dalconcentratie”) wordt aanbevolen om te controleren of het toedieningsinterval correct is. Dalconcentraties worden aan het eind van een toedieningsinterval gemeten en mogen niet hoger zijn dan 1 mg/l voor eenmaal daags toediening of 2 mg/l voor dagelijks meerdere toedieningen. De bovengenoemde concentraties duiden op een behoefte aan een langere toedieningsinterval en niet op een verlaging van de dosis.

Controle na toediening (“piekconcentratie”) wordt aanbevolen om te controleren of de dosis toereikend is of om te controleren of deze niet te hoog is en waarschijnlijk tot toxiciteit zal leiden. Controleer piekconcentraties één uur na een intraveneuze bolusinjectie of een intramusculaire bolusinjectie gecontroleerd, of 30 minuten na afloop van een infusie. Een plasmaconcentratie van < 4 mg/l geeft aan dat de dosis waarschijnlijk ontoereikend is en dat er een dosisverhoging moet worden overwogen; plasmaconcentraties van > 10 mg/l duiden op een verhoogd risico op toxiciteit, met name ototoxiciteit, en dat er een dosisverlaging moet worden overwogen.

Controleer na elke dosisverandering de concentraties voor en na toediening om te zien of de nieuwe dosis toereikend is en de toedieningsinterval correct is.

Wijze van toediening

Voor intramusculaire, intraveneuze injectie of voor intraveneuze infusie na verdunning. Voor intramusculaire en intraveneuze toediening wordt hetzelfde doseringsschema aanbevolen. Intramusculaire toediening dient overwogen te worden als intraveneuze toediening niet mogelijk of minder geschikt is voor de patiënt.

Gentamicine kan, indien medisch geïndiceerd, onverdund rechtstreeks in de ader geïnjecteerd worden; de injectie dient langzaam gedurende 2-3 minuten te worden gegeven. Snelle, rechtstreekse intraveneuze toediening kan aanvankelijk leiden tot mogelijk neurotoxische concentraties, daarom is het belangrijk dat de voorgeschreven dosis volgens het aanbevolen tijdschema toegediend wordt. Anders moet de voorgeschreven dosis worden opgelost in maximaal 100 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie en moet de oplossing in maximaal 20 minuten toegediend worden. Dien de injectie/infusie niet toe in combinatie met andere geneeskrachtige stoffen (zie ook rubriek 6.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Subcutane toediening, vanwege het gebrek aan werkzaamheid en het optreden van necrose op de injectieplaats.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Bij gevorderde nierfunctiestoornis of reeds bestaande doofheid van het binnenoor mag gentamicine enkel voor levensbedreigende indicaties gebruikt worden. Vanwege de neuromusculair blokkerende werking van gentamicine is bijzondere waakzaamheid geboden bij patiënten met een reeds bestaande neuromusculaire aandoening (bijv. myasthenia gravis, ziekte van parkinson). Dit geldt ook voor patiënten die gelijktijdig spierrelaxantia krijgen (bijv. bij perioperatieve toediening van gentamicine). Diabetes, auditieve en vestibulaire stoornissen, otitis media, een voorgeschiedenis van otitis media, eerder gebruik van ototoxische geneesmiddelen en een genetisch bepaalde hoge gevoeligheid voor door aminoglycosidengeïnduceerde ototoxiciteit zijn de belangrijkste factoren waardoor patiënten vatbaar zijn voor toxiciteit.

Nier- en vestibulo-cochlearisbeschadiging

Verminderde nierfunctie

Klinische tekenen van nierschade zijn: proteïnurie, cilindrurie, hematurie, oligurie, verhoogde concentraties creatinine en ureum in het bloed. In zeldzame gevallen kan er acuut nierfalen optreden (zie rubriek 4.8).

Effecten op de nervus vestibulocochlearis

Beschadiging van de nervus vestibulocochlearis (achtste hersenzenuw) waarbij het gehoor en evenwicht worden aangetast, is mogelijk. Beschadiging van het vestibulum is de meest voorkomende vorm van ototoxiciteit. Gehoorverlies manifesteert zich in eerste instantie door verminderde scherpte voor hoge frequenties en is meestal onomkeerbaar.

Symptomen voor ototoxiciteit zijn: duizeligheid, rinkelend/fluitend geluid (tinnitus), vertigo, evenwichtsverlies en minder vaak: gehoorverlies (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met gevorderde nierinsufficiëntie, intermitterende hemodialyse of chronische peritoneale dialyse is de toxiciteit voornamelijk auditief omdat de nieren niet meer functioneren.

