

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Gentamicine CF 10 mg/ml, injectievloeistof Gentamicine CF 40 mg/ml, injectievloeistof	<i>RVG 57571</i> <i>RVG 57572</i>	
Gentamicin sulphate Ph. Eur.		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 1 van 11

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gentamicine CF 10 mg/ml, injectievloeistof
Gentamicine CF 40 mg/ml, injectievloeistof

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Gentamicine CF 10 mg/ml en 40 mg/ml, is een oplossing van gentamicinesulfaat in water, welke per ml injectievloeistof het equivalent bevat van 10 mg resp. 40 mg gentamicine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke ml injectievloeistof bevat 3,0 mg natriummetabisulfiet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Injectievloeistof.

Heldere oplossing, (nagenoeg) vrij van zichtbare deeltjes, kleurloos tot nagenoeg kleurloos. De pH van de oplossing is 3,0 tot 5,0. De osmolariteit (vóór eventuele verdunning) is 86 resp. 150 mOs/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Gentamicine is klinisch werkzaam bij infecties, veroorzaakt door voor gentamicine gevoelige micro-organismen:

1. Urineweginfecties: acute en chronische pyelonefritis, cystitis, urethritis en prostatitis;
2. Infecties van de luchtwegen: pneumonie, bronchopneumonie, pleuritis;
3. Septikemie;
4. Geïnfecteerde wonden;
5. Infecties van botten en zachte weefsels, waaronder peritonitis, septische abortus en door sepsis gecompliceerde verbrandingen.

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

Wanneer Gram-negatieve sepsis wordt vermoed of wanneer sepsis is vastgesteld kan gentamicine worden overwogen voor initiële antimicrobiële therapie. Wanneer men de aanwezigheid van anaerobe organismen vermoedt, dient additionele antimicrobiële therapie te worden toegevoegd aan de gentamicine behandeling.

Er dient een bacteriologische kweek te worden verkregen om het oorzakelijk micro-organisme te identificeren en de gevoeligheid voor gentamicine te bepalen. De beslissing omtrent de voortzetting

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 12.1	MEB approved
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Gentamicine CF 10 mg/ml, injectievloeistof Gentamicine CF 40 mg/ml, injectievloeistof	RVG 57571 RVG 57572	
Gentamicin sulphate Ph. Eur.		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 2 van 11

van de behandeling met gentamicine dient te worden genomen op grond van de resultaten van de gevoeligheidstest, het klinische resultaat van de patiënt en de tolerantie ten opzichte van het geneesmiddel. Indien de gevoeligheidstest aangeeft dat het oorzakelijk micro-organisme resistent is ten opzichte van gentamicine en de patiënt niet gunstig reageert, dient een andere geschikte antimicrobiële therapie te worden ingesteld.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

A. Patiënten met een normale nierfunctie

De dagelijkse dosering voor kinderen, adolescenten en volwassenen met een normale nierfunctie is 3-6 mg/kg lichaamsgewicht per dag, toegediend als 1 (bij voorkeur) tot 2 enkelvoudige doses.

De dagelijkse dosis voor zuigelingen vanaf 1 maand is 4,5-7,5 mg/kg lichaamsgewicht per dag, toegediend als 1 (bij voorkeur) tot 2 enkelvoudige doses.

De dagelijkse dosis voor pasgeborenen is 4-7 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Omdat de halfwaardetijd verlengd is, moeten pasgeborenen de benodigde hoeveelheid als enkelvoudige dosis toegediend krijgen.

De hierboven aangegeven dosering dient als richtlijn: in de praktijk moet de dosering worden vastgesteld op geleide van bloedspiegels.

B. Patiënten met een gestoorde nierfunctie

Bij een verminderde nierfunctie moet de aanbevolen dagelijkse dosering verlaagd worden en aangepast aan de nierfunctie. Om het risico van toxiciteit bij deze patiënten zo klein mogelijk te houden dient de dosering verminderd te worden aan de hand van de bloedspiegels.

In die gevallen waarin slechts een bloedureum nitrogeen concentratie beschikbaar is, kan deze waarde als richtlijn worden gebruikt; dit gegeven dient echter wanneer dit maar mogelijk is te worden aangevuld door bepaling van de serumcreatininespiegels of de creatinineklaringsgraad.

