

PROSPEKTÜS

GENTHAVER 120 mg, 2 ml AMPUL

STERİL - APIROJEN

FORMÜLÜ : Her 2 ml'lik ampulde: 120 mg gentamisine ekivalan gentamisin sülfat

Metil paraben	1.60 mg
Propil paraben	0.20 mg
Sodyum metabisülfid	6.40 mg
Edetat disodyum.....	0.20 mg
İnjesiyonluk su	k.m.

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ : Farmakodinamik Özellikler:

Gentamisin, *Micromonospora purpurea* isimli aktinomiçetten elde edilen suda eriyen bir aminoglikozid antibiyotığıdır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, bakterisid etkisini 30 S ribozomal subünitlere geri dönüşümsüz şekilde bağlanarak duyarlı mikroorganizmalarda protein sentezinin inhibe ettiği düşünülmektedir.

Gentamisin genelde 1-8 mcg/ml'lik konsantrasyonlarda duyarlı mikroorganizmaları in vitro olarak inhibe eder.

Genelde aerobik gram (-) bakterilere ve bazı gram (+) bakterilere karşı etkilidirler. *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *İndol-pozitif ve indol-negatif Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Brucella* , *Yersinia pestis* gibi gram (-) aerobik epidermidis, penisilin ve metisile dirençli suşları dahil *staphylococcus* türleri gibi gram (+) bakterilere karşı etkilidir.

Gentamisin, *Streptococcus pneumoniae* ve birçok streptokok türü, *Bacteroides* ve *Clostridium* türleri gibi özellikle grup D ve anaerobik mikroorganizmalara karşı direnç gösterir.

Farmakokinetik özellikler:

Böbrek fonksiyonu normal olan yetişkinlerde 1 mg/kg'lık tek doz gentamisinin i.m. olarak 30-90 dakika ve aynı dozun i.v. infüzyon şeklinde 2 saatlik sürede uygulanmasıyla 4-7,6 mcg/mL düzeyinde plazma pik konsantrasyonlarına ulaşılır. Bebeklerde 2,5 mg/kg'lık tek dozun i.m. yoldan uygulanmasının ardından genellikle 30-60 dakika içinde 3-5 mcg/mL düzeyinde plazma pik konsantrasyonuna ulaşılabilir.

Gentamisinin yüksek dozlarda, uzun süreli kullanımına bağlı olarak serumda ve dokularda birikme ortaya çıkabilir. Ekstrasellüler sıvı hacmi geniş olan ve ateşli hastalarda ilacın eşit dozlarda verilmesiyle oluşan serum konsantrasyonları normale göre düşüktür. Vücut ısısı normale döndüğünde plazma konsantrasyonu yükselebilir. Ateşli ve anemik hastalarda genelde serum yarılanma ömrü kısalır. Gentamisinin proteine bağlanma oranı düşüktür (% 0 ile % 30).

Serum, lenf, dokular, tükrük, plevral, sinovyal ve peritoneal sıvılarda ve az miktarda safrada, oküler dokularda dağılır. Renal korteks konsantrasyonu bazen serum konsantrasyonunun 8 katına çıkabilir. Serebrospinal sıvıya dağılım genelde düşüktür ve doza, penetrasyon derecesine ve meningeal inflamasyonun derecesine bağlı olarak değişir. Böbrek fonksiyonları normal olan yetişkinlerde ilacın eliminasyon yarılanma ömrü genellikle 2-3 saattir. Tek doz gentamisinin i.m. olarak uygulanmasından sonra 24 saat içinde verilen dozun % 50 - 93'ü böbrek glomerülünden süzülerek değişmeden itrah edilmektedir. Normal renal fonksiyona sahip hastalarda uygulanan dozun idrardan tamamen temizlenmesi yaklaşık 10-20 gün alır ve ilacın tekrarlanan i.m. veya i.v. uygulaması sonrasında terminal eliminasyon yarılanma ömrününün 100 saatin üzerinde olduğu bildirilmiştir.

ENDİKASYONLARI :

Gentamisin, duyarlı gram-negatif suşların sebep olduğu septisemi (neonatal sepsis dahil), kemik ve eklem enfeksiyonlarında, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında (yanıkların neden olduğu enfeksiyonlar da dahil), idrar yolları enfeksiyonlarında, bakteriyel septisemi ve endokardit de ise empirik tedavide gram pozitif etkili bir ilaçla birlikte kullanılmalıdır.

