KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. Tıbbi Farmasötik Ürünün Adı :

GENTHAVER 120 mg, 2 ml AMPUL

2. Kalitatif ve Kantitatif Terkibi :

Her 2 ml'lik ampulde :

Metil paraben ..... 1.60 mg

Propil paraben ..... 0.20 mg

Sodyum metabisülfit ..... 6.40 mg

120 mg gentamisine ekivalan gentamisin sülfat

3. Farmasötik Formu :

Küçük hacimli parenteral solüsyon.

4. Klinik Bilgiler :

4.1. Terapötik Endikasyonu :

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.

4.2. Pozoloji ve Kullanım Şekli :

Gentamisin sülfat i.m. injeksiyon veya i.v. infüzyon şeklinde uygulanır. Tedavi süresinin mümkün olduğunca kısa tutulması tercih edilmelidir. Doz hastanın ağırlığına, hastalığın şiddetine ve böbrek fonksiyonlarının normal veya enfeksiyon durumunda olmasına göre tespit edilmelidir.

Yetişkinlerde, ilacın i.v. infüzyonları gentamisinin hesaplanan dozunun 50-200 ml % 0,9'luk Sodyum klorür veya % 5'lik Dekstroz solüsyonu ile seyreltilmesi yoluyla hazırlanır. Seyreltilen çözelti 30 dakika ile 2 saat arasındaki bir süre içinde infüze edilmelidir. Uygulama süresi 30 dakika ile 2 saat arasında bir süre olmalıdır. Gentamisin sülfat dozu gentamisin olarak ifade edilir. i.m. ve i.v. doz aynıdır ve hesaplanmasında tahmini ideal vücut ağırlığı baz alınır. Çocuklar için gentamisin tedavisinde Genthaver 20 mg veya Genthaver 40 mg Ampul formları kullanılır.

Böbrek fonksiyonu normal olan yetişkinlerde intramüsküler 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. 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 tayininde, 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 gentamisinle birlikte verilen bir ampisilin başlangıç dozundan oluşan 2 dozlu parenteral rejim uygulaması tavsiye edilmektedir.

İşleme başladıktan sonra :

- 30 dakika içinde i.m. veya i.v. gentamisin (yetişkinlerde ve çocuklarda 1,5 mg/kg; maksimum yetişkin dozu 120 mg) ile birlikte i.m. veya i.v. ampisilin (yetişkinlerde 2 g ve çocuklarda 50 mg/kg) verilmelidir. 6 saat sonra uygulanan ikinci doz i.m. veya i.v. ampisilinden (yetişkinlerde 1 g ve çocuklarda 25 mg/kg) oluşabilir.

- Penisiline karşı allerjisi olan kişilerde işleme başlandıktan sonra 30 dakika içinde uygulanmak üzere, i.m. veya i.v. gentamisin (yetişkinlerde ve çocuklarda 1,5 mg/kg; maksimum yetişkin dozu 120 mg) ile birlikte i.v. vankomisin (yetişkinlerde 1 g ve çocuklarda 20 mg/kg) verilmesi tavsiye edilmektedir, idame dozu gerekli değildir.

İşlemden 1 saat önce başlayarak :

- Bir saatten uzun bir süre içinde i.v. yolla 1 g vankomisin ve işlemden 1 saat önce i.m. veya i.v. yolla 1,5 mg/kg (80 mg maksimum doza kadar) gentamisin uygulanmalıdır ve bu dozlar 8 saat sonra tekrarlanabilir. Çocuklara 1 saatten fazla süre içinde 20 mg/kg i.v. vankomisin ve aynı aralıklarla 2 mg/kg i.m. veya i.v. gentamisin verilmelidir.

- İşlemden 30 dakika önce:

  i.m. veya i.v. yolla 1,5 mg/kg (80 mg maksimum doza kadar) ve 2 g ampisilin ve 6 saat sonra 25 mg/kg oral amoksisilin uygulanabilir. Alternatif olarak, oral idame dozu yerine, 8 saat sonra parenteral rejim tekrarlanabilir.