Richtlijnen dosering gentamicine bij volwassenen gebaseerd op nierfunctie

	Nierfunctietesten			Dagelijkse dosering (mg/kg/24 uur in 1 (bij voorkeur) of 2 enkelvoudige doses)
	Creatinine-klaring [ml/min.]	Creatinine [mg%]	Bloedureum-nitrogeen [mg%]	

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 12.1	MEB approved
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Gentamicine CF 10 mg/ml, injectievloeistof Gentamicine CF 40 mg/ml, injectievloeistof	RVG 57571 RVG 57572	
Gentamicin sulphate Ph. Eur.		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 3 van 11

		> 70	< 1,4	< 18	3,4
		35-70	1,4-1,9	18-29	2,3
		24-34	2,0-2,8	30-39	1,5
		16-23	2,9-3,7	40-49	1,1
		10-15	3,8-5,3	50-74	0,8
		5-9	5,4-7,2	75-100	0,6

Wanneer gentamicine geïndiceerd is bij patiënten die in verband met onvoldoende nierfunctie tweemaal per week een 14-urige hemodialyse ondergaan, is de aanbevolen dosering 2 mg/kg, toe te dienen aan het einde van elke dialyseperiode.

Dit doseringsschema is niet bedoeld als een strakke aanbeveling. Het wordt verstrekt als richtlijn voor de dosering wanneer bepaling van de gentamicinespiegel in het serum onmogelijk is. Het dient te worden gebruikt in combinatie met nauwkeurige klinische en laboratorium-observaties van de patiënt en dient te worden gewijzigd indien de behandelende arts dit noodzakelijk acht.

Wijze van toediening

Intramusculaire toediening

Gentamicine wordt gewoonlijk intramusculair toegediend. Intraveneuze toediening wordt in het algemeen gereserveerd voor speciale indicaties (zie *Intraveneuze toediening*). Het middel dient niet te worden gemengd met andere geneesmiddelen, maar moet afzonderlijk worden toegediend volgens de aanbevolen wijze van toediening en het doseringsschema.

Intraveneuze toediening

Toediening van gentamicine per intraveneus infuus wordt aanbevolen in de omstandigheden waarin de intramusculaire weg niet mogelijk is, bijvoorbeeld bij patiënten in shock, met hemorragische aandoeningen, ernstige verbrandingen of gereduceerde spiermassa.

De aanbevolen dosering voor intramusculaire toediening kan tevens als richtlijn worden gebruikt voor de dosering bij intraveneuze toediening, met dien verstande dat de serumhalfwaardetijd van gentamicine infuus korter is dan na intramusculaire toediening.

Voor de intraveneuze toediening kan een enkele dosis gentamicine injectievloeistof worden opgelost in 100 tot 200 ml steriele isotonische zoutoplossing of in een steriele 5 % dextrose-oplossing in water. De gentamicine-concentratie in de oplossing dient niet hoger te zijn dan 1 mg/ml (0,1 %). De oplossing dient per infuus te worden gegeven gedurende een periode van één tot twee uur.

Duur van de behandeling

De gebruikelijke behandelingsduur is 7 tot 10 dagen. Bij moeilijke en gecompliceerde infecties kan een langere behandelingsduur noodzakelijk zijn. In zulke gevallen verdient het aanbeveling de renale, auditieve en vestibulaire functies regelmatig te controleren.

Controleadvies

Aanbevolen wordt dat de serumconcentraties van gentamicine worden gecontroleerd, met name bij ouderen, pasgeborenen en patiënten met een verminderde nierfunctie. De bloedmonsters moeten

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 12.1	MEB approved
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Gentamicine CF 10 mg/ml, injectievloeistof Gentamicine CF 40 mg/ml, injectievloeistof	<i>RVG 57571</i> <i>RVG 57572</i>	
Gentamicin sulphate Ph. Eur.		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 4 van 11

worden genomen aan het eind van het doseringsinterval (C_{trough}). De waarde van C_{trough} mag niet hoger zijn dan 2 µg/ml bij tweemaal-daagse toediening en 1 µg/ml bij eenmaal-daagse toediening.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Overgevoeligheid voor natriummetabisulfit: in het bijzonder astmapatiënten kunnen hierop reageren met bronchospasmen en anafylactische shock.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ter voorkoming van bijwerkingen wordt continue controle (voor, tijdens, na toediening) aanbevolen van de nierfunctie (serumcreatinine, creatinineklaring), vestibulaire en cochleaire functie, evenals van de lever- en laboratoriumparameters.

Patiënten met een gestoorde nierfunctie die worden behandeld met gentamicine kunnen worden blootgesteld aan een verhoogd risico van ototoxiciteit ten gevolge van de langzame uitscheiding van het middel en de daardoor verhoogde serumconcentraties. Bij dergelijke patiënten dient de dosering te worden verlaagd (zie rubriek 4.2) en de renale, auditieve en vestibulaire functies dienen te worden gecontroleerd. De gentamicineconcentratie in het serum dient te worden gecontroleerd wanneer dit maar mogelijk is; de waarde van C_{trough} mag niet hoger zijn dan 2 µg/ml bij tweemaal-daagse toediening en 1 µg/ml bij eenmaal-daagse toediening.

Patiënten met mitochondriale DNA-mutaties, in het bijzonder de nucleotide 1555 A>G-substitutie in het 12S rRNA-gen, lopen mogelijk een groter risico op ototoxiciteit, zelfs als de aminoglycoside-serumspiegels van de patiënt binnen het aanbevolen bereik vallen. In geval van een familiale voorgeschiedenis van aminoglycoside-geïnduceerde doofheid of bekende mitochondriale DNA-mutaties in het 12S rRNA-gen moeten mogelijk andere behandelingen als alternatief voor aminoglycosiden worden overwogen.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van aminoglycosiden bij patiënten met neuromusculaire aandoeningen, zoals myasthenia gravis of parkinsonisme, aangezien deze geneesmiddelen de spierzwakte theoretisch kunnen verergeren omwille van hun potentiële curare-achtige effecten op de neuromusculaire junctie.

Evenals bij andere antibiotica kan een behandeling met gentamicine een te sterke groei van ongevoelige organismen tot gevolg hebben. In deze gevallen is een geschikte antimicrobiële therapie geïndiceerd.

Diarree en pseudomembraneuze colitis 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 er tijdens de behandeling ernstige en/of bloederige diarree ontstaat en start met een adequate therapie. Dien geen geneesmiddelen toe die de peristaltiek remmen (zie rubriek 4.8).

In geval van overdosering of toxische reacties zal peritoneale dialyse of hemodialyse de verwijdering van gentamicine uit het bloed bevorderen. Deze procedures zijn van bijzonder belang voor patiënten met een gestoorde nierfunctie.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 12.1	MEB approved
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Gentamicine CF 10 mg/ml, injectievloeistof Gentamicine CF 40 mg/ml, injectievloeistof	RVG 57571 RVG 57572	
Gentamicin sulphate Ph. Eur.		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 5 van 11

In vitro-gekweekte, gentamicineresistente stammen bleken ook resistent te zijn ten opzichte van andere aminoglycoside antibiotica (neomycine, kanamycine, streptomycine, paromomycine). Omgekeerd behoeven resistent gekweekte stammen ten opzichte van andere aminoglycoside antibiotica niet altijd gentamicineresistent te zijn. Kruisresistentie en -overgevoeligheid met aminoglycosiden kunnen optreden.

Om de kans op met name oto- en nefrotoxische bijwerkingen te verminderen, dient de aangegeven dosering niet te worden overschreden. Daarnaast wordt voldoende vochtopname aanbevolen.

Bij patiënten met uitgebreide brandwonden is sprake van een veranderde kinetiek van aminoglycosiden. Aanpassing van de dosis aan de hand van serumconcentraties is dan nodig.

Bij nierinsufficiëntie kan de gentamicinespiegel te laag zijn om effectief te zijn bij urineweginfecties.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

Dit geneesmiddel bevat natriummetabisulfaat. Deze stof kan in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en ademhalingsproblemen (bronchospasme) veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van gentamicine en krachtige diuretica zoals ethacrynezuur en furosemide dient te worden vermeden, daar deze twee diuretica zelf ototoxiciteit zouden kunnen veroorzaken. Zoals bij andere aminoglycoside antibiotica zouden intraveneus toegediende diuretica een stijging van de gentamicine serumspiegel kunnen veroorzaken en neurotoxiciteit mogelijk kunnen maken.

Gelijktijdige toediening van neurotoxische en/of nefrotoxische geneesmiddelen zoals streptomycine, kanamycine, cefalosporine, viomycine, polymyxine B en polymyxine E dient te worden vermeden.

Aminoglycosiden kunnen de werking van spierrelaxantia zoals succinylcholine en tubocurarine potentiëren. Calcium en neostigmine kunnen dit tegengaan.

Gentamicine moet niet gelijktijdig met bacteriostatische middelen worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van het gebruik van gentamicine tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld. Over de effecten bij dierproeven bestaan onvoldoende gegevens om een mogelijke schadelijkheid te beoordelen.

Borstvoeding

Gentamicine wordt in geringe mate uitgescheiden in de moedermelk. In verband met een verhoogde darmdoorlaatbaarheid in prematuren en pasgeborenen, kan accumulatie en als gevolg hiervan ototoxiciteit niet worden uitgesloten. Het mogelijke risico voor het kind dient te worden afgewogen tegen het voordeel van borstvoeding.

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 12.1	MEB approved
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Gentamicine CF 10 mg/ml, injectievloeistof Gentamicine CF 40 mg/ml, injectievloeistof	RVG 57571 RVG 57572	
Gentamicin sulphate Ph. Eur.		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 6 van 11

In geval van toediening aan ambulante patiënten is, gezien de mogelijke bijwerkingen zoals duizeligheid en vertigo, voorzichtigheid geboden bij het besturen van voertuigen en het gebruik van machines.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn geclassificeerd volgens orgaansysteem klasse en naar aflopende frequentie gerangschikt.

Zeer vaak	≥1/10
Vaak	≥1/100, <1/10
Soms	≥1/1.000, <1/100
Zelden	≥1/10.000, <1/1.000
Zeer zelden	<1/10.000
Niet bekend	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Tabel van bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen

Niet bekend: superinfectie (veroorzaakt door gentamicine-resistente bacteriën), pseudomembraneuze colitis.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Niet bekend: verhoogd of verlaagd aantal reticulocyten, voorbijgaande granulocytopenie.

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: anafylactische reactie (inclusief anafylactische shock) en overgevoeligheidsreacties zoals rash, urticaria en, bij astmapatiënten, bronchospasmen.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: hypokaliëmie, pseudo-Bartter-syndroom.

Zenuwstelselaandoeningen

Niet bekend: neurotoxiciteit, hoofdpijn.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Niet bekend: irreversibel gehoorverlies, doofheid, ototoxiciteit.

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend: verhoogd serumbilirubine, verhoogd serumtransaminase (SGOT, SGPT).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend: Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer zelden: acuut nierfalen, Fanconi-achtig syndroom bij patiënten die worden behandeld met een langdurige kuur met een hoge dosis.

Niet bekend: nefrotoxiciteit.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 12.1	MEB approved
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Gentamicine CF 10 mg/ml, injectievloeistof Gentamicine CF 40 mg/ml, injectievloeistof	RVG 57571 RVG 57572	
Gentamicin sulphate Ph. Eur.		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 7 van 11

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bronchospasmen

Gentamicine injectievloeistof bevat natriummetabisulfiet dat bij astmapatiënten overgevoeligheidsreacties, zoals bronchospasmen, kan veroorzaken.

Neurotoxiciteit

Hoewel weinig voorkomend bij normale dosering kan beschadiging van de vestibulaire tak van de achtste hersenzenuw voorkomen, voornamelijk bij patiënten met nierbeschadigingen in de anamnese of bij hen die gedurende langere perioden en met hogere doseringen gentamicine dan aanbevolen werden behandeld. De symptomen zijn o.a. duizeligheid en vertigo. Gevoelloosheid, paresthesieën, spierkrampen en convulsies werden eveneens gerapporteerd.

Ototoxiciteit

Factoren die het risico van ototoxiciteit bij het gebruik van gentamicine kunnen vergroten zijn: beschadiging van de achtste hersenzenuw in de anamnese, voorafgaande of gelijktijdige behandeling met potentieel ototoxische middelen en gevorderde leeftijd. Een symptoom is o.a. tinnitus.

Nefrotoxiciteit

Bijwerkingen op de nierfunctie welke blijken uit een stijging van de BUN-waarde, de NPN-waarde en het serumcreatininegehalte, alsmede oligurie zijn waargenomen. Deze verschijnselen komen meer voor bij patiënten met nierfunctiestoornissen in de anamnese die met hogere doseringen dan aanbevolen werden behandeld.

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

In geval van overdosering kan ototoxiciteit optreden met als voornaamste symptomen: duizeligheid, vertigo, tinnitus en in sommige gevallen gehoorverlies, evenals convulsies en nefrotoxiciteit met een stijging van ureum- en creatininegehalte in plasma (of serum) en oligurie.