Pediatrische patiënten

Uit beschikbare gegevens blijkt dat nefro- en ototoxiciteit bij kinderen en neonaten zelden voorkomt.

Risicofactoren

Het risico op nefro- en ototoxiciteit neemt toe bij behandelperiodes van meer dan 5 – 7 dagen, zelfs bij gezonde patiënten; patiënten met een nierfunctiestoornis hebben een groter risico. Desondanks kan vroege toxiciteit al optreden bij de allereerste dosis.

Nefrotoxiciteit is niet afhankelijk van de verkregen piekconcentraties in het plasma (C_{max}). Voor wat betreft auditieve en vestibulaire toxiciteit is er geen bewijs voor een samenhang met de verkregen piekconcentratie in het plasma, zelfs niet wanneer de behandeling als enkelvoudige dagelijkse dosis wordt toegediend.

De belangrijkste factoren voor nefrotoxiciteit (en bij sommige patiënten voor ototoxiciteit) zijn:

- de meest voorkomende klinische situaties die renale hypoperfusie begunstigen en gepaard gaan met verminderde aminoglycosideneliminatie.

- leeftijd > 75 jaar (vanaf 60 jaar verandert de nierfunctie fysiologisch),
- uitdroging, vaak leeftijdgerelateerd,
- combinatie van bepaalde geneesmiddelen, vooral lisdiuretica (zie rubriek 4.5),
- linkerventrikelfalen, hypovolemie, shocktoestand,

- hypoalbuminemie,
- graad B en C cirrose volgens de classificatie van Child-Pugh,

- klinische situaties met een verhoogd risico op nierschade

- reeds bestaande of gelijktijdige nefropathie,
- combinatie van bepaalde geneesmiddelen, (zie rubriek 4.5).

Diarree die in verband kan worden gebracht met antibiotica en colitis pseudomembranacea

Diarree en colitis pseudomembranacea zijn waargenomen tijdens het gebruik van gentamicine in combinatie met andere antibiotica. Houd rekening met deze diagnose bij elke patiënt die tijdens of direct na de behandeling last krijgt van diarree. Staak het gebruik van gentamicine als de patiënt tijdens de behandeling last krijgt van ernstige en/of bloederige diarree en start met een adequate behandeling.. Dien geen geneesmiddelen toe die de peristaltiek remmen (zie rubriek 4.8).

Behandeling met gentamicine kan een overmatige groei van geneesmiddelresistente micro-organismen veroorzaken. Als dit gebeurt, moet een passende behandeling worden gestart.

Voorzorgsmaatregelen

Om bijwerkingen te voorkomen wordt aanbevolen de nierfunctie (serumcreatinine, creatinineklaring voor, tijdens en na toediening) goed onder controle te houden en de vestibulocochleaire functie en lever- en laboratoriumwaarden te controleren.

- Controleer het gentamicinegehalte in het serum (zie rubriek 4.2).
- Beperk indien mogelijk de behandelduur tot 10 – 14 dagen.
- Vermijd een nieuwe kuur met aminoglycosiden onmiddellijk na een eerdere kuur met aminoglycosiden: zo mogelijk een behandelingsvrije interval van 7 – 14-dagen.
- Dien zo mogelijk geen andere mogelijk ototoxische en nefrotoxische middelen gelijktijdig toe. Indien dit niet kan worden voorkomen, wordt nauwlettende controle van de nierfunctie geïndiceerd.
- Controleer of er voldoende vochtinname en urineproductie is.

Enkelvoudige dagelijkse toediening

Uit gegevens over enkelvoudige dagelijkse toediening blijkt dat deze manier van voorschrijven:

- de farmacokinetische en farmacodynamische parameters optimaliseert (zie rubriek 5.1),
- diffusie in het weefsel bevordert,
- klinisch dezelfde werkzaamheid heeft als die die wordt verkregen na meervoudige toediening van dagelijkse injecties,
- nier- en auditieve toxiciteiten heeft die vergelijkbaar zijn met of zelfs minder zijn dan toxiciteiten die bij andere toedieningswijzen worden waargenomen,
- het risico vermindert op het ontstaan van resistente mutante stammen.

Dit geneesmiddel bevat:

- Natriummetabisulfiet dat in zeldzame gevallen ernstige overgevoelighedsreacties en bronchospasmen kan veroorzaken.
- Natrium: dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, d.w.z. dat het in feite 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van gentamicine en andere potentieel ototoxische of nefrotoxische geneesmiddelen dient te worden voorkomen. Versterkt het toezicht op de auditieve/nierfunctie, indien dergelijke combinaties toch noodzakelijk zijn.

