

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml infuusioneste, liuos

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml infuusioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### 1 mg/ml infuusioneste, liuos:

1 ml infuusionestettä, liuosta, sisältää gentamisiinisulfaattia vastaten 1 mg gentamisiinia.

Yksi 80 ml:n pullo sisältää 80 mg gentamisiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 283 mg (12 mmol) natriumia (kloridina) 80 ml:n pullossa.

### 3 mg/ml infuusioneste, liuos:

1 ml infuusionestettä, liuosta, sisältää gentamisiinisulfaattia vastaten 3 mg gentamisiinia.

Yksi 80 ml:n pullo sisältää 240 mg gentamisiinia.

Yksi 120 ml:n pullo sisältää 360 mg gentamisiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 283 mg (12 mmol) natriumia (kloridina) 80 ml:n pullossa.

425 mg (18 mmol) natriumia (kloridina) 120 ml:n pullossa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön, vesipohjainen liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Vaikeiden gentamisiinille herkkien bakteeri-infektioiden hoitoon, kun vähemmän toksiset mikrobilääkkeet eivät tehoa.

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml -infuusionestettä ja Gentamicin B. Braun 3 mg/ml -infuusionestettä on käytettävä yhdessä muiden tarvittavien antibioottien kanssa (lähinnä yhdessä beetalaktaamirakenteisten antibioottien tai muiden anaerobisiin bakteereihin tehoavien antibioottien kanssa) kaikissa muissa käyttötarkoituksissa paitsi komplisoituneissa virtsatietulehduksissa.

Tällaisessa tilanteessa Gentamicin B. Braun 1 mg/ml -infuusionestettä ja Gentamicin B. Braun 3 mg/ml -infuusionestettä voidaan käyttää seuraavien sairauksien hoitoon:

- komplisoituneet ja toistuvat virtsatieinfektiot
- sairaalaperäiset alempien hengitysteiden infektiot, kuten vaikea pneumonia
- vatsansisäiset infektiot, kuten peritoniitti
- iho- ja pehmytkudosinfektiot sekä vaikeat palovammat
- sepsis, bakteremia mukaan lukien
- bakteeriperäisen endokardiitin hoito

- kirurgisten infektioiden hoito.

Viralliset ohjeet bakteerilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on huomioitava.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

#### **Annostus, kun potilaan munuaisten toiminta on normaali**

##### *Aikuiset ja nuoret*

##### Bakteeri-infektioiden hoito

Suosittelava vuorokausiannos aikuisille ja nuorille, joiden munuaistoiminta on normaali, on 3–6 mg/kg yhtenä (mieluiten) tai enintään kahtena kerta-annoksena.

Enimmäisvuorokausiannos 6 mg/kg saattaa olla tarpeen vakavien infektioiden hoitoon ja silloin, kun taudinaiheuttajan herkkyys on suhteellisen heikko.

Gentamisiinin antibioottinen jälkivaikutus on pitkäkestoinen (ks. kohta 5.1). Äskettäin tehdyt tutkimukset *in vitro* ja *in vivo* osoittavat, että aminoglykosidien saanti munuaisten kuorikerrokseen on vähäistä. Siksi munuasiin varastoituu seerumin suurempien gentamisiin huippupitoisuuksien yhteydessä (kerta-annos vuorokaudessa) vähemmän aminoglykosidia kuin tavanomaisen toistuvan annostelun yhteydessä. Yhdistelmähoidon (esim. normaaleina annoksina annetun beetalaktaamiantibiootin) yhteydessä on mahdollista antaa kokonaisvuorokausiannos myös kerta-annoksena kerran vuorokaudessa.

Annosmuutosten tarpeen vuoksi gentamisiinin antoa kerran vuorokaudessa ei suositella, jos potilaan immunitetti on heikentynyt (esim. neutropenia), potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, askites, bakteeriperäinen endokardiitti tai laajoja palovammoja (yli 20 % ihosta) eikä raskauden aikana.

Hoidon kesto on rajoitettava 7–10 vuorokauteen. Pitkäkestoisempi hoito saattaa olla tarpeen vaikeiden ja komplisoituneiden infektioiden yhteydessä.

##### *Pediatriset potilaat*

Vastasyntyneillä vuorokausiannos on 4–7 mg/kg. Vastasyntyneille tarvittava vuorokausiannos annetaan yhtenä kerta-annoksena lääkkeen pitemmän puoliintumisajan vuoksi.

Vuorokausiannos imeväisillä ensimmäisen elinkuukauden jälkeen on 4,5–7,5 mg/kg yhtenä (mieluiten) tai enintään kahtena kerta-annoksena.

Suosittelava vuorokausiannos vanhemmille lapsille, joiden munuaistoiminta on normaali, on 3–6 mg/kg yhtenä (mieluiten) tai enintään kahtena kerta-annoksena.

Yksi 80 ml:n pullo Gentamicin 1 mg/ml infuusionestettä, liuosta sisältää 80 mg gentamisiinia ja yksi pullo Gentamicin 3 mg/ml infuusionestettä, liuosta sisältää 240 mg gentamisiinia. Yliannostuksen välttämiseksi, erityisesti lapsilla, Gentamicin 1 mg/ml infuusionestettä ei pidä antaa lapsille, jotka tarvitsevat vähemmän kuin 80 mg gentamisiinia tai Gentamicin 3 mg/ml infuusionestettä ei pidä antaa lapsille, jotka tarvitsevat vähemmän kuin 240 mg gentamisiinia annosta kohti.

## Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat

Heikentyneen munuaistoiminnan yhteydessä suositeltua vuorokausiannosta on pienennettävä ja annos sovittava munuaisten toiminnan mukaisesti.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tilaa on seurattava, jotta hoitopitoisuuksia plasmassa voidaan muuttaa joko pienentämällä annosta tai pidentämällä antoväliä (ks. kohta 4.4).

Annoksen pienentäminen ja antovälin pidentäminen ovat yhtä sopivia keinoja. Tästä huolimatta on muistettava, että jäljempänä kuvatulla tavalla määritetyt annokset ovat vain likimääräisiä ja että sama annos voi johtaa eri potilaiden elimistössä erilaisiin pitoisuuksiin. Tämän vuoksi potilaan seerumin gentamisiinipitoisuus on määritettävä, jotta annosta voidaan muuttaa sen mukaisesti.

### 1) Antovälin pidentäminen normaalien annosten yhteydessä:

Koska gentamisiin puhdistuma on suoraan suhteessa kreatiniinipuhdistumaan, voidaan käyttää seuraavaa likimääräistä laskukaavaa:

Normaali antoväli x (normaali kreatiniinipuhdistuma/potilaan kreatiniinipuhdistuma) = seuraava antoväli.  
Normaalin kreatiniinipuhdistuman (100 ml/min) ja potilaan kreatiniinipuhdistuman 30 ml/min perusteella vakioannoksen antoväli olisi tässä tapauksessa 26 tuntia (8 x 100/30 [h]).

### Normaali annos (80 mg) pidennetyn antovälin yhteydessä:

Veren urea (mmol/l)	Kreatiniini-puhdistuma (ml/min)	Annos ja antoväli
< 6,7	> 72	80 mg* joka 8. tunti
6,7 – 16,7	30–72	80 mg* joka 12. tunti
16,7 – 33,3	12–30	80 mg* joka 24. tunti
> 33,3	6–12	80 mg* joka 48. tunti

\*Jos potilas painaa alle 60 kg, on annos pienennettävä 60 mg:aan.

### 2) Annoksen pienentäminen normaalin antovälin yhteydessä:

Tavanomaisen aloitusannoksen jälkeen normaalin suositusannoksen jakamista seerumin kreatiniinilla voidaan pitää karkeana ohjeena 8 tunnin välein annettavan pienemmän annoksen määrittämiseen. 30 mg voidaan siten antaa 8 tunnin välein 60 kg:n painoiselle potilaalle, jonka seerumin kreatiniiniarvo on 2,0 mg/100 ml aloitusannoksen 60 mg jälkeen (1 mg/kg; 60:2).

Tavanomaisen aloitusannoksen jälkeen seuraavat 8 tunnin välein annettavat annokset voidaan laskea vaihtoehtoisesti seuraavan laskukaavan avulla:

Normaali annos × potilaan kreatiniinipuhdistuma/normaali kreatiniinipuhdistuma (100 ml/min) = seuraava annos.

### *Pienennetty annos normaalin antovälin yhteydessä (8 tunnin välein)*

Seerumin kreatiniiniarvo (mg/100 ml)	Likimääräinen kreatiniinipuhdistuma	Prosenttiosuus normaaliannoksesta
≤ 1,0	> 100	100
1,1–1,3	70–100	80
1,4–1,6	55–70	65
1,7–1,9	45–55	55

2,0–2,2	40–45	50
2,3–2,5	35–40	40
2,6–3,0	30–35	35
3,1–3,5	25–30	30
3,6–4,0	20–25	25
4,1–5,1	15–20	20
5,2–6,6	10–15	15
6,7–8,0	< 10	10

Muuttujana on suositeltavaa käyttää kreatiniinipuhdistumaa, etenkin iäkkäillä sekä potilailla, joiden seerumin kreatiniinipitoisuudet vaihtelevat, mitä on havaittu vaikeiden infektioiden (esim. sepsis) yhteydessä.

On korostettava, että munuaisten toiminta saattaa muuttua gentamisiinihoidon aikana.

#### Hemodialyysihoitoa saavien potilaiden annostus

Gentamisiini poistuu elimistöstä dialyysin avulla. Jos hemodialyysi kestää 4–5 tuntia, pitoisuuden voidaan odottaa pienenevän 50–60 %, ja jos hemodialyysi kestää 8–12 tuntia, pitoisuuden voidaan odottaa pienenevän 70–80 %. Annostus on sovitettava yksilöllisesti jokaisen dialyysin jälkeen seerumin senhetkisen gentamisiinipitoisuuden mukaan.

Tavanomainen suositeltu annos dialyysin jälkeen on 1–1,7 mg painokiloa kohden (mg/kg).

Iäkkäät potilaat saattavat tarvita munuaisten toiminnan heikkenemisen vuoksi pienemmän ylläpitoannoksen kuin nuoremmat aikuiset.

Ylipainoisten potilaiden aloitusannos perustuu ihannepainoon, mihin lisätään 40 %.

Jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt, annostusta ei tarvitse muuttaa.

#### Seuranta koskeva ohje:

Seerumin gentamisiinipitoisuuksien seuranta on suositeltavaa, etenkin iäkkäillä ja vastasyntyneillä sekä potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt. Verinäytteet otetaan ennen seuraavan antovälin alkua (matalin pitoisuustaso). Matalimpien pitoisuuksien ei pitäisi ylittää tasoa 2 mikrog/ml, kun gentamisiini annostellaan kahdesti vuorokaudessa tai 1 mikrog/ml, kun gentamisiini annostellaan kerran vuorokaudessa.

