

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Gentamicutan comp 0,64 mg/g + 1,67 mg/g Salbe

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 g Salbe enthält 1 mg Gentamicin (als 1,67 mg Gentamicinsulfat) und 0,5 mg Betamethason (als 0,64 mg Betamethasondipropionat (Ph. Eur.)).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Salbe

Gentamicutan comp ist eine weiße bis leicht gelbliche, glänzende Salbe.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Gentamicutan comp Salbe ist indiziert bei lokalisierten, entzündlichen, kleinflächigen Hauterkrankungen, die einer Behandlung mit einem stark wirksamen Glukokortikoid bedürfen bei gleichzeitiger Superinfektion mit Gentamicin-empfindlichen Erregern.

Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Verwendung von antibakteriellen Mitteln sind zu berücksichtigen.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung

Gentamicutan comp Salbe wird ein- bis zweimal täglich, bei Kindern einmal täglich aufgetragen.

Die Behandlungsdauer mit Gentamicutan comp Salbe sollte wegen des Gehalts an Gentamicin 7 – 10 Tage, bei Kindern 7 Tage, nicht überschreiten.

Sobald klinisch vertretbar (d. h. dass entweder eine mit einem stark wirksamen Glukokortikoid behandlungsbedürftige Dermato- oder eine Superinfektion mit Gentamicin-empfindlichen Erregern nicht mehr vorliegt) sollte die Weiterbehandlung als Monotherapie mit einem Glukokortikoid (gegebenenfalls auch mit einem schwächer wirksamen topischen Glukokortikoid) bzw. einem Antibiotikum erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Gentamicutan comp Salbe ist bei Säuglingen und Kleinkindern unter 1 Jahr kontraindiziert.

Art der Anwendung

Zur Anwendung auf der Haut

Gentamicutan comp Salbe wird dünn auf die erkrankten Hautstellen aufgetragen und leicht eingerieben.

Die behandelte Hautfläche sollte nicht mehr als 10 % der Körperoberfläche betragen. Gentamicutan comp Salbe sollte bei Kindern nur kurzfristig und kleinflächig angewendet werden. Allgemein ist bei der Behandlung von Kindern mit Kortikoidpräparaten erhöhte Vorsicht geboten, da es im Vergleich zu Erwachsenen zu einer erhöhten Aufnahme des Kortikoids durch die kindliche Haut kommen kann.

Eine Behandlung unter Okklusivverband sollte wegen der Gefahr einer möglichen

Resorption von Betamethasondipropionat ebenfalls vermieden werden.

Gentamicutan comp Salbe sollte auf trockener Haut angewendet werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen andere Wirkstoffe vom Typ der Glukokortikoide bzw. Aminoglykosidantibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gentamicutan comp Salbe ist in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

Gentamicutan comp Salbe darf weiterhin nicht angewendet werden bei

- viralen Infekten einschließlich Impfreaktionen und Windpocken,
- Tuberkulose und Syphilis der Haut,
- Virusinfektionen der Haut (z. B. Herpes simplex, Herpes zoster),
- Rosacea und Rosacea-artiger Dermatitis,
- periorale Dermatitis,
- Dermatomykosen,
- ophthalmologischen Erkrankungen,
- gleichzeitiger systemischer Anwendung von Aminoglykosidantibiotika wegen der Gefahr toxischer Serumspiegel,
- fortgeschrittener Niereninsuffizienz,
- Säuglingen und Kleinkindern unter 1 Jahr.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Gentamicutan comp Salbe ist nicht zur Anwendung im Gehörgang, am Auge und auf den Schleimhäuten bestimmt. Bei versehentlichem Kontakt mit den Augen sind diese mit reichlich Wasser auszuspülen und falls erforderlich ist ein Augenarzt aufzusuchen.

Gentamicin-haltige Arzneimittel wie Gentamicutan comp Salbe sollten sorgfältig für die jeweilige Therapie ausgewählt werden. Sie sollten nur zur Anwendung kommen, wenn ein Ansprechen auf antiseptische Maßnahmen nicht zeitnah erfolgt, dieses nicht ausreichend ist bzw. die antiseptische Therapie kontraindiziert ist.

Die Applikation von Gentamicutan comp Salbe im Gesichtsbereich sollte mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Wegen einer möglichen Wirkstoffresorption sollte eine Langzeitbehandlung und/oder eine Anwendung auf großen Hautflächen vermieden werden.