Gecontra-indiceerde combinaties: gelijktijdige toediening van andere aminoglycosiden is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op nefrotoxiciteit en ototoxiciteit.

Niet aanbevolen combinaties

+ Polymyxine B: extra nefrotoxische werking. Indien deze combinatie onvermijdbaar is, moet de bacteriologische rechtvaardiging voor het gebruik ervan onomstreden zijn en is streng toezicht vereist.

+ Botulinetoxine: risico op versterkte werking van botulinetoxine met aminoglycosiden (geëxtrapoleerd van effecten waargenomen bij botulisme). Gebruik een ander antibioticum.

Combinaties die voorzorgen bij gebruik vereisen

+ Cephalothine: aangevoerd werd dat cefalothine de nefrotoxiciteit van aminoglycosiden verhoogt. Controleer de nierfunctie.

+ Niet-depolariserende spierrelaxantia: versterking van niet-depolariserende spierrelaxantia bij parenterale en/of peritoneale toediening van de antibiotica voor, tijdens of na een neuromusculaire blokkade.

Houd de mate van spierontspanning aan het eind van de anesthesie in de gaten.

+ Lisdiuretica: verhoogd risico op nefrotoxiciteit en ototoxiciteit door de aminoglycosiden (functionele nierfunctiestoornis die in verband kan worden gebracht met door diureticum veroorzaakte uitdroging)

Combinatie is mogelijk met toezicht op de hydratatiestatus, nier- en vestibulocochleaire functies, aminoglycosideconcentraties in het plasma.

Combinaties waarbij extra oplettendheid is geboden

+ Andere aminoglycosiden in geval van opeenvolgende toediening: houd rekening met het risico op cumulatieve ototoxiciteit.

+ Amfotericine B, intraveneus toegediend: verhoogd risico op nefrotoxiciteit.

+ Ciclosporine: sterkere verhoging van serumcreatinine dan bij ciclosporine alleen met een verhoogd risico op nefrotoxiciteit.

+ Organoplatinaverbindingen: verhoogde nefrotoxische en/of ototoxische werking, vooral bij gevallen met eerdere nierfunctiestoornis. Vergeet bij cisplatinehoudende geneesmiddelen niet dat de verhoogde nefrotoxiciteit van gentamicine nog 3 tot 4 weken na toediening van deze stoffen zal aanhouden.

+ Tacrolimus: sterkere verhoging van serumcreatinine dan bij tacrolimus alleen (nefrotoxische werking van beide stoffen is synergetisch).

+ Methoxyfluraan-anesthesie: aminoglycosiden kunnen de nefrotoxische werking van methoxyfluraan vergroten. Bij gelijktijdig gebruik kunnen zeer ernstige nefropathieën optreden.

+ Indometacine: mogelijk verhoogde gentamicineconcentraties in het plasma bij neonaten.

+ Anticoagulantia: gelijktijdig gebruik met orale anticoagulantia kan het hypotrombinemisch effect vergroten.

+ Bisfosfonaten: gelijktijdig gebruik met bisfosfonaten kan het risico op hypocalciëmie vergroten.

+ Contrastvloeistoffen met jodium, methotrexaat, antivirale middelen (bijv. uit de “-ciclovir”-groep, foscarnet), pentamidine kunnen het risico op nefrotoxiciteit vergroten.

+ Combinatie met antibiotica uit de groep van de glycopeptiden, zoals vancomycine en teicoplanine, zouden het risico op vestibulocochleaire schaden vergroten

+ Werking kan geantagoneerd worden bij gelijktijdige toediening van gentamicine met neostigmine of pyridostigmine.

+ Digoxine: van gentamicine is bekend dat het de digoxinewaarden in het serum kan verhogen.

Gentamicine/andere antibiotica

Combinatietherapie met de juiste antibiotica (bijv. met β -lactamantibiotica) kan een synergetisch effect hebben. Er zijn beschrijvingen van een synergetisch effect met acylaminopenicillinen bij *Pseudomonas aeruginosa*, met ampicilline bij enterokokken en met cefalosporinen bij *Klebsiella pneumoniae*.