Akut Pelvik Enflamatuar 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 Pik Konsantrasyonu
Yükleme Dozu	4 -10 mcg/mL

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

Erkeklerde kreatinin klirensi :

(140 - Yaş) _____

Serum kreatinini

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

Kreatinin klirensi (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 %
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 klirensi < 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 hastalarda 7-10 gündür.

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

4.4. Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri :
Gentamisin Ampul, formülünde sodyum metabisülfit içerdiğinden özellikle astımlı hastalarda anafilaksi dahil allerjik tipte reaksiyonlara yol açabilir.

Önceden başlamış tinnitus, vertigo, subklinik yüksek frekanslı işitme kaybı, böbrek yetmezliği olan hastalar, aminoglikozidler ile yüksek dozlarda ve/veya uzun süreli tedavi gören, önceden ototoksik ilaçlar almış olan hastalar ve geriatrik hastalar genellikle ototoksisiteye karşı duyarlıdırlar ve gentamisin tedavisi sırasında bu hastaların sekizinci kraniyal sinir harabiyeti belirtileri açısından dikkatle incelenmeleri gerekir. Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda, mutad doz aşılmadığı sürece toksisite riskinin düşük olduğu görülmektedir.

Gentamisin tedavisinden önce böbrek fonksiyonları değerlendirilmeli ve tedavi sırasında düzenli aralıklarla takip edilmelidir.

Geriatrik hastalarda BUN veya serum kreatinin konsantrasyonlarından tespit edilemeyecek bir böbrek fonksiyon bozukluğu meydana gelebileceğinden, kreatinin klirensi bu hastalarda böbrek fonksiyonu açısından daha yararlı bir gösterge olabilir.

Gentamisinin terapötik indeksi dardır. Nedensel bir ilişki saptanamamış olmakla birlikte, ototoksisite ve nefrotoksisite ilacın serumdaki yüksek pik veya taban konsantrasyonu ile ilgili olabilir. Özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda gentamisinin pik ve taban konsantrasyonları periyodik olarak izlenmeli ve doz ayarlanması yapılmalıdır. Gentamisinin uzun süreli serum konsantrasyonu 10-12 mcg/ml'yi geçmemelidir.

Gentamisinin tedavisi sırasında böbrek irritasyon belirtileri (idrarda hücreler, kümeler veya protein görülmesi) hasta hidrasyonunun endike olan şekilde arttırılmasını ve dozun azaltılmasını gerektirebilir.

Tedavi esnasında ototoksisite belirtileri (örn: başdönmesi, vertigo, tinnitus, kulaklarda uğultu veya 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. İdrar miktarı progresif olarak azaldığı veya azotemi arttığı takdirde, gentamisin tedavisi kesilmelidir.

Gentamisin nöromusküler blokaj oluşturma potansiyeli sonucu kas zayıflığını şiddetlendirebileceğinden, myastenia gravis ve parkinson sendromu gibi nöromüsküler rahatsızlıkları olan hastalarda bu ilaçlar dikkatle kullanılmalıdır. Tedavi sırasında solunum felci belirtileri meydana geldiği takdirde, ilaç derhal kesilmeli ve solunum desteklenmelidir. Gentamisin kullanımı, mantarlar dahil, duyarlı olmayan mikroorganizmaların aşırı derecede çoğalmalarına yol açabilir. Süperenfeksiyon meydana geldiği takdirde ilaç kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

4.5. Diğer İlaçlarla Etkileşim ve Diğer Etkileşim Türleri :

Nörotoksik, Ototoksik veya Nefrotoksik İlaçlar :

Gentamisinin 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. Bu ilaçların aynı anda ve/veya sıralı olarak kullanımından kaçınılmalıdır. İlaçların gösterdiği addİtif etki, değişen serum ve doku konsantrasyonları nedeniyle ototoksisite riskinde artış ihtimali bulunduğundan, gentamisin etakrinik asit, furosemid, üre veya mannitol ile aynı zamanda verilmemelidir. Dimenhidrinat ve diğer antiemetiklerin vestibüler ototoksisite semptomlarını maskeleyebileceği hatırda tutulmalıdır.

Genel Anestezikler ve Nöromusküler Blokaj Ajanları :

Gentamisinin süksinil kolin ve tubokürarin gibi nöromusküler blokaj yapan ajanlar ve genel anestezikler ile birlikte kullanımı nöromusküler blokajı güçlendirebilir ve solunum felcine yol açabilir. Gentamisin, bu tür ajanların verildiği hastalarda dikkatle kullanılmalı ve bu hastalar solunum depresyonu belirtileri açısından gözlem altında tutulmalıdır.

Anti-Enfektif Ajanlar :

P-laktam antibiyotikleri, vankomisin ve geniş spektrumlu penisilinler gentamisin ile birlikte kullanıldıklarında enterokoklar ve Pseudomonas aeruginosa dahil bazı mikroorganizmalar üzerinde çoğunlukla sinerjist etki göstermektedirler. Gentamisin ve geniş spektrumlu penisilinler birlikte kullanıldıklarında nadiren antagonizma da görülebilir. Bu nedenle bu iki ilaçla eşzamanlı tedavi endike olduğunda izole edilmiş mikroorganizmalara karşı sinerjizmi göstermek amacıyla gerekli in vitro çalışmalar yapılmalıdır.

Geniş spektrumlu bir penisilin ile gentamisinin aynı zamanda uygulanması, özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda serum gentamisin konsantrasyonunun ve eliminasyon yarılanma ömrünün ($t_{<1/2}$) azalmasına yol açmıştır. Dolayısıyla, geniş spektrumlu penisilin çok yüksek dozlarda kullanıldığında veya hastada böbrek fonksiyon bozukluğu varsa, eşzamanlı tedavi uygulanan hastalarda serum gentamisin konsantrasyonları takip edilmelidir.

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 penisilinaz eklenmelidir.

Kloramfenikol, klindamisin ve tetrasiklinin gentamisin bakterisid aktivitesini in vitro olarak antagonize ettiği bildirilmiş olup, in vivo antagonizma kesin olarak gösterilmemiştir.

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

Nonsteroidal Anti-Enflamatuar Ajanlar :

Gentamisin ve indometazinin prematüre yeni doğanlarda birlikte kullanımı gentamisinin serumdaki taban ve tepe konsantrasyonlarını arttırır. İki ilacın beraber kullanılması halinde gentamisinin serum konsantrasyonu ve böbrek fonksiyonları yakından takip edilmeli ve dozaj buna göre ayarlanmalıdır.

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

4.6. Gebelik ve Laktasyonda Kullanımı :

Gentamisin gebelere uygulandığında fetusa zarar verebilirse de, bu ilacın kullanılmasından kaynaklanan potansiyel yararlar fetusla ilgili muhtemel zararlara rağmen belirli şartlar altında kabul edilebilirler. Gentamisinin plasentadan geçtiği gösterilmiştir. Gentamisin, gebelik sırasında sadece daha güvenli ilaçların kullanılamadığı ya da etkisiz kaldığı, yaşamı tehdit eden durumlarda veya ağır enfeksiyonlarda kullanılmalıdır.

Gentamisinin gebelik sırasında uygulanması ya da hastanın ilacı kullanması sırasında hamile kalması halinde, bu ilacın fetus üzerindeki potansiyel tehlikeleri hakkında hasta uyarılmalıdır. Gentamisin, düşük miktarlarda anne sütüne de geçer. Emzirilen bebeklerde ilaca karşı ciddi advers reaksiyonlar oluşma potansiyeli nedeniyle, ilacın anne için önemi dikkate alınarak, emzirmenin ya da ilacın kesilmesine karar verilmelidir.

4.7. Araç ve Makina Kullanmaya Etkisi :

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.