Die Nebenwirkungen, die für systemisch angewendete Glukokortikoide berichtet werden, einschließlich der eingeschränkten Nebennierenrindenfunktion, können ebenso bei äußerlich angewendeten Glukokortikoiden nach systemischer Resorption auftreten. Dies gilt besonders für Kleinkinder und Kinder.

Die systemische Resorption von topisch applizierten Glukokortikoiden steigt im Allgemeinen mit der Wirkstoffstärke der Glukokortikoide, der Anwendungsdauer, dem Ausmaß der behandelten Körperoberfläche und bei Behandlung von intertriginösen Hautarealen oder bei Anwendung von Okklusivverbänden. Luftdicht abschließende Verbände sollten insbesondere bei Kindern nicht zur Anwendung kommen.

Die topische Anwendung von Gentamicin bei Hautinfektionen bringt das Risiko allergischer Reaktionen mit sich. Gentamicin ist ein Kontaktallergen mit einer individuellen Sensibilisierungshäufigkeit von etwa 1,4 % mit steigender Tendenz. Die Sensibilisierungsgefahr steigt mit zunehmender Therapie- und Anwendungsdauer. Zwischen Gentamicin und anderen Aminoglykosiden wie Neomycin und Kanamycin besteht Gruppenallergie. Die topisch akquirierte Gentamicin-Allergie schließt eine spätere systemische Anwendung von Gentamicin und anderen Aminoglykosiden aus (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.8).

Das Risiko für örtliche Hautinfektionen kann unter der äußerlichen Anwendung von Glukokortikoiden erhöht sein.

Gelegentlich führt eine längerfristige oder ausgedehnte topische Anwendung von Antibiotika zu einer Besiedelung durch nicht empfindliche Erreger einschließlich Pilze. In diesem Fall oder bei Auftreten von Hautirritationen, allergischen Reaktionen oder Superinfektionen sollte die Behandlung mit Gentamicin abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Die systemische Resorption von topisch appliziertem Gentamicin kann bei Behandlung großflächiger Hautbezirke, insbesondere über längere Zeit oder bei Hautrisen, erhöht sein. Unter diesen Umständen ist, insbesondere bei Kindern, Vorsicht geboten, da die Möglichkeit besteht, dass Nebenwirkungen auftreten, die auch nach systemischer Anwendung von Gentamicin vorkommen.

Aufgrund der neuromuskulär blockierenden Wirkung von Aminoglykosiden bei systemischer Resorption ist Vorsicht geboten bei Patienten mit Myasthenia gravis, Parkinson, anderen Erkrankungen mit muskulärer Schwäche oder gleichzeitiger Anwendung von anderen Arzneimitteln mit neuromuskulär blockierender Wirkung.

Bei der systemischen und topischen (einschließlich intranasaler, inhalativer und intrakulärer) Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen der Sehstörung in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

Gentamicutan comp Salbe soll nicht auf Wunden oder Ulcera cruris aufgetragen werden.

Bei der Behandlung mit Gentamicutan comp Salbe im Genital- oder Analbereich kann es wegen der sonstigen Bestandteile weißes Vaseline und dickflüssiges Paraffin bei gleichzeitiger Anwendung von Kondomen aus Latex zu einer Verminderung der Reißfestigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit von Kondomen kommen.

## Gentamicutan® comp 0,64 mg/g + 1,67 mg/g Salbe

Dermapharm

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Aufgrund der möglichen gegenseitigen Inaktivierung sollte Gentamicutan comp Salbe nicht gleichzeitig zusammen mit anderen topischen Dermatika aufgetragen werden. Gentamicin ist inkompatibel mit Amphotericin B, Heparin, Sulfadiazin und Betalaktam-Antibiotika (z. B. Cephalosporine).

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Gentamicutan comp Salbe bei Schwangeren vor. Gentamicin durchdringt die Plazentaschranke und erreicht im fetalen Gewebe und in der Amnionflüssigkeit messbare Konzentrationen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Betamethason zeigte in Tierversuchen nach systemischer und topischer Gabe embryotoxische und teratogene Wirkungen. In Tierversuchen mit anderen Vertretern aus der Wirkstoffgruppe der Glukokortikoide sind als typische embryotoxische und teratogene Wirkungen u. a. Gaumenspalten, Skelettanomalien sowie intrauterine Wachstumsstörungen und Embryoletalität festgestellt worden. Auch bei menschlichen Feten wird ein erhöhtes Risiko für orale Spaltbildungen bei der systemischen Anwendung von Glukokortikoiden während des ersten Trimenons diskutiert.