In geval van ernstige overdosering kunnen de serumconcentraties verlaagd worden met behulp van hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Aminoglycosiden, ATC-code: J01GB03.

Microbiologie

Gentamicine is een bactericide antibioticum uit de groep van aminoglycosiden dat de normale proteïnesynthese in daarvoor gevoelige bacteriën remt door binding aan de 30S subunit van het

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 12.1	MEB approved
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Gentamicine CF 10 mg/ml, injectievloeistof Gentamicine CF 40 mg/ml, injectievloeistof	RVG 57571 RVG 57572	
Gentamicin sulphate Ph. Eur.		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 8 van 11

bacteriële ribosoom. Het is werkzaam tegen een groot aantal pathogene gramnegatieve en grampositieve bacteriën:

Gevoelig (MIC < 1 µg/ml):

Citrobacter; Species van Staphylococcus

Matig gevoelig (MIC 1-4 µg/ml):

Pseudomonas aeruginosa; species van Proteus, zowel indol-positief (P. vulgaris) als indol-negatief (P. mirabilis); Escherichia coli; Enterobacter; Serratia en Streptococcus; Salmonella spp.; Shigella; Klebsiella.

Er is slechts minimale werkzaamheid geconstateerd tegen *Streptococcus faecalis* en *Diplococcus pneumoniae*. Een beperkt aantal gegevens wijst op gevoeligheid van sommige soorten van *Mycoplasma*. De meeste anaeroben (species van *Clostridium*, *Bacteroiden*), alsmede *Diphtheroiden*, zijn resistent. Mycobacteriën zijn eveneens resistent.

De bactericide concentratie van gentamicine is gewoonlijk één tot viermaal de minimale remmingsconcentratie. Er is geconstateerd dat gentamicine *in vitro* bij een pH van 7,5 meer dan achtmaal zo actief is dan bij een pH van 5,5 tegen verscheidene vaak in de urinewegen voorkomende pathogene bacteriën.

Bacteriële resistentie ten opzichte van gentamicine ontwikkelt zich langzaam en trapsgewijs; tot op heden werd geen resistentieontwikkeling in één fase waargenomen. Er kan kruisresistentie optreden met andere aminoglycosiden.

Combinatie van gentamicine met penicilline- en cefalosporineantibiotica kan een synergistisch effect hebben op bepaalde stammen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Biologische beschikbaarheid en absorptie

Gentamicine oraal toegediend wordt normaliter slecht geabsorbeerd en na orale toediening werden slechts minimale hoeveelheden in het bloed gevonden.

Wanneer gentamicine(sulfaat) intramusculair wordt toegediend bereikt de serumconcentratie haar maximum tussen 30 en 90 minuten na de injectie; de werkzame concentratie houdt 6 tot 8 uur aan.

Bij volwassen patiënten met een normale nierfunctie bedragen de maximum serumconcentraties van gentamicine, uitgedrukt in µg/ml, gewoonlijk viermaal de enkelvoudige dosis uitgedrukt in mg/kg; men mag bijvoorbeeld verwachten dat één enkele injectie met gentamicine van 1 mg/kg zal resulteren in een maximum serumconcentratie van ongeveer 4 µg/ml.

Bij zuigelingen met een normale nierfunctie ligt de maximale serumconcentratie na toediening van 2,5 mg/kg tussen de 3 en 5 µg/ml.

Wordt gentamicine iedere 8 uur toegediend dan accumuleert het niet in het serum, behalve bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, bij wie de serumconcentratie gewoonlijk hoger ligt en over langere perioden meetbaar blijft. Wanneer gentamicine per intraveneus infuus wordt toegediend kan de serumconcentratie gelijk zijn aan die welke wordt verkregen bij intramusculaire toediening, met dien verstande dat de serumhalfwaardetijd van gentamicine na intraveneus infuus korter is dan na

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 12.1	MEB approved
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Gentamicine CF 10 mg/ml, injectievloeistof Gentamicine CF 40 mg/ml, injectievloeistof	RVG 57571 RVG 57572	
Gentamicin sulphate Ph. Eur.		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 9 van 11

intramusculaire toediening.

Distributie

Na parenterale toediening kan gentamicine worden teruggevonden in lichaamweefsels en lichaamsvloeistoffen. In het algemeen waren de concentraties in de gal laag, hetgeen duidt op een minimale uitscheiding via de gal. Na intramusculaire toediening werden lage concentraties gentamicine gevonden in de cerebrospinale liquor, in het sputum en in pleuraal en peritoneaal vocht. Gentamicine passeert zowel de peritoneale als de placentaire membranen.