4.8. İstenmeyen Etkiler :

Ototoksisite ve nefrotoksisite gentamisin tedavisinin en ciddi yan etkileridir ve büyük olasılıkla geriatrik veya dehidrate hastalarda, böbrek yetmezliği olan hastalarda, ilaçlardan birini yüksek dozlarda veya uzun süre almakta olan, aynı zamanda başka ototoksik ve/veya nefrotoksik ilaçları alan hastalarda meydana gelir.

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 odiometri testlerinde saptanabilen yüksek frekans algılama kaybı genellikle klinik işitme kaybından önce meydana gelir.

Harabiyet yaygın ise, işitme kaybı kalıcı olabilir. Gentamisinin kullanımında ototoksisite formlarının her ikisi de meydana gelebilirse 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 bulunmasıyla gentamisine bağlı nefrotoksisite tespit edilebilir. Gentamisine bağlı nefrotoksisitesi olan birçok hastada

nonoligürik azotemi gelişir, oligüri nadiren meydana gelir. Gentamisin uygulanan hastalarda aminoasidüri ve metabolik asidoz ile karakterize olan bir Fanconi-benzeri sendrom (proksimal böbrek tübülü fonksiyon bozukluğu) da meydana gelmiştir. Nadiren parestezi, tetani, konfüzyon ve pozitif Chvostek ve Trousseau belirtileri ile ilişkili olabilecek hipokalsemi, hipomagnezemi ve hipokalemi ile kendini gösteren renal elektrolit kaybı da bildirilmiştir. Bu elektrolit kaybı bebeklerde görüldüğü takdirde tetani ve kas zayıflığı bunun en önemli belirtileridir. Gentamisine bağlı olarak oluşan renal toksisite genelde ilacın kesilmesiyle geri dönse de, nadiren üremiye bağlı ölüm meydana gelmiştir.

Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri :

Gentamisin nöromusküler blokaj oluşturabilir. Gentamisin tarafından oluşturulan blokaj genellikle doza bağlı olmasına rağmen, nadiren solunum felcine yol açabilir. İlaç, seröz yüzeylere uygulandığında (intraplevral enjeksiyon veya peritoneal instillasyonda olduğu gibi) ya da nöromusküler hastalığı (örn: myastenia gravis), hipokalsemisi bulunan, genel anestezik, nöromusküler blokaj ajanları verilen ya da büyük hacimde sitratlı kan transfüzyonu yapılan hastalarda nöromusküler etkilerin meydana gelme ihtimali çok daha yüksektir. İlaç uyarımlı nöromusküler blokajın geri döndürülmesi kolay değildir.

Gentamisinle tedavi sırasında uyuşukluk, cilt yanması, kas seğirmesi, nöbet ve myastenia gravis benzeri belirtiler gösteren periferik nöropati veya ensefalopati meydana geldiği bildirilmiştir. Nadiren başağrısı, tremor, letarji, parestezi, periferik nevrit, araknoidit, ensefalopati ve akut organik beyin sendromu gibi diğer nörotoksik etkiler görülür. Gentamisin ile yapılan tedavide bulanık görüş, görme rahatsızlıkları, skotomlar, kör nokta büyümesi ile ortaya çıkan optik nevrit vakaları da bildirilmiştir. Bu ilaçların intratekal yolla uygulanması sinir ucu ağrısı, enjeksiyon bölgesinde yanma, parapleji, radikülit, transvers miyelit ve araknoidit gibi belirtiler ortaya çıkarmıştır.

Duyarlılık Reaksiyonları :

Nadiren kızarıklık, ürtiker, stomatit, pruritus, genelleşmiş yanma, ateş ve eosinofili gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelmiştir. Geçici agranülositoz, anafilaksi ve eksfolyatif dermatit, toksik epidermal nekroliz, eritema multiforme ve Stevens - Johnson sendromu gibi ciddi dermatolojik reaksiyonlar nadiren bildirilmiş olup, ölüm vakaları da ender olarak meydana gelmektedir.