KONTRENDİKASYONLARI :

Gentamisine ve diğer aminoglikozidlere, formül içinde yer alan herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalarda kontrendikedir.

UYARILAR/ÖNLEMLER :

1. Tinnitus, vertigo, subklinik yüksek frekanslı işitme kaybı, böbrek yetmezliği olan, aminoglikozidler ile yüksek dozlarda ve/veya uzun süreli tedavi gören, önceden ototoksik ilaçlar almış olan hastalar ve geriatric hastalar ilacın ototoksik etkisine karşı daha duyarlıdırlar. Bu hastalar tedavi sırasında sekizinci kranial sinir harabiyeti belirtileri açısından dikkatle incelenmelidirler.
2. Tedavi esnasında ototoksisite belirtileri (örn: başdönmesi, vertigo, tinnitus, kulaklarda uğultu, işitme kaybı) veya nefrotoksisite belirtileri (örn: kreatinin klirensinin veya idrar özgül ağırlığının azalması, BUN ve/veya serum kreatinin konsantrasyonlarının artması, oligüri) geliştiği takdirde ilaç kesilmeli veya doz azaltılmalıdır. Böbrek irritasyon belirtileri (idrarda hücreler, kümeler veya protein görülmesi) hasta hidrasyonunun endike olan şekilde artırılmasını ve dozun azaltılmasını gerektirebilir.
3. Gentamisin tedavisinden önce böbrek fonksiyonları değerlendirilmeli ve tedavi sırasında da düzenli aralıklarla takip edilmelidir. Geriatric hastalarda BUN veya serum kreatinin konsantrasyonlarından tespit edilemeyecek bir böbrek fonksiyon bozukluğu meydana gelebileceğinden, kreatinin klerensi bu hastalarda böbrek fonksiyonu açısından daha yararlı bir gösterge olabilir.
4. Gentamisinin terapötik indeksi dardır. Özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda ilacın pik ve taban konsantrasyonları periyodik olarak izlenmeli ve doz ayarlanması yapılmalıdır. Gentamisinin uzun süreli serum konsantrasyonu 10-12 mcg/mL'yi geçmemelidir.
5. İdrar miktarı progresif olarak azaldığı veya azotemi arttığı takdirde, gentamisin tedavisi kesilmelidir.
6. Gentamisin nöromusküler blokaj oluşturma potansiyeli sonucu kas zayıflığını şiddetlendirebileceğinden, myastenia gravis ve parkinson sendromu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.
7. Tedavi sırasında solunum felci belirtileri meydana geldiği takdirde ilaç derhal kesilmeli ve solunum desteklenmelidir.
8. Gentamisin kullanımı, mantarlar dahil, duyarlı olmayan mikroorganizmaların aşırı derecede çoğalmalarına neden olabilir. Süperenfeksiyon meydana geldiği takdirde ilaç kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır.
9. Yeni doğanlarda ve prematürelere böbrek fonksiyonlarının olgunlaşmamış olması ve bunun sonucu olarak ilaçların serumdaki yarılanma sürelerinin uzun olması nedeniyle gentamisin bu hastalarda dikkatle ve azaltılmış dozda kullanılmalıdır.

Gebelik ve Laktasyonda Kullanımı :

Gentamisin plasentaya geçer. Gentamisin D gebelik kategorisine girmektedir. Yani; gebelik sırasında sadece daha güvenli ilaçların kullanılmadığı veya etkisiz kaldığı , yaşamı tehdit eden durumlarda veya ağır enfeksiyonlarda kullanılmalıdır. Gentamisin düşük miktarlarda anne sütüne de geçer.

Makine ve Teçhizat Kullanımına Etkileri :

Gentamisin kullanımına bağlı olarak ototoksisite, ataksi, kulaklarda uğuldama, vertigo, uyuşukluk, periferik nöropati gibi otik ve santral sinir sistemine ait yan etkiler oluşabileceğinden araç ve dikkat gerektiren makina kullanan hastalar bu konuda uyarılmalıdırlar.

YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER :

Ototoksik Etkileri :

Sekizinci kraniyal sinir harabiyeti, nistagmus, başdönmesi, vertigo, ataksi gibi vestibüler semptomlar, tinnitus, kulaklarda uğultu ve çeşitli derecelerde işitme fonksiyonu bozukluğu gibi işitme semptomlarıyla kendini gösterebilir. Sadece odimetri testlerinde saptanabilen yüksek frekans algılama kaybı genellikle klinik işitme kaybından önce meydana gelir.