Ongeveer 25 tot 30% van de toegediende dosis gentamicine wordt gebonden aan serumproteïne en komt vrij bij uitscheiding van het medicament.

Het distributievolume van gentamicine is ongeveer gelijk aan het volume van extracellulaire vloeistof. Bij pasgeborenen is vocht 70 tot 75% van het lichaamsgewicht, versus 50 tot 55% bij volwassenen. Het extracellulaire vloeistofcompartiment is groter (40% van het lichaamsgewicht versus 25% van het lichaamsgewicht bij volwassenen). Daardoor is het distributievolume van gentamicine per kg lichaamsgewicht veranderd en neemt het af met de leeftijd van 0,5 tot 0,7 l/kg bij een premature neonaat tot 0,25 l/kg bij een adolescent. Het grotere distributievolume per kg lichaamsgewicht betekent dat voor een juiste piekconcentratie in het bloed een hogere dosis per kg lichaamsgewicht moet worden toegediend.

Biotransformatie

Gentamicine wordt gedeeltelijk metabool geïnactiveerd door conjugatie.

Eliminatie

Gentamicine wordt niet gemetaboliseerd in het lichaam, maar wordt voornamelijk via de nieren onveranderd uitgescheiden in microbiologisch actieve vorm. Bij patiënten met een normale nierfunctie is de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 2 tot 3 uur. Bij neonaten is de eliminatiesnelheid verlaagd door een immature nierfunctie. De eliminatiehalfwaardetijd is gemiddeld ongeveer 8 uur bij neonaten met een zwangerschapsduur van 26 tot 34 weken versus ongeveer 6,7 uur bij neonaten met een zwangerschapsduur van 35 tot 37 weken.

Dienovereenkomstig nemen de klaringswaarden toe van ongeveer 0,05 l/uur bij neonaten met een zwangerschapsduur van 27 weken tot 0,2 l/uur bij neonaten met een zwangerschapsduur van 40 weken.

Na initiële toediening aan patiënten met een normale nierfunctie is 30% tot 100% van de gentamicine binnen 24 uur in de urine terug te vinden.

Er kunnen hoge concentraties in de urine worden bereikt (meer dan 100 µg/ml); bij zuigelingen zijn deze concentraties duidelijk lager (30 - 40 µg/ml).

Na een behandeling van meerdere dagen benadert de met de urine uitgescheiden hoeveelheid gentamicine de toegediende dagdosis. De klaring van gentamicine via de nieren komt overeen met die van endogeen creatinine.

Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie is de klaring van gentamicine vertraagd; naarmate de afwijking ernstiger is, is de klaring langzamer. Daarom dient de dosering te worden aangepast aan de ernst van de nierafwijking.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 12.1	MEB approved
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Gentamicine CF 10 mg/ml, injectievloeistof Gentamicine CF 40 mg/ml, injectievloeistof	<i>RVG 57571</i> <i>RVG 57572</i>	
Gentamicin sulphate Ph. Eur.		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 10 van 11

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

dinatriumedetaat
natriumhydroxide
natriummetabisulfaat (E223)
water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met bètalactam-antibiotica, aangezien wederzijdse inactivering kan optreden. Dergelijke inactivering is niet gevonden bij patiënten met een normale nierfunctie waarbij het geneesmiddel langs verschillende wegen werd toegediend.

6.3 Houdbaarheid

Gentamicine CF 10 mg/ml, injectievloeistof:
4 jaar

Gentamicine CF 40 mg/ml, injectievloeistof:
3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25° C.
Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen ampullen van:
1 ml
2 ml
5 ml
10 ml

Kartonnen doosjes van:
5 ampullen
10 ampullen
25 ampullen
50 ampullen
100 ampullen

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 12.1	MEB approved
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Gentamicine CF 10 mg/ml, injectievloeistof Gentamicine CF 40 mg/ml, injectievloeistof	<i>RVG 57571</i> <i>RVG 57572</i>	
Gentamicin sulphate Ph. Eur.		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 11 van 11

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtsstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

RVG 57571, Gentamicine CF 10 mg/ml, injectievloeistof
RVG 57572, Gentamicine CF 40 mg/ml, injectievloeistof

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 augustus 1991
Datum van laatste verlenging: 27 augustus 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 10 december 2021.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 12.1	MEB approved
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------