Diğer Etkiler :

Daha seyrek bildirilen diğer advers etkiler bulantı, kusma, anemi, lökopeni, granülositopeni, trombositopeni, taşikardi, artralji, geçici hepatomegali, splenomegali, karaciğer nekrozu, miyokardit, hipotansiyon, retikülosit sayısında artış veya azalma, serum AST (SGOT), ALT (SGPT), LDH, alkali fosfataz değerlerinde ve bilirubin konsantrasyonunda geçici artıştır. Nadiren anoreksi, kilo kaybı, mental depresyon, tükrük salgısı artışı, hipertansiyon, alopezi, purpura, pseudotumar cerebri, pulmoner fibrozis ve larenks ödemi de görülebilir. i.m. veya i.v. uygulama sonrası lokal irritasyon, steril abse, subkutan atrofi, yağ nekrozu ve tromboflebit meydana gelmiştir.

Sefazolin ve gentamisin sülfat ile eşzamanlı i.v. tedavi gören en az bir hastada üst karın bölümünde ve göğüste bir süre önce meydana gelmiş bir güneş yanığı alanı üzerine yayılmış, pruritik, eritematöz, makülopapüler erüpsiyon ile karakterize olan, anamnestik fotosensitivite benzeri bir dermatit bildirilmiştir.

4.9. Doz Aşımı :

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.

5. Farmakolojik Özellikler :

5.1. Farmakodinamik Özellikler :

Gentamisin, Micromonospora purpurea isimli aktinomiçetten elde edilen suda eriyen bir aminoglikozid antibiyotiğidir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, bakterisid etkisini 30 S ribozomal subünitelere irreversibl 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.

Etki spektrumu :

Gram (-) Aerobik Bakteriler :

Acinetobacter

Citrobacter

Enterobacter

Escherichia coli

Klebsiella

İndol-pozitif ve indol-negatif Proteus

Providencia

Salmonella

Serratia

Shigella

Pseudomonas aeruginosa

Brucella

Yersinia pestis

Gram (+) Bakteriler :

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus türleri (penisilin ve metisiline dirençli suşlar da dahil)

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

5.2. Farmakokinetik Özellikler :

Böbrek fonksiyonu normal olan yetişkinlerde 1 mg/kg düzeyinde tek doz i.m. gentamisin uygulaması sonrasında 30-90 dakika içinde 4-7,6 mcg/mL düzeyinde plazma pik konsantrasyonuna ulaşılır. Aynı

doz 2 saat süreyle i.v. infüzyonu yoluyla uygulandığında, ilacın aynı plazma pik konsantrasyonlarına ulaşılabilir. 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. Böbrek fonksiyonu normal olan hastalara 7-10 gün boyunca 8 saatlik aralıklarla uygulanan 1,0 mg/kg'lık gentamisin dozu serumda birikmeye neden olmaz. İntratekal uygulama sonrası gentamisinin serebrospinal sıvı (BOS) konsantrasyonları uygulanan doza, injeksiyon bölgesine, dozun seyreltildiği hacme ve BOS akışı obstrüksiyonu varlığına veya yokluğuna bağlıdır. Elde edilen kan konsantrasyonları hastalara göre önemli değişiklikler gösterebilir. Yetişkinlerde yapılan bir çalışmada intralumbar injeksiyon yoluyla uygulanan 3-4 mg'lık tek doz gentamisin ile 24 saatte ortalama 6,2 mcg/mL'lik BOS ilaç konsantrasyonuna ulaşılmıştır.
Bir başka çalışmada, intratekal 4 mg gentamisin uygulanması ile ilacın BOS konsantrasyonu 8 saat süreyle 19 - 46 mcg/mL düzeyinde olmuş ve 20 saatte 3 mcg/mL'nin altına inmiştir. İntraventriküler uygulama santral sinir sisteminde genellikle yüksek konsantrasyon düzeyleri oluşturur.

Gentamisinin yüksek dozlarda, uzun süreli kullanımına bağlı olarak serumda ve dokularda birikme ortaya çıkabilir. Özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda bu birikme, çok daha belirgindir. Gentamisin ekstrasellüler sıvıda dağıldığı için ekstrasellüler sıvı hacmi geniş olan hastalarda plazma pik konsantrasyonları normale göre düşük olabilir. İlacın eşit dozlarda verilmesiyle oluşan serum konsantrasyonları ateşli hastalarda normal hastalara oranla daha 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 arasında değişir.

Parenteral uygulamayı takiben serumda, lenfde, dokularda, tükrükte, plevral, sinovyal ve peritoneal sıvılarda dağılır. Renal korteksteki konsantrasyonu bazen serum konsantrasyonunun 8 katı daha yüksek düzeylere çıkabilir. Safradaki konsantrasyonu genelde düşüktür ve düşük biliyer itrah hakkında bir fikir verir. Subaraknoid boşluğa diffüzyonu düşük olduğundan gentamisinin BOS konsantrasyonu genelde düşüktür ve doza, penetrasyon derecesine ve meningeal inflamasyonun derecesine bağlı olarak değişir. i.m. ve i.v. uygulamayı takiben gentamisinin oküler dokulara düşük düzeyde geçişi vardır.

Böbrek fonksiyonu normal olan yetişkinlerde gentamisinin eliminasyon yarılanma ömrü genellikle 2-3 saattir ve ciddi düzeyde böbrek yetmezliği bulunan hastalarda bu sürenin 24-60 saat arasında değiştiği bildirilmiştir. Yaşı 1 hafta ile 6 ay arasında bulunan bebeklerde gentamisinin eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 3-3,5 saat olup vaktinde doğan bebeklerde ve yaşı 1 haftadan küçük olan büyük prematüre bebeklerde 5,5 saattir. Küçük prematüre bebeklerde plazma yarılanma ömrü, ağırlığı 2 kg'ın üzerinde olanlarda yaklaşık 5 saat, ağırlığı 1,5 - 2 kg arasında olanlarda 8 saat ve ağırlığı 1,5 kg'dan az olanlarda ise 11,5 saattir.

Böbrek fonksiyonu normal olan yetişkinlerde, tek doz gentamisinin i.m. olarak uygulanmasından sonra 24 saat içinde verilen dozun % 50-93'ü böbrek glomerülünden süzülerek değişmeden itrah edilmektedir. Gentamisinin idrar pik konsantrasyonu, böbrek fonksiyonu normal olan yetişkinlerde 1 mg/kg düzeyinde tek doz i.m. uygulanmadan 1 saat sonra 113 - 423 mcg/mL arasında bir düzeye çıkabilir. 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 ömrünün 100 saatin üzerinde olduğu bildirilmiştir.

6. Farmasötik Bilgiler :

6.1. Yardımcı Maddelerin Kalitatif ve Kantitatif Terkibi :

Her bir ampulde :

Metil paraben ..... 1.60 mg

Propil paraben ..... 0.20 mg

Sodyum metabisülfit ..... 6.40 mg

Disodyum E.D.T.A ..... 0.20 mg

İnjeksiyonluk su k.m. ..... 2 ml

6.2. Üretimdeki Temel Proseslerin Tanımı :

Temizlenerek kullanıma uygun hale getirilmiş proses tankına WFI hattından, eşanjör yardımıyla 40°C'ye soğutulmuş injeksiyonluk sudan bir miktar alınır. Kalite kontrol laboratuarınca bulunan potens ve nem sonuçlarına göre hesaplanan, şarj formülüne tekabül eden, tam olarak tartılmış gentamisin sülfat proses tankındaki injeksiyonluk suda inert gaz (azot) akımı altında çözülür. Şarj formülüne tekabül eden, tam olarak tartılmış metil paraben, propil paraben, sodyum metabisülfit, disodyum EDTA proses tankına ilave edilip çözülür. Proses tankı şarj formülüne injeksiyonluk su ile tamamlanarak homojen oluncaya kadar karıştırılır. 4 N NaOH ile pH ayarı yapılır (lim. 3,0 - 5,5). Ara analiz için kalite kontrol laboratuarına numune verilir. Kalite kontrolün uygunluk onayını takiben 0,2 mikron por genişlikli membran filtreden filtre edilerek steril solüsyon toplama tankına alınır. Tam otomatik ampul yıkama, sterilizasyon , dolum ve kapama hattında, önceden yıkanıp sterilize edilmiş 2 ml'lik cam ampullere inert gaz (azot) akımı altında 2.15 ml olacak şekilde doldurulup kapatılır. Doldurulup kapatılmış ampuller, ampul kasetlerinde toplanır. Kasetlerdeki ampullerin çatlak testi ve optik kontrolleri otomatik olarak yapılıp karantina bölümüne alınırlar. Kalite kontrol laboratuarı tarafından nihai analizler için numune alınıp kontrolleri yapılır. Kalite kontrol laboratuarı tarafından verilen uygunluk onayını takiben ampuller ambalajlanır.

6.3. Bitmiş Ürün Spesifikasyonları :

Görünüş	**:** Renksiz-berrak-partikülsüz solüsyon
Tanıma	**:** Uygun
pH	**:** 3.0 - 5.5
Sterilite	**:** Steril
Bakteriyal Endotoksin Test	**:** Uygun
Potens Testi	**:** Uygun
Miktar Tayini	**:** 120 mg gentamisin /2 ml (Lim. % 90.0 - % 125.0)
Dolum Hacmi	**:** 2.15 ml (2.1 - 2.2 ml)

6.4. Geçimsizlik :

Gentamisin sülfat p-laktam antibiyotiklerle geçimsizdir. Ampisilin, benzil penisilin, karbenisilin, tikarsilin belirgin inaktivasyona neden olurken, sefazolin ve sefamandol düşük, nafsilin, sefapirin ve sefoksitin orta derecede inaktivasyon yaparlar. Seftazidim, imipemen, aztreonam, latamoksef, sefotaksim gibi diğer p-laktam antibiyotikleri çok düşük seviyede inaktivasyona neden olurlar ya da hiç inaktivasyon yapmazlar. Gentamisin sülfat, klavulanik asit gibi p-laktamaz inhibitörü, eritromisin, kloramfenikol, sülfadiazin sodyum, heparin, sodyum bikarbonat ve furosemid ile geçimsizdir. Gentamisin ve dopamin hidroklorür karıştırıldığında gentamisinin aktivitesi 6 saat sürer.

6.5. Raf Ömrü :

Genthaver 120 mg, 2 ml Ampul için talep edilen raf ömrü 2 (iki) yıldır.

6.6. Özel Muhafaza Şartları :

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.7. Ambalajın Türü ve Yapısı :

2 ml'lik amber renkli, Tip I cam ampul

6.8. Kullanma Talimatı :

i.m. injeksiyon veya i.v. infüzyon şeklinde uygulanır. Başka ilaçlarla aynı zamanda uygulamak gerekirse fiziksel olarak geçimsiz ilaçlarla karıştırılmamalı ve ayrı bölgelere uygulanmalıdır.

Doktora danışmadan kullanmayınız.

Kullanmadan önce prospektüsü okuyunuz.

Çocukların erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

7. Reçeteli/Reçetesiz Satış Şekli :
Reçete ile satılır.

8. Ruhsat Sahibinin Adı, Adresi, Tel ve Fax No :

OSEL İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.

Akbaba Köyü, Fener Cad. No: 115

Beykoz/İST.

Tel : 0 (216) 320 45 50 (Pbx)

Fax : 0 (216) 320 41 45

9. Ruhsat Tarihi ve No:
18.06.2002 / 200-45

10. Üretici Adı, Adresi, Tel ve Fax No:

OSEL İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.

Akbaba Köyü, Fener Cad. No: 115

Beykoz/İST.

Tel : 0 (216) 320 45 50 (Pbx)

Fax : 0 (216) 320 41 4