Harabiyet yaygın ise, işitme kaybı kalıcı olabilir. Gentamisin kullanımında ototoksikite formlarının her ikisi de meydana gelebilir de vestibüler semptomlar daha yaygındır.

Böbrekler ve Elektrolitler Üzerindeki Etkileri :

Tübüler nekroz, BUN, nonprotein nitrojen (NPN)'ye serum kreatinin konsantrasyonunda artış, idrar yoğunluğunda ve kreatinin klirensinde azalma, proteinüri, idrarda hücreler veya kümeler görülebilir. Birçok hastada nonoligürik azotemi gelişir, oligüri nadiren meydana gelir. Nadiren parestezi, tetani, konfüzyon ve pozitif Chvostek ve Trousseau belirtileri ile ilişkili olabilecek hipokalsemi, hipomagnezemi ve hipokalemi ile kendini gösteren renal elektrolit kaybı da görülür. Bu elektrolit kaybı bebeklerde görüldüğü takdirde tetani ve kas zayıflığı bunun en önemli belirtileridir.

Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri :

Nöromusküler blokaj oluşturabilir ve geri döndürülmesi kolay değildir.

Uyuşukluk, cilt yanması, kas seğirmesi, nöbet ve myastenia gravis benzeri belirtiler gösteren periferik nöropati veya ensefalopati, başağrısı, tremor, letarji, parestezi, periferik nevrit , araknoidit, organik beyin sendromu görülebilir. Bulanık görüş, görme rahatsızlıkları, skotomlar, kör nokta büyümesi ile ortaya çıkan optik nevrit vakaları da bildirilmiştir. **Duyarlılık Reaksiyonları :**

Kızarıklık, ürtiker, stomatit, pruritus, genelleşmiş yanma, ateş ve eosinofili gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları, geçici agranülozitoz, anafilaksi, ekfoliyatif dermatit, toksik epidermal nekroliz, eritema multiforme, Stevens - Johnson sendromu gibi ciddi dermatolojik reaksiyonlar nadiren bildirilmiştir.

Diğer Etkiler:

Seyrek olarak bulantı, kusma, anemi, lökopeni, granülozitopeni, trombositopeni,taşikardi, splenomegali, karaciğer nekrozu, hipotansiyon, serum AST (SGOT), ALT (SGPT), LDH, alkali fosfataz değerlerinde ve bilirubin konsantrasyonunda geçici artış, anoreksi, kilo kaybı, mental depresyon, tükürük salgısında artış, görülebilir. i.m. veya i.v. uygulama sonrası lokal irritasyon, steril abse, subkütan atrofi, yağ nekrozu, tromboflebit oluşabilir.

BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ.

İLAĊ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞMELER:

Gentamisin diğer aminoglikozidler, asiklovir, amfoterisin B, basitrasin, kapreomisin, sefalosporinler, kolistin, sisplatin, metoksifluran, polimiksin B, vankomisin gibi nörotoksik, ototoksik ve nefrotoksik potansiyele sahip diğer ilaçlarla birlikte kullanımı toksik etkileri şiddetlendirebilir. Gentamisin, etakrinik asit, furosemid, üre veya mannitol ile birlikte kullanıldığında ototoksisite riski artacağından aynı zamanda verilmemelidirler. Dimenhidrinat ve diğer antiemetikler vestibüler ototoksisite semptomlarını maskeleyebilirler. Gentamisinin süksinil kolin ve tubokürarin gibi nöromusküler blokaj yapan ajanlar ve genel anestezipler ile birlikte kullanımı nöromusküler blokajı güçlendirebilir ve solunum felcine yol açabilir.

P-laktam antibiyotikleri, vankomisin ve geniş spektrumlu penisilinler gentamisin ile birlikte kullanıldıklarında *enterokoklar* ve *Pseudomonas aeruginosa* dahil bazı mikroorganizmalar üzerinde çoğunlukla sinerjistik etki göstermektedirler.

Geniş spektrumlu bir penisilin ile gentamisinin aynı zamanda uygulanması, özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda serum gentamisinin konsantrasyonunun ve eliminasyon yarılanma ömrünün (t 1/2) azalmasına yol açmıştır.

Penisilinler gentamisini in vitro koşullarda inaktive edebilirler. Eşzamanlı tedavi gören hastalarda serum gentamisin tayinlerinin hassasiyetle yapılabilmesini sağlamak için analizlerin hemen yapılamaması halinde kan örneklerinin alındığı tüplere penisilnaz eklenmelidir.

Kloramfenikol, klindamisin ve tetrasiklin, gentamisinin bakterisid etkisini in vitro olarak antagonize eder.

İmipenem ve gentamisinin antibakteriyel aktivitesi in vitro olarak *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* ve *Listeria monocytogenes* dahil bazı gram (+) bakterilere karşı additif ve sinerjistikdir.

Gentamisin ve indometazinin prematüre yeni doğanlarda birlikte kullanımı gentamisinin serumdaki doruk ve taban konsantrasyonlarını artırır.

Prostaglandin sentezi inhibitörleri (örn: Aspirin) gentamisinin nefrotoksisitesini arttırabilir.

KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU :

Gentamisin sülfat i.m. injeksiyon veya i.v. infüzyon şeklinde uygulanır. Yetişkinlerde, ilacın i.v. infüzyonları gentamisinin hesaplanan dozunun 50-200 ml % 0,9'luk Sodyum Klorür seyreltilmesi yoluyla hazırlanır. Seyreltilen çözelti 30 dakika ile 2 saat arasındaki bir süre içinde infüze edilmelidir. Pediatrik hastalarda infüzyon hacmi hastanın ihtiyaçlarına göre değişmekle birlikte 30 dakika ile 2 saat arasındaki bir süre içinde uygulanmalıdır. Gentamisin sülfat dozu gentamisin olarak ifade edilir. i.m. ve i.v. doz aynıdır ve hesaplanmasında tahmini ideal vücut ağırlığı baz alınır.

Böbrek fonksiyonu normal olan yetişkinlerde intramusküler olarak günde 1 kez 160 mg'lık 1 ampul kullanılır. Günlük tek doz uygulamalar arasındaki süre 24 saat olmalıdır.

Yaşamı tehdit eden nitelikteki enfeksiyonlarda doz bir günde, 3 veya 4 eşit kısma bölünmüş olarak 5 mg/kg'a kadar yükseltilebilir, klinik açıdan endike olduğu an doz 3 mg/kg düzeyine düşürülmelidir. Çocuklara 8 saat arayla, eşit bölünmüş dozlar halinde, günde 6-7,5 mg/kg, bebeklere ve yeni doğanlara 8 saat arayla eşit dozlara bölünmüş olarak günde 7,5 mg/kg verilebilir; 1 haftalık veya daha küçük prematüre veya normal bebeklere her 12 saatte bir 2,5 mg/kg verilmelidir.

Gentamisin dozu, doz gereksiniminin hesaplanmasıyla ilgili uygun farmakokinetik yöntemler ve serum konsantrasyonu - zaman oranı sabitesinden türetilen hastaya özgü farmakokinetik parametreler (örn: eliminasyon hızı sabitesi, dağılım hacmi) kullanılarak tayin edilmelidir. Doz

taininde, neden olan mikroorganizmanın duyarlılığı, enfeksiyonun şiddeti ve hastanın bağışıklık ve klinik durumu da gözönüne alınmalıdır.

Bakteriyal Endokardit Profilaksisi :

Geçici bakteriyemiye neden olma ihtimali bulunan bazı gastrointestinal, safra kanalı veya genitoüriner kanal işlemleri uygulanacak olan yüksek veya orta düzeyde risk altındaki hastalarda enterokok kökenli endokarditin profilaksisi için birçok hastaya gentamisine birlikte verilen bir ampisilin başlangıç dozundan oluşan 2 dozlu parenteral rejim uygulaması tavsiye edilmektedir.

Akut Pelvik İnflamatuvar Hastalığı :

Böbrek fonksiyonları normal olan gençlere ve yetişkinlere başlangıç dozu olarak 2 mg/kg i.m. veya i.v. gentamisin verilebilir ve bunun ardından her 8 saatte bir bu uygulama 1,5 mg/kg düzeyinde tekrarlanabilir. Gentamisin dozu ve dozlam aralığı serum gentamisin konsantrasyonlarına göre ayarlanmalıdır. Aynı zamanda, klindamisin fosfat her 8 saatte bir i.v. yolla 900 mg (klindamisin olarak) dozda uygulanmalı ve ateşin düşmesinden sonra her iki ilacın i.v. yolla uygulanmasına en az 48 saat devam edilmelidir. Daha sonra, 10-14 günlük tedaviyi tamamlamak için günde 4 kez (her 6 saatte bir) 450 mg oral doz halinde klindamisine devam edilmelidir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ve dozlam aralığı ilacın serum konsantrasyonlarına ve böbrek yetmezliği derecesine göre ayarlanmalıdır. Başlangıç dozu olarak 1-1,7 mg/kg, idame tedavisi için ise hastanın sabit haldeki serum kreatinin miktarının (mg/dL cinsinden) 8 ile çarpılması yoluyla hesaplanacak aralıklarla (saat olarak) 1 mg/kg dozların uygulanabileceğini belirtmektedirler.

Gentamisin Beklenen Serum Doruk

<u>Yükleme Dozu</u>	<u>Konsantrasyonu</u>
1-2 mg/kg	4-10 mcg/mL

Renal yetmezliği olan hastalarda yukarıda belirtilen serum doruk konsantrasyonunu sürdürmek için gerekli olan idame dozu aşağıdaki formüle göre hesaplanır ve yükleme dozunun yüzdesi olarak belirtilir.

Erkeklerde kreatinin klirensi :

$$(140 - \text{Yaş})$$

Serum kreatinini

Kadınlarda kreatinin klerensi = 0,85 x Erkeklerdeki kreatinin klerensi.

Kreatinin klerensi(ml/dak) Yarılanma ömrü(saat) 8 saat 12 saat

24 saat

90	3,1	84 %	-	
80	3,4	80 %	91 %	
70	3,9	76 %	88 %	
60	4,5	71 %	84 %	
50	5,3	65 %	79 %	
40	6,5	57 %	72 %	92 %
30	8,4	48 %	63 %	86 %
25	9,9	43 %	57 %	81 %
20	11,9	37 %	50 %	75 %
17	13,6	33 %	46 %	70 %

15	15,1	31 %	42 %	67 %
12	17,9	27 %	37 %	61 %
(O) 10	20,4	24 %	34 %	56 %
7	25,9	19 %	28 %	47 %
5	31,5	16 %	23 %	41 %
2	46,8	11 %	16 %	30 %
0	69,3	8 %	11 %	21

(O) Serum kreatinin klerensi < 10 ml/dak olan hastalarda doz ayarlaması ilacın ölçülen serum konsantrasyonu ile desteklenmelidir.

Böbrek yetmezliği olan hastalara alternatif olarak hesaplanan yarılanma ömürlerine yaklaşık olarak eşit olan aralıklarla, yükleme dozunun yarısı verilmelidir. Bu doz hesaplama yöntemleri hemodiyaliz, peritoneal diyaliz uygulanan hastalarda ve çocuklarda kullanılmamalıdır.

Gentamisin ile tedavi süresi tüm hastalar için 7-10 gündür.

DOZ AŞIMI HALİNDE ALINACAK TEDBİRLER :

Gentamisinin yüksek dozda kullanılması ile ortaya çıkan en ciddi yan etki nöromusküler blokajdır ve geri döndürülmesi kolay değildir. Kalsiyum tuzları bazı vakalarda başarıyla kullanılmış olmakla birlikte, mekanik olarak solunumun desteklenmesine gerek olabilir. Antikolinesterazlar da verilebilir.

Gentamisin uyarımına bağlı nöromusküler blokajın geri döndürülmesinde neostigmin etkinliği büyük değişiklikler göstermektedir. Hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz ilacın vücuttan uzaklaştırılmasında yardımcı olabilir. Peritoneal diyaliz ile gentamisinin kandan uzaklaştırılma oranı hemodiyalize göre oldukça azdır. Yeni doğanlarda kan transfüzyonu da uygulanabilir.

SAKLAMA KOŞULLARI:

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:

2 ml'lik Ampul

Piyasada Mevcut Diğer Farmasötik Dozaj Şekilleri:

Genthaver 40 mg, 1 ml Ampul
 Genthaver 20 mg, 2 ml Ampul
 Genthaver 80 mg, 2 ml Ampul
 Genthaver 160 mg, 2 ml Ampül
 Genthaver Göz - Kulak Damlası, 5 ml

Reçete ile satılır.

Doktora danışmadan kullanmayınız.

Çocukların erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

Ruhsat Tarihi ve No : 18.06.2002 / 200-45

Ruhsat Sahibi ve İmal Yeri : BİOSEL İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Beykoz/İSTANBUL