#### Antotapa

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml -infuusioneste ja Gentamicin B. Braun 3 mg/ml -infuusioneste annetaan 30–60 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon. Gentamicin B. Braun 1 mg/ml -infuusionestettä ja Gentamicin B. Braun 3 mg/ml -infuusionestettä ei saa antaa lihaksensisäisesti eikä hitaana injektiona laskimoon.

Vain laskimoon.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille aminoglykosideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Myasthenia gravis.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Jos potilaalla on pitkälle edennyt munuaisten vajaatoiminta tai hänellä on jo ennestään sisäkorvaperäinen kuurous, gentamisiinia saa käyttää vain, jos lääkäri katsoo sen välttämättömäksi. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien antoväliä on pidennettävä tai annosta on pienennettävä (ks. kohta 4.2).

### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa, kuten glomerulussuodatuksen estymistä, havaitaan noin 10 %:lla gentamisiinillä hoidetuista potilaista. Tämä vaikutus on tavallisesti palautuva. Tärkeimpiä riskitekijöitä ovat suuri kokonaisannos, hoidon pitkä kesto, kohonneet pitoisuudet seerumissa (korkea matalin pitoisuus). Muita mahdollisia riskitekijöitä ovat ikä, hypovolemia ja sokki. Munuaisvaurion kliinisiä oireita ovat: proteinuria, sylindruria, hematuria, oliguria, seerumin kohonneet kreatiniini- ja ureapitoisuudet. Yksittäisissä tapauksissa voi ilmetä akuutti munuaisten vajaatoiminta. (ks. myös kohta 4.8)

### Neuromuskulaariset häiriöt

Koska gentamisiinilla on hermo-lihassalpausta aiheuttavia vaikutuksia, hoidossa on oltava varovainen, jos potilaalla on ennestään neuromuskulaarinen sairaus (esim. Parkinsonin tauti). Huolellinen seuranta on välttämätöntä. (ks. myös kohta 4.8)

Anestesian aikana kurare-tyyppisiä lihasrelaksantteja saaneilla potilailla on raportoitu esiintyneen neuromuskulaarista salpausta ja hengityksen lamautumista, kun heille on annettu aminoglykosideja. Näitä potilaita on myös seurattava erityisen huolellisesti. (ks. myös kohta 4.8).

### Kuulo-tasapainohermoon kohdistuvat vaikutukset

Kuulo-tasapainohermon (kahdeksannen aivohermon) vaurio, jonka seurauksena sekä tasapaino että kuulo voivat heikentyä, on mahdollinen. Tasapainoelimen vaurio on tavallisin ototoksisen reaktion aiheuttama seuraus. Kuulon heikentyminen ilmenee aluksi korkeiden äänten kuulemisen heikentymisenä, mikä on tavallisesti palautumatonta. Tärkeitä riskitekijöitä ovat olemassa oleva heikentynyt munuaistoiminta, munuaisten vajaatoiminta tai kahdeksannen aivohermon vaurio. Lisäksi riski suurenee suhteessa vuorokausi- ja kokonaisannokseen tai suhteessa muihin samanaikaisesti annettaviin mahdollisesti ototoksisiin valmisteisiin. Ototoksisuuden oireita ovat: heitehuimaus, korvien soiminen (tinnitus), kiertoahuimaus ja harvemmin kuulon menetys.

Gentamisiinin käytöllä voi olla tasapainoelimeen kohdistuvia vaikutuksia, jos alhaisin pitoisuustaso, 2 mikrog/ml, ylittyy. Vaikutus on tavallisesti palautuva, jos se havaitaan välittömästi ja annosta muutetaan (ks. myös kohta 4.8).

### Antibioottien käyttöön liittyvä ripuli ja pseudomembranoottinen koliitti

Antibioottien käyttöön liittyvää ripulia ja pseudomembranoottista koliittia on raportoitu gentamisiinin käytön yhteydessä. Nämä on otettava huomioon aina, jos potilaalle ilmaantuu ripuli hoidon aikana tai pian sen jälkeen. Gentamisiinihoito on lopetettava, jos vaikeaa ja/tai veristä ripulia ilmaantuu hoidon aikana, ja asianmukainen hoito on aloitettava. Suolten peristaltiikkaa estäviä lääkkeitä ei saa antaa (ks. kohta 4.8).

### Raskaus ja imetys

Gentamisiinia saa käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain huolellisen hyöty-riskiarvion jälkeen (ks. kohta 4.6).

Gentamisiinin kerran päivässä annostus iäkkäille potilaille:

Gentamisiinin antamisesta kerran päivässä iäkkäille potilaille on vain vähän kokemusta. Kerran päivässä annostelu ei ehkä ole sopiva ja siksi tällaisia potilaita tulee seurata tarkasti.

### Seuranta

Haittavaikutusten välttämiseksi suositellaan jatkuvaa munuaisten (seerumin kreatiniini, kreatiinipuhdistuma), tasapainoelimen ja sisäkorvan ja maksan toiminnan sekä laboratorioparametrien seurantaa ennen hoitoa, sen aikana ja sen jälkeen.

### Apuaineet

1 mg/ml infuusioneste, liuos:

Tämä lääke sisältää natriumia 283 mg per infuusiopullo. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

3 mg/ml infuusioneste, liuos:

Tämä lääke sisältää natriumia 283 mg per 80 ml:n infuusiopullo ja 425 mg per 120 ml:n infuusiopullo. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

*Ristiallergia/-resistenssi*

Ristiresistenssiä ja yliherkkyyttä aminoglykosideille saattaa esiintyä.

*Nefrotoksisuus ja ototoksisuus*

Nefrotoksisuuden ja ototoksisuuden riskin vähentämiseksi on huomioitava seuraavat ohjeet:

- Jos potilaalla on näiden riskiä suurentavia tekijöitä, kuulon, sisäkorvan ja munuaisten toiminnan säännöllinen arviointi on tarpeen. Maksan toiminnan tai kuulon heikentymisen, bakteremian ja kuumeen on raportoitu suurentavan ototoksisuuden vaaraa. Nestevajeen tai hypotension ja maksasairauden on raportoitu olleen nefrotoksisuuden vaaraa suurentavia tekijöitä.
- Munuaisten toimintaa on seurattava ennen hoitoa, hoidon aikana ja sen jälkeen.
- Annostus on määritettävä tarkoin kreatiinipuhdistuman (tai seerumin kreatiinipitoisuuden) mukaisesti. Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, annostusta on muutettava munuaisten toiminnan mukaisesti (ks. kohta 4.2).
- Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, myös paikallisen annon (inhalaationa, hengitysteihin, instillaationa) jälkeen imeytyneen gentamisiinin määrä on huomioitava systeemisen hoidon annoksen määrittämisessä.
- Seerumin gentamisiinipitoisuutta on seurattava hoidon aikana, jotta voidaan välttää huippupitoisuuden 10–12 µg/ml ylittävät pitoisuudet (kuulohermon ja sisäkorvan toksinen raja-arvo) tavanomaisilla toistetuilla vuorokausiannoksilla tai yli 2 µg/ml alimmat pitoisuudet (ks. kohta 4.2).
- Jos potilaalla on ennestään sisäkorvan vaurio (kuulon tai tasapainon heikkeneminen) tai jos hoito on pitkäkestoista, tasapainon ja kuulon lisäseuranta on tarpeen.
- Pitkäkestoista hoitoa on vältettävä. Jos mahdollista, hoidon kesto on rajoitettava 7–10 vuorokauteen (ks. kohta 4.2).
- Vältä aminoglykosidihoitoa heti edellisen aminoglykosidihoidon jälkeen. Jos mahdollista, hoitojen välillä tulisi olla 7–14 vuorokautta.
- Jos mahdollista, muiden mahdollisesti ototoksisten ja nefrotoksisten aineiden samanaikaista antoa on vältettävä. Jos tätä ei voi välttää, munuaisten toiminnan erityisen tarkka seuranta on aiheellista (ks. kohta 4.5).
- Riittävä nesteytys ja virtsaneritys on varmistettava.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

*Lihasselaksantit ja eetteri*

Eetteri ja lihasrelaksantit tehostavat aminoglykosidien hermo-lihassalpausta aiheuttavaa vaikutusta. Jos gentamisiinia annetaan leikkauksen aikana tai heti sen jälkeen, hermo-lihassalpaus saattaa voimistua ja pitkittyä, jos potilaalle annetaan ei-depolarisoivia lihasrelaksantteja. Nämä yhteisvaikutukset saattavat aiheuttaa hermo-lihassalpauksen ja hengityslaman. Suurentuneen vaaran vuoksi potilaan tilaa on tällöin seurattava erityisen tarkoin.

Kalsiumkloridi-injektio saattaa kumota aminoglykosidien aiheuttaman hermo-lihassalpauksen.

*Metoksifluraanianestesia*

Aminoglykosidit saattavat voimistaa metoksifluraanin munuaisia vaurioittavaa vaikutusta. Hyvin vaikeat munuaissairaudet ovat mahdollisia samanaikaisen käytön yhteydessä. Anestesia- ja lääkäri- on kerrottava aminoglykosidien käytöstä ennen leikkausta.

### *Mahdollisesti nefrotoksiset tai ototoksiset lääkkeet*

Mahdollisesti nefrotoksisilla tai ototoksisilla lääkkeillä (esim. amfoterisiini B, kolistiini, siklosporiini, sisplatiini, vankomysiini, streptomysiini, viomysiini, aminoglykosidit, tietyt kefalosporiinit ja loop-diureetit, kuten etakryynihappo ja furosemidi) samanaikaisesti tai peräkkäin annettavaa hoitoa saavien potilaiden tilaa on seurattava tarkoin, koska haittavaikutusten vaara on tällöin suurentunut.

Jos potilaalle annetaan sisplatiinia sisältäviä lääkkeitä, on huomioitava, että gentamisiinin nefrotoksisuus voi voimistua vielä 3–4 viikkoa tällaisten aineiden antamisen jälkeen.

### *Muut antibiootit*

Seerumissa olevan gentamisiinin puoliintumisaajan on raportoitu lyhentyneen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, kun he ovat saaneet karbenisilliinia samanaikaisesti gentamisiinin kanssa.

## **4.6 Raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja gentamisiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. 5.3). Gentamisiini läpäisee istukan. Koska sikiölle saattaa aiheutua sisäkorvan ja munuaisten vaurion vaara, gentamisiinia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei kyseessä ole elintärkeä käyttöaihe ja tällöinkin vain, jos muita hoitovaihtoehtoja ole.