Specifieke problemen van INR-schommelingen

Bij patiënten die antibiotica kregen, zijn er talrijke meldingen gemaakt van een verhoogde werking van vitamine K-antagonisten. Risicofactoren lijken te bestaan uit de infectieuze of inflammatoire context in kwestie, net als de leeftijd en algemene toestand van de patiënt. In deze omstandigheden blijkt het lastig te achterhalen of de INR-schommelingen worden geïnitieerd door de infectieuze aandoening zelf of door de behandeling ervan. Bepaalde groepen antibioticagroepen zijn echter vaker betrokken dan andere, met name fluorochinolonen, macroliden, cyclines, cotrimoxazol en sommige soorten cefalosporinen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van gentamicine tijdens de zwangerschap. Uit studies bij proefdieren bleek dat gentamicine een toxische werking heeft op de reproductie (zie rubriek 5.3).

Gentamicine dringt door de barrière van de placenta en bereikt meetbare concentraties in het foetaal weefsel en in het vruchtwater. Er is een potentieel risico dat gentamicine het binnenoer en de nieren in de foetus kan beschadigen, daarom is het wenselijk de auditieve functie (oto-akoestische emissies) bij de neonat te beoordelen.

Om deze redenen zou gentamicine tijdens de zwangerschap in principe alleen bij levensbedreigende indicaties gebruikt mogen worden en wanneer er geen therapeutische alternatieven beschikbaar zijn.

Borstvoeding

Er worden kleine hoeveelheden gentamicine uitgescheiden met de moedermelk en er zijn kleine concentraties aangetroffen in het serum van zuigelingen die borstvoeding krijgen. Er moet dan een keuze gemaakt worden om te stoppen met de borstvoeding, dan wel geen gentamicine te geven of de behandeling te staken. Diarree en kolonisatie van het slijmvlies door gistachtige schimmels kunnen voorkomen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen. Houd tevens rekening met de mogelijkheid van sensibilisering.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de werking van gentamicine op de vruchtbaarheid bij mensen. Bij proefdieren is er melding gemaakt van bijwerkingen door gentamicine op de mannelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). Mannen moeten het advies krijgen om geen kind te verwerken tijdens de behandeling en moeten tijdens en tot 3 maanden na de behandeling een doeltreffende vorm van anticonceptie gebruiken. Voor aanvang van de behandeling moeten mannen het advies krijgen om informatie in te winnen over het bewaren van sperma.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het effect op rijvaardigheid of het besturen van machines is niet onderzocht.

Aangezien deze behandeling naar verwachting een evenwichtsstoornis zal veroorzaken, moeten bestuurders en bedieners van machines voor dit potentiële risico worden gewaarschuwd.

4.8 Bijwerkingen

Tabel met bijwerkingen

Hieronder staat per orgaan en per frequentie vermeld welke bijwerkingen naar alle waarschijnlijkheid geacht worden verband te houden met de behandeling. De frequenties worden gedefinieerd als:

Zeër vaak voorkomende bijwerkingen ($\geq 1/10$);

Vaak voorkomende bijwerkingen ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$);

Soms voorkomende bijwerkingen ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$);

Zelden voorkomende bijwerkingen ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$);

Zeër zelden voorkomende bijwerkingen ($< 1/10.000$);

Onbekend (kan niet worden bepaald aan de hand van de beschikbare gegevens).

<i>Systeem/orgaankl assen</i>	Vaak ($\geq 1/100$ tot <1/10)	Soms ($\geq 1/1.000$ tot <1/100)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot <1/1.000)	Zeër zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen					Superinfecties (met gentamicineresistente microben), colitis pseudomembranacea (zie rubriek 4.4) ¹
Bloed- en lymfestelselaan- doeningen		Dyscrasie		Trombocytopenie, reticulocytopenie, leukopenie, eosinofilie, granulocytopenie, anemie	
Immuunsysteem aandoeningen					Anafylactische reactie (inclusief anafylactische shock) en overgevoelighed
Voedings- en stofwisselingssto- ornissen			Hypokaliëmie, hypocalciëmie, hypomagnesiëmie, barttersyndroom bij patiënten die gedurende langere tijd (meer dan 4 weken) met	Hypofosfatemie	

<i>Systeem/orgaanklassen</i>	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1.000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
			een hoge dosis worden behandeld, verlies van eetlust, gewichtsverlies		
Psychische stoornissen				Verwarring, hallucinaties, depressie	
Zenuwstelselaandoeningen			Polyneuropathieën, perifere paresthesie	Encefalopathie, stuipen, neuromusculaire blokkade, duizeligheid, vertigo, evenwichtsstoornis, hoofdpijn (zie rubriek 4.4)	Lethargie
Oogaandoeningen				Verminderd gezichtsvermogen	
Evenwichtsorgan- en ooraandoeningen				Vestibulaire schade, gehoorverlies, ziekte van Menière, tinnitus (zie rubriek 4.4)	Onomkeerbaar gehoorverlies, doofheid
Bloedvataandoeningen				Hypotensie, hypertensie	
Maagdarmstelselaandoeningen:			Braken, misselijkheid, verhoogde speekselvloed, stomatitis		
Lever- en galaandoeningen			Verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT), verhoogd alanineaminotransferase (ALAT), verhoogde alkalische fosfatase (AF), (allemaal omkeerbaar) Verhoogde serum bilirubine		

<i>Systeem/orgaankl assen</i>	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1.000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Huid- en onderhuidaandoeningen		Allergische huiduitslag	Roodheid van de huid	Erythema multiforme, alopecia	Toxische epidermale necrolyses, Stevens- Johnson syndroom ² , urticaria, purpura
Skeletspierstelsel - en bindweefselaandoeningen			Sierpijn (myalgie)	Amyostastisch syndroom	
Nier- en urinegewaandoeningen	Verminderde nierfunctie		Verhoogd stikstof in het bloed (omkeerbaar)	Acuut nierfalen, hyperfosfaturie, aminoacidurie, fanconisynsroom bij patiënten die langdurig met een hoge dosis worden behandeld (zie rubriek 4.4)	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen			Verhoogde lichaamstemper atuur	Pijn op de injectieplaats	

¹ Over het algemeen zijn bij deze gevallen ook andere antibiotica betrokken.

² Kunnen optreden als overgevoelighedsreacties.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Gentamicine is een middel met een smalle therapeutische breedte. In geval van accumulatie (bijv. als gevolg van een verminderde nierfunctie) kan er nierschade en schade aan de nervus vestibulocochlearis ontstaan. Nierschade hangt samen met dalconcentraties van meer dan 4 mg/l.

Behandeling in geval van overdosering

Medicatie staken. Er is geen specifiek antidotum. In geval van overdosering of een toxische reactie kan het gentamicinegehalte in het serum door middel van peritoneale dialyse of hemodialyse verlaagd worden.

In geval van neuromusculaire blokkade (meestal veroorzaakt door interacties, q.v. voor details), is toediening van calciumchloride geschikt; zo nodig kunstmatig beademen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen uit de groep van aminoglycosiden; overige aminoglycosiden

ATC-code: J01GB03

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van gentamicine is gebaseerd op interferentie met de eiwitbiosynthese op het bacterieel ribosoom, als gevolg van interactie met het rRNA en de daaropvolgende inhibitie van de translatie. Dit resulteert in een bacteriedodende werking. Het is bacteriedodend met een grotere antibacteriële werking dan streptomycine, neomycine of kanamycine.

Gentamicine is over het algemeen werkzaam tegen aerobe gramnegatieve bacteriën en enkele aerobe grampositieve bacteriën. Gentamicine is niet werkzaam tegen schimmels, virussen en de meeste aerobe bacteriën.

Relatie tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek

De werkzaamheid is grotendeels afhankelijk van de verhouding tussen de piekserumconcentratie (C_{max}) en de minimale remmende concentratie (MRC) van het pathogeen.

Resistentiemechanisme

Resistentie tegen gentamicine kan gebaseerd zijn op de volgende mechanismen:

- Enzymatische inactivatie: het meest voorkomende resistentiemechanisme wordt gegenereerd door enzymatische veranderingen van aminoglycosidemoleculen. Hiervoor zijn acetyltransferasen, fosfotransferasen of nucleotidyltransferasen verantwoordelijk, die meestal plasmide-gecodeerd zijn.
- Verlaagde penetratie en actieve efflux: deze resistentiemechanismen worden voornamelijk aangetroffen bij *Pseudomonas aeruginosa*.
- Verandering van de doelstructuur: resistentie kan veroorzaakt worden door veranderingen in de ribosomen, die gegenereerd worden door mutatie of door de formatie van methyltransferasen.

Gentamicine is grotendeels kruisresistent tegen andere aminoglycoside-antibiotica.