Tierstudien haben gezeigt, dass die Gabe von Glukokortikoiden in subteratogenen Dosen während der Schwangerschaft zu einem erhöhten Risiko für eine intrauterine Wachstumsverzögerung, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und/oder Stoffwechselkrankheiten im Erwachsenenalter und zu einer bleibenden Veränderung der Glukokortikoidrezeptordichte, des Neurotransmitterumsatzes und des Verhaltens beiträgt.

Die Anwendung von Gentamicutan comp Salbe während der ersten drei Schwangerschaftsmonate ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Deshalb sollte Gentamicutan comp Salbe nach den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das Risiko überwiegt. Während der Schwangerschaft soll eine langfristige und großflächige Anwendung vermieden werden.

Stillzeit

Gentamicin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Es liegen keine Daten zum Übertritt von Betamethasondipropionat in die Muttermilch vor. Andere Glukokortikoide gehen in die Muttermilch über. Bei einer großflächigen oder langfristigen Anwendung soll Gentamicutan comp Salbe deshalb nicht während der Stillzeit angewendet werden. Ein Kontakt des Säuglings mit den behandelten Hautpartien ist zu vermeiden.

Fertilität

Es wurden keine Studien mit Gentamicutan comp Salbe in Bezug auf die Fertilität durchgeführt.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Gentamicutan comp Salbe hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**Nebenwirkungen in Berichten nach Markteinführung

|               |                                                                     |
|---------------|---------------------------------------------------------------------|
| Sehr häufig   | (> 1/10)                                                            |
| Häufig        | (≥ 1/100 bis < 1/10)                                                |
| Gelegentlich  | (≥ 1/1.000 bis < 1/100)                                             |
| Selten        | (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)                                          |
| Sehr selten   | (< 1/10.000)                                                        |
| Nicht bekannt | (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.) |

Siehe Tabelle

Bei langdauernder (mehr als 4 Wochen) und/oder großflächiger (ca. 10 % der Körperoberfläche oder mehr) Anwendung, besonders unter Okklusion, kann es zu Hautmazerationen, Hautatrophien, Teleangiektasien, Striae, Steroidakne, Miliaria, Follikulitis, Hypertrichosis, Pigmentveränderungen und perioraler Dermatitis kommen.

Vorübergehende leichte Irritationen (Erytheme, Juckreiz), verursacht durch Gentamicin, erfordern üblicherweise keine Unterbrechung der Behandlung.

Beim Auftreten von starken Irritationen, Sensibilisierungen oder Superinfektionen sollte die Behandlung unterbrochen und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden. Die topische Applikation von Gentamicin kann zu Störungen der Wundgranulation führen.

Weiterhin kann es auch nach äußerlicher Anwendung von Gentamicin gelegentlich zu oto-, vestibular und nephrotoxischen Erscheinungen kommen, insbesondere bei wiederholter Anwendung von Gentamicin auf großflächigen Wunden. Die Behandlung

mit Gentamicin verursachte transiente Irritationen (Erythem und Pruritus).

Kinder und Jugendliche:

Die Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse äußert sich bei Kindern durch einen niedrigen Plasmakortisolspiegel und das fehlende Ansprechen auf eine ACTH-Stimulation.

Die intrakranielle Hypertension äußert sich durch eine Vorwölbung der Fontanelle, Kopfschmerzen und ein bilaterales Papillenödem. Kinder sind aufgrund des größeren Verhältnisses Hautoberfläche zu Körpergewicht für eine Glukokortikoid-induzierte suppressive Wirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und für exogene Glukokortikoideffekte empfänglicher als erwachsene Patienten.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Gentamicutan comp Salbe sollte nur in der empfohlenen Dosierung angewendet werden.