Jos äiti altistuu gentamisiinille raskauden aikana, suositellaan vastasyntyneen kuulon ja munuaisten toiminnan tarkistamista.

### Imetys

Gentamisiini erittyy ihmisen rintamaitoon ja sitä oli pieninä pitoisuuksina havaittavissa imetettyjen lasten seerumissa. Tällöin on syytä päättää, lopetetaanko imetys vai lopetetaanko gentamisiinihoito.

Imetettävälle lapselle voi ilmaantua ripulia ja limakalvojen sieni-infektio, joten imetys saattaa olla syytä lopettaa. Herkistymisen mahdollisuus on otettava huomioon.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Jos lääkettä annetaan avohoitopotilaille, ajamisessa ja koneiden käytössä on oltava varovainen mahdollisten haittavaikutusten, kuten heite- ja kiertoheimauksen, vuoksi.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Gentamisiinilla on tietyissä tilanteissa ototoksisia ja/tai nefrotoksisia vaikutuksia. Gentamisiinihoitoa saaneilla potilailla on havaittu yleisesti munuaisten vajaatoimintaa, joka tavallisesti korjaantuu lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen. Nefrotoksisuus liittyy useimmissa tapauksissa liian suuriin annoksiin tai pitkittyneeseen hoitoon, potilaalla jo ennestään oleviin munuaisten poikkeavuuksiin tai se liittyy muihin nefrotoksisiksi tiedettyihin aineisiin.

Vähintään mahdollisesti hoitoon liittyvät haittavaikutukset luetellaan seuraavassa elinjärjestelmän ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaisesti. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti

hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Yleinen ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Melko harvinainen	Harvinainen ( $> 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ ):	Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )	Esiintymistiheys tuntematon.
-----------------	-------------------------------------	-------------------	---	-------------------------------------	------------------------------

		(>1/1000, <1/100)			(markkinoilletulon jälkeinen tieto ei riitä arviointiin):
<b>Infektiot</b>				Gentamisiinille resistenttien mikrobin aiheuttama superinfektio, pseudomembranoottinen koliitti (ks. myös 4.4) <sup>1</sup>	
<b>Veri ja imukudos</b>		Dyskrasia		Trombosytopenia, retikulosytopenia, leukopenia, eosinofilia, granulositytopenia, anemia	
<b>Immuunijärjestelmä</b>				Vaikeusasteeltaan vaihtelevat yliherkkyyssreaktiot, ihottumasta ja kutinasta ja lääkekuumeesta äkilliseen vakavaan yliherkkyyssreaktioon (anafylaksia) ja jopa anafylaktiseen shokkiin <sup>2</sup>	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			Hypokalemia, hypokalsemia, hypomagnesemia, näennäinen Bartterin oireyhtymä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista (yli 4 viikkoa) suuriannoksista hoitoa, ruokahaluttomuus, painonlasku	Hypofosfatemia <sup>6</sup>	
<b>Psyykkiset häiriöt</b>				Sekavuus, aistiharhat, masennus	
<b>Hermosto</b>			Polyneuropatiat, parestesiat	Enkefalopatia, kouristukset, neuromuskulaarinen salpaus, heitehuimaus, tasapainohäiriöt, päänsärky (ks. myös kohta 4.4)	
<b>Silmät</b>				Näköhäiriöt	
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>				Tasapainoelimen vaurio, kuulon heikkeneminen, Ménièren tauti, tinnitus, kiertoahuimaus (ks. myös kohta 4.4)	Palautumaton kuulonalenema, kuurous
<b>Verisuonisto</b>				Matala verenpaine, korkea verenpaine	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>			Oksentelu, pahoinvointi, syljenerityksen lisääntyminen, stomatiitti		
<b>Maksa ja sappi</b>			Aspartaattiaminotransferaasin (ASAT), alaniiniaminotransferaasin (ALAT) ja alkalisen fosfataasin		



			(AFOS) pitoisuuksien nousu, seerumin bilirubiinin palautuva nousu (kaikki ovat palautuvia)		
<b>Iho ja ihonalainen kudosis</b>		Allerginen ihoeksanteema	Ihon punoitus	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi <sup>2</sup> , Stevens-Johnsonin oireyhtymä <sup>2</sup> , erythema multiforme <sup>2</sup> , alopesia	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudosis</b>			Lihaskipu (myalgia)	Amyostasia (seisomisvaikeus, joka johtuu lihasten vapinasta)	
<b>Munuaiset ja virtsatieis</b>	Munuaisten toiminnan heikentyminen <sup>5</sup>		Ureatyphen lisääntyminen veressä (palautuva)	Munuaisten akuutti vajaatoiminta, hyperfosfaturia, aminoasiduria, Fanconi-tyyppinen oireyhtymä lääkeettä pitkään suurena annoksena saaneilla potilailla, ks. myös kohta 4.4.	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			Ruumiinlämmön kokoaminen	Injektiokohdan kipu	

<sup>1</sup> Tällaisissa tilanteissa potilas on tavallisesti käyttänyt myös muita antibiootteja.

<sup>2</sup> Voivat ilmetä yliherkkyysoireina

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuhoon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Gentamisiinin terapeuttinen ikkuna on kapea. Jos lääkeaine kumuloituu elimistöön (esim. munuaisten toiminnan heikkenemisen seurauksena), potilaalle saattaa kehittyä munuaisvaurio sekä sisäkorvan ja kuulo-tasapainohermon vaurio.

#### *Yliannostuksen hoito*

Lopeta lääkkeen käyttö. Spesifistä vasta-ainetta ei ole. Gentamisiini voidaan poistaa verestä hemodialyysin avulla (peritoneaalidialyysin avulla eliminaatio on hitaampaa ja katkonaista).

### *Hermostuslihassalpaoksen hoito:*

Hermostuslihassalpaoksen yhteydessä (tavallisesti yhteisvaikutuksen aiheuttama, ks. kohta 4.5) kehoitetaan antamaan kalsiumkloridia ja avustamaan hengitystä tarvittaessa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut aminoglykosidit, ATC-koodi: J01GB03

Gentamisiini on *Micromonospora purpurea* -bakteerissa tuotettu aminoglykosidiantibiootti. Se on sekoitus rakenteellisesti hyvin samankaltaisia gentamisiinin homologeja C1, C1a ja C2. Gentamisiinin homologi C2 on luokiteltu toksisimmaksi aineosaksi. Gentamisiinisulfaatin antibakteerinen vaikutus määräytyy sekä yksiköiden että massan (painon) perusteella. Näiden välinen suhde on: 1 mg vastaa 628 IU:ta tai 1 IU vastaa 0,00159 mg:aa gentamisiinisulfaattia.

WHO on määritellyt lääkeaineen kansainväliseksi standardiksi gentamisiinisulfaatin spesifisen aktiivisuuden 614 IU/mg.

#### Vaikutustapa:

Gentamisiinilla on bakterisidinen vaikutus sekä proliferoituvien että lepotilassa olevien bakteereihin. Se muodostaa sidoksen bakteerien ribosomien 30S-alayksiköiden proteiineihin, mikä aiheuttaa mRNA:n "lukuvirheen".

#### Farmakokineettinen ja farmakodynaaminen suhde

##### Aminoglykosidien antibakteerinen vaikutus on pitoisuudesta riippuvainen.

Gentamisiinilla ja muilla aminoglykosideilla on useimmissa infektiokoemalleissa selkeä antibioottinen jälkivaikutus *in vitro* ja *in vivo*. Nämä lääkeaineet tehoavat siksi moniin herkkiin mikro-organismeihin, edellyttäen että annetut annokset ovat riittävän suuria, vaikka pitoisuus plasmassa ja kudoksissa jäisi MIC-arvon alapuolelle osaksi aikaa antovälin aikana. Antibioottisen jälkivaikutuksen vuoksi antoväliä voidaan pidentää eikä teho useimpiin gramnegatiivisiin bakteereihin tällöin heikkene.

#### Resistenssimekanismi

Resistenssi saattaa johtua läpäisyn epäonnistumisesta, heikosta affiniteetista bakteerien ribosomeihin tai mikrobien entsyymien gentamisiinia inaktivoivasta vaikutuksesta. Resistenssin ilmaantuminen hoidon aikana ei ole tavallista.

#### *Raja-arvot*

Gentamisiinin EUCAST-*raja-arvot* ovat seuraavat:

Lajikohtaiset raja-arvot (S≤/R>)				Ei-lajikohtaiset raja-arvot (S≤/R>)
Entero-bakteerit	<i>Pseudomonas</i> -lajit	<i>Acinetobacter</i> -lajit	Stafylokokit	
2/4	4/4	4/4	1/1	2/4

Taudinaiheuttaja	Herkkä	Resistentti
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> -lajit	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Acinetobacter</i> -lajit	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

<i>Staphylococcus</i> -lajit	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Ei-lajikohtaiset raja-arvot*	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

Hankitun resistenssin vallitsevuus saattaa olla tietyn lajin osalta erilainen eri maantieteellisillä alueilla ja eri ajankohtina, joten paikallista tietoa resistenssistä toivotaan saatavan erityisesti vaikeita infektiota hoidettaessa. Tarvittaessa on syytä pyytää asiantuntijoilta neuvoa silloin, kun paikallisen resistenssin vallitsevuuden perusteella tietyn lääkeaineen käytön hyödyllisyys on ainakin joidenkin infektiotyyppien osalta kyseenalainen. Etenkin tällaisissa tilanteissa on otettava näyte taudin aiheuttavan mikro-organismien tunnistamiseksi ja jotta voidaan määrittellä sen herkkyys gentamisiinille.

<b>Yleisesti herkät lajit (EUCAST-herkkyysrajojen mukaan)</b>
<b>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</b>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)
<b>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</b>
<i>Campylobacter coli</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Salmonella enterica</i> alalaji <i>enterica</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>

<b>Lajit, joiden yhteydessä hankitusta resistenssistä voi muodostua ongelma</b>
<b>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<b>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</b>
<i>Acinetobacter</i> -lajit
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

<b>Luontaisesti resistentit organismit</b>
--

<b>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
Streptokokit
<b>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</b>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>Anaerobiset mikro-organismit</b>
<i>Bacteroides</i> -lajit
<i>Clostridium difficile</i>
<b>Muut</b>
<b>Epätyypilliset taudinaiheuttajat</b>
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

Lyhenteet:

MSSA = metisilliinille herkkä *Staphylococcus aureus*

MRSA = metisilliinille resistentti *Staphylococcus aureus*

*Streptococci* tai *Enterococci* -kantojen aiheuttamat infektiot:

Aminoglykosidit sopivat yhdistettäväksi grampositiivisiin kokkeihin tehoaviin muihin antibiootteihin.

Tietyissä käyttöaiheissa (sepsis, endokardiitti) on kuvattu synergistisiä etuja yhdistettynä

beetalaktaamirakenteisiin antibiootteihin. Tätä synergiaa ei ole, kun *Streptococci* tai *Enterococci*-kannoilla on vahva hankittu gentamisiiniresistenssi.

*Muuta huomioitavaa:*

Synergistisiä vaikutuksia on kuvattu asyyliaminopenisilliineihin (esim. piperasilliini) yhdistettynä

*Pseudomonas aeruginosa* -bakteeriin ja kefalosporiineihin yhdistettynä *Klebsiella pneumoniae* -bakteeriin.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Kaikkien aminoglykosidiantibioottien tavoin suun kautta annetun gentamisiinin imeytyminen suolen terveen limakalvon läpi on hyvin vähäistä. Valmiste on siksi annettava hoitoa varten parenteraalisesti.

Kun kokonaisvuorokausiannos annetaan kerta-infusiona kerran vuorokaudessa, huippupitoisuus on suurempi ja minimipitoisuus on pienempi. Kun gentamisiini annetaan lyhytkestoisena, 30 minuuttia kestäväenä, infuusiona laskimoon annoksena 4 mg/kg vuorokaudessa kolmeen annokseen jaettuna, aikuisten potilaiden gentamisiinin huippupitoisuus oli 4,7 µg/ml ja minimipitoisuus oli 1,0 µg/ml. Kun sama vuorokausiannos annettiin kerran vuorokaudessa, huippupitoisuus oli 9,5 µg/ml ja minimipitoisuus oli 0,4 µg/ml.

Seerumin hoitopitoisuudet ovat tavallisesti 2–8 µg/ml. Hoitoannoksilla seerumin huippupitoisuus on 5–10 µg/ml toistettujen vuorokausiannosten yhteydessä ja 20–30 µg/ml, kun infuusio annetaan kerran vuorokaudessa. Seerumin enimmäispitoisuutta 10–12 µg/ml ei saa ylittää, kun valmistetta annetaan tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti, useina annoksina vuorokaudessa. Ennen kuin seuraava annos annetaan, pitoisuuden seerumissa tulisi olla pienentynyt alle pitoisuuden 2 µg/ml, kun valmistetta annetaan tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti useina annoksina vuorokaudessa.

## **Jakautuminen**

Gentamisiin jakautumistilavuus on suurin piirtein sama kuin solunulkoisen nesteen tilavuus. Vastasyntyneillä nesteen määrä on 70–75 % ruumiinpainosta, kun se aikuisilla on 50–55 %. Solunulkoisen nesteen osuus on suurempi (40 % ruumiinpainosta) kuin aikuisilla (25 % ruumiinpainosta). Tästä johtuen gentamisiin jakautumistilavuus painokiloa kohti pienenee iän lisääntyessä, keskosien 0,5–0,7 litraa/kg 0,25 litraa/kg nuorella. Suurempi jakautumistilavuus painokiloa kohti merkitsee sitä, että tarvitaan suurempi annos painokiloa kohti riittävän huippupitoisuuden saavuttamiseksi veressä.

Gentamisiin jakaantuminen yksittäisiin elimiin johtaa vaihteleviin pitoisuuksiin kudoksissa. Suurimmat pitoisuudet havaitaan munuaiskudoksessa. Maksassa, sappirakossa, keuhkoissa ja pernassa havaitut pitoisuudet ovat pienempiä.

Gentamisiin läpäisee istukan. Sikiössä havaittavat pitoisuudet voivat olla 30 % äidin plasmassa havaittavista pitoisuuksista. Pieniä gentamisiinmääriä erittyy rintamaitoon (kolmasosa pitoisuudesta havaitaan rintamaidossa, samoin kuin äidin plasmassa).

Toistettujen gentamisiin-injektoiden jälkeen noin 50 % plasmassa saavutettavasta pitoisuudesta mitataan nivelvoiteessa, pleura-, perikardiaali- ja peritoneaalineesteessä. Gentamisiin pääsee siirtymään heikosti aivoselkäydinnesteeseen silloin, kun aivokalvot eivät ole tulehtuneet. Jos aivokalvot ovat tulehtuneet, pitoisuudet ovat enintään 30 % plasmassa mitatuista pitoisuuksista.

Sitoutuminen plasman proteiineihin: alle 10 %.

## **Biotransformaatio**

Gentamisiin ei metaboloidu elimistössä. Sen sijaan se erittyy muuttumattomana mikrobiologisesti aktiivisessa muodossa.

## **Eliminaatio**

Gentamisiin eliminoituu muuttumattomana mikrobiologisesti aktiivisessa muodossa pääasiassa glomerulussuodatuksen kautta virtsaan. Kun potilaan munuaisten toiminta on normaali, vallitseva eliminaation puoliintumisaika on noin 2–3 tuntia. Gentamisiinin eliminaatio on iäkkäillä hitaampaa kuin nuorilla aikuisilla.