Breekpunten

Gentamicine is getest met behulp van standaard verdunningsreeksen. Daarbij zijn de volgende minimale remmende concentratie voor (vermoedelijk) resistente microben vastgesteld:

EUCAST-breekpunten (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (versie 12.0, 2022-01-01):

Pathogeen	Verdacht	Resistent
Enterobacteriën (systemische infecties) ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Enterobacteriën (urinewegsinfecties)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Acinetobacter spp. (systemische infecties) ¹	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

Acinetobacter spp. (urinewegsinfecties)	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Staphylococcus aureus	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Coagulase negatieve stafylokokken	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Enterococcus spp. (testen op hoge mate van aminoglycosideresistentie)	Opmerking ²	Opmerking ²
Viridans streptokokken (testen op hoge mate van aminoglycosideresistentie)	Opmerking ²	Opmerking ²
Farmacokinetische-farmacodynamische (niet-soortgerelateerde) breekpunten	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l

¹ Bij systemische infecties moeten aminoglycosiden gebruikt worden in combinatie met een andere actieve therapie. Onder deze omstandigheden kan met behulp van het breekpunt/ECOFF tussen haakjes een onderscheid gemaakt worden tussen organismen met en zonder verworven resistentiemechanismen. Vermeld voor isolaten zonder resistentiemechanisme een opmerking in het verslag: “Aminoglycosiden worden vaak gegeven in combinatie met andere middelen, hetzij om de werking van de aminoglycoside te ondersteunen, hetzij om het spectrum van de therapie te verbreden. Bij systemische infecties moet de aminoglycoside ondersteund worden door een andere actieve therapie.” Ga voor meer informatie naar http://www.eucast.org/guidance_documents/.

² Gentamicine kan gebruikt worden om op een hoge mate van aminoglycosideresistentie te testen (HLAR). Negatieve test: isolaten met gentamicine-MIC ≤ 128 mg/l of een zonediameter ≥ 8 mm. Het isolaat is wildtype voor gentamicine en in lage mate intrinsiek resistent. Dit hoeft niet het geval te zijn voor andere aminoglycosiden. Synergie met penicillines of glycopeptiden is te verwachten als het isolaat vatbaar is voor de penicilline of glycopeptide. Positieve test: isolaten met gentamicine-MIC van > 128 mg/l of een zonediameter < 8 mm. Het isolaat is in hoge mate resistent tegen gentamicine en andere aminoglycosiden, behalve streptomycine, dat indien nodig afzonderlijk moet worden getest. Er zal geen synergie zijn met penicillines of glycopeptiden.

Prevalentie van verworven resistentie

De prevalentie van verworven resistentie voor individuele soorten kan geografisch en mettertijd variëren.

Lokale informatie over de resistentietoestand is dus noodzakelijk, vooral voor een adequate behandeling van ernstige infecties. Vraag om deskundig therapeutisch advies indien de werkzaamheid van gentamicine op basis van de lokale resistentietoestand twijfelachtig is. Met name in geval van ernstige infecties of een falende behandeling is een microbiologische diagnose noodzakelijk - met detectie van het pathogeen en de gevoeligheid voor gentamicine.

Veelvoorkomende gevoelige soorten
<i>Aerobe grampositieve micro-organismen</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> ^o
<i>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</i>

<i>Acinetobacter pittii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> # <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella enterica</i> (Enteritis-Salmonellen) <i>Serratia liquefaciens</i> ° <i>Serratia marcescens</i>
Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn
<i>Aerobe grampositieve micro-organismen</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Staphylococcus haemolyticus</i> + <i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Inherent resistente organismen
<i>Aerobe grampositieve micro-organismen</i>
<i>Enterococcus spp.</i> § <i>Streptococcus spp.</i> §
<i>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</i>
<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Anaerobe micro-organismen</i>
<i>Bacteroides spp.</i> <i>Clostridioides difficile</i>
<i>Overigen</i>
<i>Chlamydia spp.</i> <i>Chlamydophila spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>

° Op het moment van publicatie van de tabel waren er geen actuele gegevens. In de primaire literatuur, standaardreferenties en therapeutische aanbevelingen is de gevoeligheid een aanname.

+ In ten minste één regio bedraagt het percentage resistentie meer dan 50%.

§ Klinische werking bewezen in combinatie met penicilline voor de behandeling van enterokokken- en streptokokken-endocarditis, indien er geen sprake was van een hoge mate van resistentie (enterokokken).

Op afdelingen voor intensive care bedraagt het percentage resistentie $\geq 10\%$.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Zoals bij alle aminoglycosiden-antibiotica wordt gentamicine na orale toediening vrijwel niet door gezond darmslijmvlies geabsorbeerd. Therapeutisch gebruik is dus parenteraal, d.w.z. intraveneus of intramusculair.

Bij intramusculaire toediening van 1 mg/kg lichaamsgewicht wordt de gemiddelde piekconcentratie van 3,5 - 6,4 mg/l na 30 - 60 minuten gemeten. Na een korte intraveneuze infusie van 15-30 minuten worden serumconcentraties als die na intramusculaire toediening na een uur gemeten.