Symptome einer Überdosierung

Exzessive oder ausgedehnte Anwendung von topischen Glukokortikoiden (chronische Überdosierung oder Missbrauch) kann zu einer Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Funktion mit der Folge einer sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz führen. Weiter können Symptome einer übermäßigen Anwendung von Glukokortikoiden auftreten einschließlich des Cushing-Syndroms. Exzessive oder ausgedehnte Anwendung von topischen Anti-

| Organklassen                                           | Häufigkeit    | Nebenwirkungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Endokrine Erkrankungen                                 | Nicht bekannt | Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, Cushing-Syndrom bei Kindern                                                                                                                                                                                                                                        |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                  | Nicht bekannt | verzögerte Gewichtszunahme bei Kindern                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Augenerkrankungen                                      | Nicht bekannt | Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Gefäßerkrankungen                                      | Nicht bekannt | intrakranielle Hypertension bei Kindern                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes     | Nicht bekannt | Brennen, Jucken, Irritationen, Trockenheit, Follikulitis, Hypertrichose, Steroid-Akne, akneähnlicher Hautausschlag, Änderungen der Hautpigmentierung, Rosacea-artige (periorale) Dermatitis, allergische Kontaktdermatitis, Mazeration der Haut, Hautatrophie, Striae, Miliaria, Erythem, Überempfindlichkeit, Hautverfärbung |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Nicht bekannt | Vermindertes Längenwachstum bei Kindern                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

biotika kann zur Wundbesiedelung durch Pilze oder nicht empfindliche Erreger führen.

#### Therapie

Wenn Gentamicutan comp Salbe aus Versehen angewendet wurde oder zu große Mengen bzw. über einen zu langen Zeitraum angewendet wurden, sollte sofort der Arzt darüber informiert werden.

Eine angemessene symptomatische Behandlung ist einzuleiten.

In der Regel sind akute Symptome des Hyperkortizismus reversibel. Elektrolytstörungen sind gegebenenfalls zu behandeln. In Fällen von chronischer Toxizität ist ein schrittweises Absetzen des Glukokortikoids zu empfehlen.

Falls eine Besiedelung durch nicht empfindliche Erreger auftritt, sollte die Behandlung mit Gentamicutan comp Salbe abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Wurde eine Anwendung vergessen, so sollte sie sobald wie möglich nachgeholt und anschließend der gewohnte Anwenderhythmus wieder aufgenommen werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kortikosteroide, stark wirksam, Kombinationen mit Antibiotika  
ATC-Code: D07CC01

Betamethasondipropionat ist ein synthetisches Glukokortikoid und wird lokal angewendet.

Betamethason, ein Derivat des Prednisolon, zeigt hohe Glukokortikoidaktivität und nur geringe Mineralokortikoidwirkung. Glukokortikoide zur lokalen Anwendung wie Betamethasondipropionat sind vornehmlich wegen ihrer antientzündlichen, juckreizlindernden und vasokonstriktiven Wirkung zur Behandlung von Glukokortikoid-empfindlichen Dermatosen angezeigt.

Zum pharmakodynamischen Vergleich der Wirksamkeit zwischen Betamethasondipropionat und verschiedenen bekannten fluorierten topischen Glukokortikoiden kann u. a. der McKenzie Vasokonstriktionstest herangezogen werden. In einem Test zeigte Betamethasondipropionat eine signifikant höhere Abblasterungsrate ( $p < 0,05$ ) als Fluocinoloneacetonid, Fluocortoloncapronat, Flumethasonpivalat und Betamethasonvalerat.

Gentamicin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Aminoglykoside. Es stellt ein Gemisch aus den strukturell sehr ähnlichen Homologen Gentamicin C<sub>1</sub>, C<sub>1a</sub> und C<sub>2</sub> dar.

#### Wirkmechanismus

Kortikosteroide induzieren das entzündungshemmende Protein Lipocortin, das das Enzym Phospholipase A2 hemmt. Dieses Enzym hemmt die Synthese von Prostaglandinen und Lipoxigenaseprodukten. Kortikosteroide binden auch an zytoplasmatische Glukokortikoidrezeptoren (GRs), die in den Zellkern translozieren, wo es zu einer positiven Regulation von entzündungshemmenden Genen kommt (wie Lipocortin, neu-

trale Endopeptidase oder Inhibitoren des Plasminogenaktivators).

Der Wirkungsmechanismus von Gentamicin beruht auf einer Störung der Proteinbiosynthese durch Interaktion mit der ribosomalen RNS und nachfolgend fehleranfälliger Aminosäureeinbau während der Translation. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

#### Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus maximal erreichter Konzentration am Wirkort ( $C_{max}$ ) und minimaler Hemmkonzentration (MHK) des Erregers ab.

#### Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Gentamicin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Enzymatische Inaktivierung: Die enzymatische Modifikation der Aminoglykosidmoleküle ist der häufigste Resistenzmechanismus. Hierfür sind Acetyltransferasen, Phosphotransferasen oder Nukleotidyltransferasen verantwortlich, die zumeist plasmidkodiert sind.
- Verminderte Penetration und aktiver Efflux: Diese Resistenzmechanismen finden sich vor allem bei *Pseudomonas aeruginosa*.
- Veränderung der Zielstruktur: Modifikationen innerhalb der Ribosomen kommen als Ursache einer Resistenz vor. Diese entstehen entweder durch Mutation oder die Bildung von Methyltransferasen.

Es besteht eine weit verbreitete Kreuzresistenz zwischen Gentamicin und anderen Aminoglykosid-Antibiotika.

Es gibt zahlreiche Fälle von partiellen einseitigen Resistenzen, aber auch von kompletten Parallelresistenzen zwischen den Keimen und den verschiedenen Aminoglykosidantibiotika.

#### Grenzwerte

Die Testung von Gentamicin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

Siehe Tabelle

Diese Daten basieren hauptsächlich auf den tatsächlich erreichten pharmakokinetischen

Serumwerten. Für die topischen Zubereitungen von Gentamicin haben die vorliegenden EUCAST-Grenzwerte jedoch keine Bedeutung, da mit der Salbe/Salbenapplikation lokale Antibiotikakonzentrationen erreicht werden, die 250–500fach über diesen Grenzwerten liegen. Durch die hohen Antibiotikakonzentrationen am Wirkort ist die Entwicklung von Resistenzen bei der lokalen Anwendung von Gentamicutan comp Salbe unwahrscheinlich. In einer multizentrischen *in-vitro*-Studie zur Bestimmung der Resistenzsituation bei Hautkeimen gegenüber Gentamicin erwiesen sich alle untersuchten *S. aureus*-Isolate und *S. pyogenes*-Isolate ab einer Konzentration von 128 mg/l als sensibel. Da mit der Salbe- bzw. Salbenformulierung Konzentrationen von bis zu 1.000 mg/l erreicht werden, konnten somit keine *S. aureus*- und *S. pyogenes*-Stämme mit einer Resistenz gegenüber Gentamicin gefunden werden.

#### Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Gentamicin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieüberprüfung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Gentamicin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten aus parenteraler Anwendung der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und –studien (Stand: April 2020). Gesondertes Datenmaterial bezüglich der topischen Applikation liegt nicht vor:

#### Üblicherweise empfindliche Spezies

##### Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

*Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus saprophyticus*\*

EUCAST- (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

| Erreger                                                   | Sensibel                       | Resistent                |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| <b>Enterobacterales</b><br>(systemische Infektionen)      | ( $\leq 2$ mg/l) <sup>1)</sup> | (> 2 mg/l) <sup>1)</sup> |
| <b>Enterobacterales</b><br>(Harnwegsinfektionen)          | $\leq 2$ mg/l                  | > 2 mg/l                 |
| <b>Acinetobacter spp.</b><br>(systemische Infektionen)    | ( $\leq 4$ mg/l) <sup>1)</sup> | (> 4 mg/l) <sup>1)</sup> |
| <b>Acinetobacter spp.</b><br>(Harnwegsinfektionen)        | $\leq 4$ mg/l                  | > 4 mg/l                 |
| <b>Staphylococcus aureus</b><br>(systemische Infektionen) | ( $\leq 1$ mg/l) <sup>1)</sup> | (> 1 mg/l) <sup>1)</sup> |
| Nicht speziesspezifische Grenzwerte*                      | $\leq 0,5$ mg/l                | > 0,5 mg/l               |

<sup>1)</sup> Die Grenzwerte basieren auf dem epidemiologischen Cut-Off-Wert (ECOFF), der Wildtyp-Isolate von solchen mit verminderter Sensibilität unterscheidet.

\* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

**Aerobe Gram-negative Mikroorganismen**

*Acinetobacter baumannii*  
*Acinetobacter pittii*  
*Citrobacter freundii*  
*Citrobacter koseri*  
*Enterobacter cloacae*  
*Escherichia coli*  
*Klebsiella aerogenes*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Morganella morganii*  
*Proteus mirabilis*  
*Proteus vulgaris*<sup>o</sup>  
*Salmonella enterica*  
 (Enteritis-Salmonellen)  
*Serratia liquefaciens*<sup>o</sup>  
*Serratia marcescens*

**Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können****Aerobe Gram-positive Mikroorganismen**

*Staphylococcus epidermidis*+  
*Staphylococcus haemolyticus*+  
*Staphylococcus hominis*

**Von Natur aus resistente Spezies****Aerobe Gram-positive Mikroorganismen**

*Enterococcus* spp.§  
*Streptococcus* spp.§

**Aerobe Gram-negative Mikroorganismen**

*Burkholderia cepacia*  
*Legionella pneumophila*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Stenotrophomonas maltophilia*

**Anaerobe Mikroorganismen**

*Bacteroides* spp.  
*Clostridioides difficile*

**Andere Mikroorganismen**

*Chlamydia* spp.  
*Chlamydomydia* spp.  
*Mycoplasma* spp.  
*Ureaplasma urealyticum*

<sup>o</sup> Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

<sup>+</sup> In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

<sup>§</sup> Klinische Wirksamkeit für die Therapie der Enterokokken- und Streptokokken-Endokarditis in Kombination mit Penicillin belegt, wenn keine hochgradige Resistenz (Enterokokken) vorliegt.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik von topisch angewendeten Glukokortikoiden nach der Penetration der Haut verläuft ähnlich der systemisch angewendeter Glukokortikoide.

**Resorption****Betamethasondipropionat**

Das Ausmaß der perkutanen Resorption von topischen Kortikosteroiden wird durch verschiedene Faktoren wie Grundlage, Unversehrtheit der Haut und der Anwendung von Okklusivverbänden bestimmt. Da topische Kortikosteroide von der normalen, intakten Haut resorbiert werden, kann entzündete Haut und/oder andere Hauterkrankungen

die perkutane Resorption erhöhen. Besonders erhöhen Okklusivverbände die perkutane Resorption von topischen Kortikosteroiden.

Im Humanversuch konnte festgestellt werden, dass erst bei einer Anwendung von über 60 g Gentamicin/Betamethason Salbe pro Tag auf großen Teilen der Körperoberfläche über einen Zeitraum von 4 Wochen bei Psoriasis oder atopischem Ekzem ein vorübergehendes Absinken des Plasmakortisolspiegels auftrat.

**Gentamicinsulfat**

Die Metabolisierung topisch angewendeter Antibiotika nach Penetration der Haut folgt grundsätzlich demselben Schema wie bei parenteral angewendeten.

Bei intramuskulärer Gabe von 1 mg Gentamicin/kg Körpergewicht werden nach 30–60 Minuten mittlere maximale Gentamicin-Konzentrationen von 3,5–6,4 mg/l gemessen. Die Halbwertszeit liegt bei ca. 2 Stunden während der ersten 8–12 Stunden, danach wird Gentamicin langsam mit einer Halbwertszeit von 100–150 Stunden aus tiefen Kompartimenten abgegeben.

Nach topischer Applikation von Gentamicin-Zubereitungen beträgt die dermale Resorptionsrate von Gentamicin bei intakter Haut aus einer 0,1%igen Salbezubereitung ca. 2 % der aufgetragenen Menge, aus einer 0,1%igen Salben-Zubereitung etwa 0,5 %. Aus Wunden werden pro cm<sup>2</sup> Wundfläche aus einer Salbezubereitung durchschnittlich 6,9 µg, aus einer Salbezubereitung 1,5 µg Gentamicin resorbiert. Diese Wirkstoff-Dosen können Serumkonzentrationen bis 1 µg/ml ergeben, die etwa 10 % der minimalen toxischen Spiegel entsprechen. Bei Brandverletzungen wurden nach topischer Gentamicin-Therapie Serumspiegel zwischen 3 und 4,3 µg/ml festgestellt.

**Verteilung, Biotransformation, Ausscheidung**

Glukokortikoide werden an Plasmaproteine in unterschiedlichem Maße gebunden, hauptsächlich in der Leber metabolisiert und in der Regel über die Nieren ausgeschieden. Wird Betamethasondipropionat Nagern intravenös appliziert, so werden die Substanz und ihre Metaboliten mit den Faeces ausgeschieden. Die Substanz wird somit in der Leber metabolisiert und mit der Galle ausgeschieden.

Als Hauptmetaboliten wurden Betamethason-17-propionat und 6β-Hydroxybetamethason-17-propionat gefunden.