Lapsilla puoliintumisaika on lyhyempi ja puhdistuma tehokkaampaa aikuisiin potilaisiin verrattuna. Enintään kolmen viikon ikäisillä vastasyntyneillä seerumin puoliintumisaika on noin kolmanneksen pidempi ja eliminaation nopeus on alentunut, koska munuaisten toiminta ei ole täysin kehittynyt. Eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 8 tuntia vastasyntyneillä, joiden gestatioikä on 26–34 viikkoa ja 6,7 tuntia vastasyntyneillä, joiden gestatioikä on 35–37 viikkoa. Vastaavasti puhdistuma suurenee noin 0,05 l/h vastasyntyneillä, joiden gestatioikä on 27 viikkoa, arvoon 0,2 l/h vastasyntyneillä, joiden gestatioikä on 40 viikkoa.

Gentamisiin kumuloituu munuaiskuoren tubulaarisiin soluihin. Terminaalinen puoliintumisaika 100–150 tuntia johtuu gentamisiinin vapautumisesta tästä syvästä sijaitsevasta tilasta.

Eliminaatio on annoksesta riippumaton. Huomattavasti yli 90 % aineesta eliminoituu munuaisten kautta. Kun potilaan munuaisten toiminta on normaali, vain noin 2 % annetusta annoksesta eliminoituu munuaisten ulkopuolisten reittien kautta. Kokonaispuhdistuma on noin  $0,73 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ . Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, eliminaation puoliintumisaika pitenee munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen mukaan. Käyttöön vakiintuneen hoito-ohjelman noudattaminen johtaa lääkkeen kumuloitumiseen elimistöön.

Gentamisiini poistuu elimistöstä dialyysin avulla.

Kehonulkoisen hemodialyysin aikana seerumista poistuu 50–80 % gentamysiinistä dialyysin kestosta riippuen. Myös peritoneaalidialyysihoito on mahdollinen. Eliminaation puoliintumisaika on tällöin 12,5–28,5 tuntia ja 25 % annoksesta poistuu elimistöstä 48–72 tunnin kuluessa (ks. kohta 4.2).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### *Krooninen toksisuus*

Useilla eläinlajeilla tehdyissä kroonista toksisuutta (lihakseen tapahtuva anto) selvittämissä tutkimuksissa havaittiin suurten annosten yhteydessä nefrotoksisuutta ja ototoksisuutta.

#### *Mutageenisuus ja karsinogeenisuus*

Gentamisiini ei ollut mutageeninen kokeissa *in vitro* ja *in vivo*. Gentamisiinin karsinogeenisuutta ei ole selvitetty pitkäkestoisissa eläinkokeissa.

#### *Reproduktiotoksisuus*

Sikiölle saattaa aiheutua sisäkorvan ja munuaisten vaurion vaara, kuten muidenkin aminoglykosidiantibioottien käytön yhteydessä. Rotilla ja marsuilla on dokumentoitu sikiön munuaisten poikkeavuuksia, kun gentamisiinia on annettu emoille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml infuusioneste, liuos  
Natriumkloridi  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml infuusioneste, liuos  
Dinatriumedetaatti  
Natriumkloridi  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. Aminoglykosideja ei saa milloinkaan sekoittaa samaan infuusionesteeseen beetalaktaamiantibioottien (esim. penisilliinit, kefalosporiinit), erytromysiinin tai tietyn parenteraaliseen ravitsemukseen käytetyn öljy-vedessä-emulsion (Lipiphysan) kanssa, koska se saattaa aiheuttaa fyysis-kemiallisen inaktivaation. Tämä koskee myös gentamisiinin yhdistämistä diatsepaamin, furosemidin, flekainidiasetaatin tai hepariininatriumin kanssa.

Seuraavia vaikuttavia aineita tai käyttövalmiiksi sekoittamiseen/laimentamiseen käytettäviä liuoksia ei saa antaa samanaikaisesti:

Gentamisiini on yhteensopimaton amfoterisiini B:n, kefalotiinatriumin, nitrofurantoiinatriumin, sulfadiatsiiniatriumin ja tetrasykliinien kanssa.

Gentamisiinin lisääminen bikarbonaattia sisältävään liuokseen saattaa johtaa hiilidioksidin vapautumiseen.

### **6.3 Kesto aika**

*Avaamaton*

3 vuotta

*Avaamisen jälkeen*

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää heti.

Jos valmistetta ei käytetä heti, antoa edeltävä käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

80 ml (1 mg/ml), 80 ml (3 mg/ml) ja 120 ml (3 mg/ml) sisältävät LDPE-pullot.

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml:

10 x 80 ml

20 x 80 ml

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml:

10 x 80 ml

20 x 80 ml

10 x 120 ml

20 x 120 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml -infuusioneste, liuos, ja Gentamicin B. Braun 3 mg/ml -infuusioneste, liuos, ovat käyttövalmiita koostumuksia eikä niitä saa laimentaa ennen antoa.

Liuos on annettava steriileillä antovälineillä aseptista tekniikkaa käyttäen. Antolaite on esitäytettävä liuoksella, jotta estetään ilman pääsy antolaitteisiin.

Vain kertakäyttöön. Osittain käytettyjä pulloja ei saa käyttää uudelleen.

Käyttämätön liuos on hävitettävä.

Liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen antoa, ettei siinä ole havaittavissa hiukkasia eikä värimuutoksia. Liuoksen saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

Käyttämätön lääkevalmistevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

B. Braun Melsungen AG  
Carl-Braun-Strasse 1  
34212 Melsungen  
Saksa

Postiosoite:  
34209 Melsungen  
Saksa

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Gentamicin B. Braun 1 mg/ml: 22820  
Gentamicin B. Braun 3 mg/ml: 22821

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.11.2008 / 16.7.2013

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.2.2018