Therapeutische serumconcentraties liggen over het algemeen tussen de 2 en 8 mg/l. Piekserumconcentraties van 10-12 mg/l mogen niet worden overschreden bij conventionele toediening van meermaals per dag. Voor nieuwe toediening moet de serumconcentratie afgenomen zijn tot minder dan 2 mg/l bij patiënten die een conventionele toediening van meermaals per dag krijgen. De dalconcentratie moet bij dagelijkse toediening minder dan 1 mg/l bedragen.

Distributie

Voor gentamicine is het distributievolume ongeveer gelijk aan het volume van extracellulair water. Bij neonaten is water goed voor 70 tot 75% van het lichaamsgewicht, tegenover 50 tot 55% bij volwassenen.

Bij neonaten is het extracellulaire aandeel is groter (40% van hun lichaamsgewicht, tegenover 25% van het lichaamsgewicht bij volwassenen). Dit heeft invloed op het distributievolume van gentamicine per kg lichaamsgewicht en neemt met het toenemen van de leeftijd af van 0,5 tot 0,7 l/kg voor premature neonaten tot 0,25 l/kg voor adolescenten. Vanwege het grotere distributievolume per kg lichaamsgewicht moet er voor een adequate piekconcentratie in het bloed bij neonaten een hogere dosis per kg lichaamsgewicht toegediend worden.

Door de distributie van gentamicine naar afzonderlijke organen ontstaan er verschillende weefselconcentraties, met de hoogste concentraties in het nierweefsel. Lagere concentraties worden aangetroffen in de lever, galblaas, longen en milt. In het hersen- en zenuwweefsel is na parenterale toediening geen gentamicine detecteerbaar en na kortdurende behandeling worden er in de botten geen meetbare concentraties aangetroffen. Gentamicine dringt niet door in de prostaat.

Na herhaalde injectie van gentamicine wordt in de synoviale, pleurale, pericardiale en peritoneale vloeistof ongeveer 50% van de realiseerbare plasmaconcentraties gemeten. Gentamicine passeert het hersenvocht slechts minimaal, zelfs wanneer de hersenvliezen ontstoken zijn (maximaal 20% van de corresponderende plasmaconcentraties).

Gentamicine passeert de placenta. Foetale concentraties kunnen oplopen tot 30% van de plasmaconcentraties bij de moeder. Kleine hoeveelheden gentamicine worden uitgescheiden met de moedermelk (concentraties zijn hier 1/3 lager dan in het plasma van de moeder).

Plasma-eiwitbinding: minder dan 10%.

Er is melding gemaakt van systemische absorptie van gentamicine en andere aminoglycosiden na topisch gebruik op een open huid of brandwonden en na toediening in en irrigatie van wonden, lichaamsholtes en gewichten.

Biotransformatie en eliminatie

Gentamicine wordt niet in het lichaam gemetaboliseerd, maar voornamelijk door glomerulaire filtratie via de nieren in een microbiologisch actieve vorm onveranderd uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met een normale nierfunctie bedraagt 2-3 uur.

De eliminatiesnelheidsconstante is:

1. 0,02 uur⁻¹ voor anurische patiënten*
2. 0,30 uur⁻¹ normaal

* Mensen met anurie moeten na de gebruikelijke aanvangsdosis extra in de gaten worden gehouden en moet een eventuele volgende dosis verlaagd worden aan de hand van de gentamicineconcentraties in het plasma.

Bij neonaten is de eliminatiesnelheid door de onvolgroeide nierfunctie lager. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bij neonaten van een zwangerschapsduur van 26 tot 34 weken bedraagt ongeveer 8 uur, tegenover 6,7 uur bij neonaten van een zwangerschapsduur van 35 tot 37 weken. Dienovereenkomstig stijgt de klaring van ongeveer 0,05 l/uur bij neonaten van een zwangerschapsduur van 27 weken tot 0,2 l/uur bij neonaten van een zwangerschapsduur van 40 weken.

Gentamicine accumuleert in de tubuluscellen van het nierschors. Een terminale halfwaardetijd van ongeveer 100-150 uur is het gevolg van het vrijkomen van gentamicine uit dit diepe compartiment.

Uitscheiding is niet dosisafhankelijk. Ruim 90% van de stof wordt via de nieren uitgescheiden. Slechts ongeveer 2% van de toegediende dosis wordt bij patiënten met een normale nierfunctie extrarenaal uitgescheiden. De totale klaring bedraagt ongeveer $0,73 \text{ ml/min}^{-1}/\text{kg}^{-1}$. Concentraties in de gal zijn over het algemeen laag, wat overeenkomt met de lage uitscheiding via de gal.

Bij een gestoorde nierfunctie neemt de eliminatiehalfwaardetijd toe afhankelijk van ernst van de nierinsufficiëntie. Handhaving van het gebruikelijke toedieningsschema leidt tot accumulatie. Gentamicine is volledig dialyseerbaar.

Bij extracorporale hemodialyse wordt, afhankelijk van de duur van de dialyse, 50-80% van de gentamicine uit het serum verwijderd. Peritoneale dialyse is ook mogelijk; in dit geval bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd tussen de 12,5 en 25,5 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Chronische toxiciteit

In onderzoeken naar chronische toxiciteit bij verschillende soorten proefdieren werd bij een hoge dosering een nefrotoxische en ototoxische werking waargenomen.

Mutageen en tumorigeen potentieel

In verschillende testsystemen (*in vitro* en *in vivo*) vertoonde gentamicine geen mutageen potentieel.

Er is geen dieronderzoek op de lange termijn verricht naar het tumorigeen potentieel van gentamicine.

Reproductietoxiciteit

Voor de groep van aminoglycoside-antibiotica geldt er een risico op schade aan het binnenoor en de nieren bij de foetus. Er zijn meldingen van foetale nierschade bij ratten en cavia's van vrouwtjes die met gentamicine werden behandeld.

Verminderde vruchtbaarheid

Gentamicine vertoonde bij ratten negatieve effecten op de spermawaarden en apoptose in de testis.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumedetaat
Natriummetabisulfiet (E223)
Natriumhydroxide 1 N (voor pH-aanpassing),
Zwavelzuur 0,5 M (voor pH-aanpassing),
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Over het algemeen geldt dat gentamicinepreparaten niet gemengd mogen worden. Met name de volgende middelen zijn niet verenigbaar in gemengde oplossingen met gentamicine: penicillines, cefalosporines, erytromycine, heparines, natriumbicarbonaat. *Verdunning in het lichaam voorkomt het gevaar van fysische en chemische onverenigbaarheid waardoor gentamicine gelijktijdig met de hierboven genoemde geneesmiddelen gegeven kan worden, hetzij als een bolusinjectie in de druppelslang, met voldoende spoeling, hetzij op afzonderlijke plaatsen. In het geval van carbenicilline mag gentamicine alleen op een afzonderlijke plaats toegediend worden.

*Door toevoeging van de twee oplossingen kan er koolstofdioxide vrijkomen. Normaal gesproken lost dit op in de oplossing, maar onder bepaalde omstandigheden kunnen er kleine belletjes ontstaan.

Dit geldt ook voor de combinatie gentamicine met diazepam, furosemide en flecaïnide-acetaat

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na de eerste opening moet het product onmiddellijk gebruikt worden.

Na verdunning in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie:

Chemische en fysische gebruiksstabiliteit is gedurende 24 uur bewezen, zowel bij 2 - 8 °C als bij 23 - 27 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product echter onmiddellijk gebruikt worden. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en -omstandigheden na bereiding en mag het middel niet langer dan 24 uur bij een temperatuur van 2 tot 8 °C worden bewaard, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

20 mg/ml: elke ampul met 2 ml oplossing voor injectie/infusie bevat 40 mg gentamicine.

Type 1, ampul van helder glas.

40 mg/ml: elke ampul met 2 ml oplossing voor injectie/infusie bevat 80 mg gentamicine.

Type 1, ampul van helder glas.

80 mg/ml: elke ampul met 2 ml oplossing voor injectie/infusie bevat 160 mg gentamicine.

Type 1, ampul van helder glas.

Verpakkingsgrootte: 5, 10, 20, 25, 50 of 100 ampullen en verpakkingsgroottes van 10 (2x5), 20 (4x5), 25 (5x5) of 50 (5x10) ampullen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit geneesmiddel is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik en bevat geen antimicrobiële stoffen. Gebruik enkel heldere oplossingen die nagenoeg vrij zijn van deeltjes.

Bewaar na opening geen ongebruikte porties, gooi ze onmiddellijk weg.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Office 115
CY-1065 Nicosia
Cyprus

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

20 mg/ml: RVG 124445
40 mg/ml: RVG 124446
80 mg/ml: RVG 124447

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 oktober 2020

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en 6.2: 21 oktober 2022