Die Ausscheidung erfolgt ausschließlich renal durch glomeruläre Filtration in unveränderter und biologisch aktiver Form.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit****Akute Toxizität**

Gentamicin ist wie alle Aminoglykosidantibiotika potenziell oto- und nephrotoxisch. Basierend auf den konventionellen Studien zum akuten toxischen Potenzial von Betamethasondipropionat lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren von Gentamicutan comp Salbe für den Menschen erkennen.

**Chronische Toxizität****Betamethasondipropionat**

Untersuchungen zur chronischen und subchronischen Toxizität von Betamethasondipropionat zeigten bei oraler und dermalen Applikation dosisabhängige Symptome einer Glukokortikoidüberdosierung (z. B. erhöhte Serumglukose- und Cholesterinwerte, Abnahme der Lymphozyten im peripheren Blut, Knochenmarksdepression, atrophische Veränderungen in Milz, Thymus und Nebennieren sowie verminderte Körpergewichtszunahme).

**Gentamicinsulfat**

Zur subakuten und chronischen Toxizität von Gentamicin liegen eine Reihe von Daten zur systemischen Wirkung vor. Wie alle Aminoglykosidantibiotika ist auch Gentamicin potenziell oto- und nephrotoxisch. Bisherige *In-vitro*-Tests mit Gentamicin ergaben keine Hinweise auf ein klinisch relevantes genotoxisches Potenzial.

**Mutagenität**

In bisherigen Untersuchungen zeigten Gentamicin und Glukokortikoide keine mutagenen Wirkungen. Langzeitstudien zur Überprüfung eines kanzerogenen Potenzials liegen nicht vor.

**Reproduktionstoxizität**

Betamethasondipropionat zeigte in Tierversuchen teratogene Wirkungen (z. B. Gaumenspalten, Skelettanomalien, Untergewicht, Embryoletalität). Untersuchungen zur peri- und postnatalen Toxizität sowie zur Fertilität wurden nicht durchgeführt.

Gentamicin zeigte bei Ratten nach i. m. Verabreichung sehr hoher Dosen (75 mg/kg KG) zu verschiedenen Zeitpunkten der Gestation eine transplazentare Nierentoxizität. Bei Meerschweinchen führte die tägliche i. m. Gabe von 4 mg/kg KG Gentamicin von Tag 48 bis 54 der Gestation zu einer vorübergehenden transplazentaren Nierentoxizität. Von anderen Aminoglykosiden ist bekannt, dass sie zu einer Innenohrschädigung des Fetus führen können.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Weißes Vaseline  
 all-rac-α-Tocopherol  
 Dickflüssiges Paraffin

**6.2 Inkompatibilitäten**

Säure- und insbesondere basische pH-Bedingungen führen zur Zersetzung des Glukokortikoids.

Gentamicinsulfat ist inkompatibel mit anionischen sonstigen Bestandteilen (z. B. wässrige hydrophile Salbe DAB 10).

Wegen möglicher gegenseitiger Inaktivierung sollte Gentamicutan comp Salbe nicht gleichzeitig mit anderen topischen dermatologischen Mitteln angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

36 Monate

Die Haltbarkeit nach Anbruch beträgt 6 Monate.

# Dermapharm

## Gentamicutan® comp 0,64 mg/g + 1,67 mg/g Salbe

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Das Arzneimittel wird durch eine kurze Lagerung im Kühlschrank nicht beeinträchtigt. Eine längerfristige Lagerung im Kühlschrank (mehr als 8 Wochen) ist nicht vorgesehen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtube mit Innenschutzlack (Epoxid-Phenol-Lack) und HDPE-Schraubdeckel mit Durchstechdorn.

Vor der ersten Anwendung muss die Aluminiummembran mit dem Durchstechdorn auf der Außenseite des Schraubdeckels durchstoßen werden.

15 g Salbe  
20 g Salbe  
25 g Salbe  
30 g Salbe  
50 g Salbe  
60 g Salbe

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

Dermapharm Aktiengesellschaft  
Lil-Dagover-Ring 7  
82031 Grünwald  
Deutschland  
Tel.: 089/64186-0  
Fax: 089/64186-130  
E-Mail: service@dermapharm.de

### 8. ZULASSUNGSNUMMER

2201415.00.00

### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

14.10.2021

### 10. STAND DER INFORMATION

März 2023

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt