

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GENMİSİN 40 mg/ml IM/IV enjeksiyonluk çözelti

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir ampulde:

Etkin Madde

Gentamisin (sülfat olarak) 40 mg

Yardımcı Madde (ler)

Propil paraben 0.2 mg
Metil paraben 1.8 mg
Sodyum metabisülfid 3.2 mg
EDTA disodyum 0.1 mg
Sodyum hidroksit (pH ayarlayıcı olarak) k.m.
Enjeksiyonluk su k.m. (1 ml)

Yardımcı maddeler için 6.1. 'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Renksiz veya çok açık sarı renkte berrak çözelti

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Gentamisin bakterisit aktivite gösterir ve *Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Staphylococcus aureus*, bazı *Proteuslar* ve *Pseudomonas aeruginosa* türlerinin dahil olduğu gram-pozitif ve gram-negatif patojenlerin pek çok suşuna karşı etkilidir. Gentamisin, bu mikroorganizmaların streptomisin, kanamisin ve neomisin gibi antibiyotiklere dirençli olan suşlarına karşı da çoğu zaman etkilidir. Gentamisin, penisiline dirençli *Staphylococci*'ye etkili olup *Streptococci*'ye nadiren etkilidir.

GENMİSİN, gentamisine duyarlı bakterilerin neden olduğu aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

Ciddi Gram-Negatif Enfeksiyonları

Alt ve üst üriner kanal enfeksiyonları

Yanık ve yara enfeksiyonları

Bakteriyemi, sepsisemi

Abseler

Subakut bakteriyel endokardit

Solunum yolu enfeksiyonları (Bronkopnömoni)

Neonatal enfeksiyonlar
Jinekolojik enfeksiyonlar

Gram-Pozitif Enfeksiyonları

Bakteriyemi

Abseler

Kazaya veya cerrahiye bağlı travma

Yanıklar ve ciddi deri lezyonları

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Böbrek fonksiyonları normal olan yetişkinlerde tavsiye edilen günlük doz, genellikle günde bir veya iki doz halinde uygulanan 3-6 mg/kg'dır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Genellikle 12 saat ara ile uygulanabilir. Hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda dozaj sıklığı 6 saatte bir çıkarılabilir veya günlük doz 24 saat ara ile 5 mg/kg'a yükseltilebilir.

Uygulama şekli:

Gentamisin genellikle intramüsküler yol ile uygulanır, ancak intramüsküler uygulamanın mümkün olmadığı durumda (örn: şoktaki veya ciddi yanıkları olan hastalarda) intravenöz yol ile de verilebilir.

İntravenöz yol ile verildiğinde önerilen doz en az 2 ila 3 dakikada direkt damar içine veya enjeksiyon setinin lastik hortumu içine uygulanır. Doğrudan hızlı intravenöz uygulama potansiyel olarak nefrotoksik konsantrasyonlara yol açabilir, bu nedenle önerilen dozun tavsiye edilen süre içinde uygulanması çok önemlidir. Alternatif olarak, önerilen doz % 0.9 NaCl veya % 5 dekstroz içinde çözülebilir ancak bikarbonat çözeltileri kullanılmamalıdır (bkz. 6.2. Geçimsizlikler). Bu şekilde hazırlanan çözelti infüzyon ile 20 veya 30 dakika boyunca uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinde toksisite riskini azaltmak için tavsiye edilen günlük doz azaltılmalı ve renal fonksiyona göre ayarlanmalıdır. İlk doz normal hastalardaki gibi olmalı, daha sonra doz aralığı renal fonksiyon testlerinin sonuçlarına göre aşağıdaki gibi ayarlanmalıdır.

Doz	Kreatinin Klerensi (ml/m²)	Serum kreatinini mmol/l	BUN mmol/l	Doz Aralığı
80 mg	>70	<0.12	<6.5	8 saat
	35-70	0.12-0.17	6.5-10	12 saat
	24-34	0.18-0.25	11-14	18 saat
	16-23	0.26-0.33	15- 18	24 saat

	10-15	0.34-0.47	19-26	36 saat
	5-9	0.48-0.64	27-36	48 saat

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar (1 yaş ve üzeri) ve ergenlerde, önerilen günlük doz günde bir veya iki doz halinde uygulanan 3-6 mg/kg'dır.

1 aydan büyük bebeklerde, günlük doz bir veya iki kez olarak uygulanan 4,5-7,5 mg/kg' dır.

Yenidoğanlarda önerilen doz günde bir kez 4,5-7,5 mg/kg'dır. Yenidoğanlardaki daha uzun eliminasyon yarı ömrü nedeni ile gerekli dozun günde bir kez uygulanması yeterlidir.

Geriyatrik popülasyon:

Daha önceden 8. sinir hasarı veya sınır düzeyde böbrek fonksiyonu bulunan veya bulunmayan yaşlı hastaların aminoglikozit toksisitesine daha duyarlı olduğuna dair kanıtlar vardır. Bu nedenle yaşlı hastalar, gentamisin tedavisi sırasında gentamisin serum düzeyleri, böbrek fonksiyonu ve ototoksisite belirtileri değerlendirilerek yakından izlenmelidir.

Gentamisin serum konsantrasyonu izleme tavsiyesi

Yaşlılarda, yenidoğanlarda ve böbrek yetmezliği olan hastalarda serum konsantrasyonlarının izlenmesi tavsiye edilir. Örnekler doz aralığının sonunda alınır (Çukur düzey). Gentamisin günde iki kez uygulandığında 2 mikrogram/ml'yi, günde bir kez uygulandığında da 1 mikrogram/ml'yi aşmamalıdır (bkz. 4.4. özel kullanım uyarıları ve önlemler).

4.3. Kontrendikasyonlar

GENMİSİN aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Gentamisine, diğer aminoglikozitlere, sodyum metabisülfite, metil paraben ve propil parabene veya içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan kişilerde,
- Myastenia Gravis'de.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Toksisite potansiyeli nedeni ile gentamisin tedavisi gören hastalar yakın klinik gözlem altında tutulmalıdır.

Diğer aminoglikozitlerde olduğu gibi gentamisin toksisitesi serum konsantrasyonu ile ilişkilidir. 10 mikrogram/ml üzerindeki serum seviyelerinde vestibüler mekanizma etkilenebilir. Toksisite riski serum konsantrasyonlarının izlenmesi yolu ile minimum düzeye indirilebilir. Pik konsantrasyonunun (1 saat) 10 mikrogram/ml'yi ve taban konsantrasyonunun (bir sonraki enjeksiyondan 1 saat önce) günde iki kez uygulandığında 2 mikrogram/ml'yi ve günde bir kez uygulandığında 1 mikrogram/ml'yi geçmediğinden emin olmak için gentamisin serum düzeylerinin kontrol edilmesi tavsiye edilir.

Diğer nörotoksik ve/veya nefrotoksik ilaçlar ile eş zamanlı kullanımı gentamisin toksisitesini arttırabilir.

Aşağıdaki ilaçlar ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır:

Nöromusküler blok yapıcı ilaçlar, süksinil kolin ve tübokürarin,
Metisilin ve sefalosporinler gibi diğer nefrotoksisite veya ototoksisite potansiyeline sahip ajanlar,

Etakrinik asit ve furosemid gibi potent diüretikler,

Diğer aminoglikozitler.

Diyabet, işitsel vestibüler disfonksiyon, otitis media, otitis media öyküsü, daha önce ototoksik ilaç kullanımı ve aminoglikozit ototoksisitesine genetik olarak daha duyarlı olma gibi faktörler hastalarda toksik etki görülme riskini arttıran faktörlerdir.

İstenmeyen etkilerin önlenmesi için renal fonksiyonun (serum kreatinini, kreatinin klerensi) devamlı izlenmesi (tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında), vestibül ve kohlea fonksiyonlarının, hepatik parametreler ve laboratuvar parametrelerinin kontrol edilmesi tavsiye edilir.

GENMİSİN, parkinsonizm ve diğer kas güçsüzlüğü ile karakterize durumlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Belirgin obezite olgularında gentamisin serum konsantrasyonları yakından izlenmeli ve dozun azaltılması göz önünde bulundurulmalıdır.

GENMİSİN yaşlılarda, böbrek yetmezliği olan hastalarda ve böbrek fonksiyonları tam olarak gelişmediğinden prematüre bebeklerde dikkatli kullanılmalıdır.

GENMİSİN içeriğinde bulunan sodyum metabisülfid nadir olarak şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları ve bronkospazma neden olabilir.

GENMİSİN içeriğinde bulunan metil paraben ve propil paraben, alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) ve olağanüstü olan bronkospazma sebebiyet verebilir.

Bu tıbbi ürün, her 40 mg/1 ml'lik dozunda 1 mmol (23 mg)' dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antibakteriyeller:

Sefalosporinler ile özellikle de sefalotin ve sefaloridin ile diğer aminoglikozitler ve vankomisin birlikte kullanıldığında nefrotoksisite riski artar. Bu kombinasyonlar kullanıldığında böbrek fonksiyonunun izlenmesi önerilir.

Diüretikler:

Furosemid ve etakrinik asit gibi güçlü diüretikler ototoksisite riskini artırır.

Sitotoksikler:

Siklosporin ve fludarabin ile birlikte kullanımı nefrotoksisite riskini artırır.

Sisplatin ile birlikte kullanımı nefrotoksisite ve olası ototoksisite riskini artırır.

Nöromüsküler Blokörler:

Gentamisin de dahil olduğu aminoglikozit antibiyotikler nöromüsküler blokajı ve solunum felcini indükleyebilirler. Bu nedenle kürar tipi kas gevşetici (tübokürarin) ve süksinilkolin uygulanan hastalarda GENMİSİN dikkatli kullanılmalıdır.

Botulinum toksini ile birlikte kullanımı nöromüsküler bloke edici etkinin artışına bağılı olarak toksisite riskini artırır.

Kolinerjik ilaçlar:

Gentamisin, neostigmin ve piridostigminin etkilerini antagonize eder.

Antikoagülanlar:

Gentamisin, varfarin ve fenindiyon gibi antikoagülanların etkisini potansiyalize eder.

Oral antikoagülanlar ile birlikte kullanımı hipotrombinemik etkinin artmasına neden olabilir.

Antifungaller:

Amfoterisin ile birlikte kullanımı nefrotoksisite riskini artırır.

Bifosfonatlar:

Gentamisin bifosfonatlar ile birlikte kullanımı hipokalsemi riskini artırabilir.

İndometazin:

İndometazin yenidoğanlarda gentamisin plazma konsantrasyonlarını artırabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerindeki bazı çalışmalarda teratojenik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

İnsanlarda kullanımına yönelik yeterli veri bulunmamaktadır.

Gentamisin plasentaya geçer ve fötusta ototoksisite oluşturma riski vardır. Bu nedenle gebelik sırasında kullanımı öncesinde yararı ve fötus üzerindeki zarar riski değerlendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Gentamisin düşük miktarlarda anne sütüne geçer. Bebekteki ciddi advers reaksiyon riski nedeni ile emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da GENMİSİN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına karar verilmelidir.

Üreme yeteneğı (Fertilite)

Bilinen bir etkisi yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

GENMİSİN'in araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonlar, sıklık sırasına göre şu şekilde sıralanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Kan diskrazileri, anemi

Seyrek: Hipomagnezi (uzun süreli tedavide), hipokalemi, hipokalsemi

Bilinmiyor: Geri-dönümlü granülositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık, ürtiker

Çok seyrek: Alerjik kontakt sensitizasyon, anafilaktik reaksiyonlar

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Ensefalopati, konvülsiyonlar, konfüzyon, mental depresyon, letarji, halüsinasyonlar gibi santral sinir sistemi toksisitesine ilişkin bulgular

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: İşitme kaybı, vestibüler hasar (özellikle daha önce ototoksik ilaç kullanan veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda)

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma, stomatit

Seyrek: Diyare (gentamisin de içinde yer aldığı kombine antibiyotik tedavilerinde), antibiyotiğe bağlı kolit

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyonlarında bozukluk, serum aminotransferaz değerlerinde geçici yükselmeler, serum bilirubin konsantrasyonunda artış

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Deri döküntüleri

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Nefrotoksisite (genellikle geri dönüştü)

Yaygın olmayan: Akut böbrek yetmezliği

Seyrek: Renal tübül disfonksiyon

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Diğer aminoglikozitlerde olduğu gibi gentamisin toksisitesi kritik değerin üzerindeki gentamisin serum düzeyleri ile ilişkilidir. Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda, tavsiye edilen dozların uygulanması sonrasında toksik serum düzeylerinin oluşması (> 10 mikrogram/ml) beklenmez.

Böbrek yetmezliği nedeni ile daha yüksek serum düzeyleri elde edilirse, doz düşürülmelidir.

Semptomlar sersemlik, baş dönmesi ve iştih kaybıdır.

Terapötik önlemler

Hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz gentamisinin kandan uzaklaştırılmasını sağlar, ancak hemodiyaliz daha etkin bir yöntemdir. İntravenöz yol ile uygulanan kalsiyum tuzları, gentamisin tarafından oluşturulan nöromusküler blokajın giderilmesinde kullanılmaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler:

Farmakoterapötik grup: Aminoglikozit antibakteriyeller

ATC kodu: JO1GB03

Gentamisin genellikle bakterisit etki gösterir. Etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen en önemli etkisi duyarlı bakterilerde ribozomların 30S alt birimlerine bağlanarak protein sentezini inhibe etmesidir.

Genel olarak gentamisin pek çok aerob gram-negatif bakteriye ve bazı aerob gram pozitif bakterilere karşı etkilidir. Mantarlara, virüslere ve anaerob bakterilerin çoğuna karşı etkisizdir.

Gentamisin *in vitro* olarak, 1-8 mikrogram/ml konsantrasyonda *Esheria coli*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella lacunata*, *Neisseria*, indol pozitif ve indol negatif *Proteus*, *Pseudomonas* (*Ps. aeruginosa*'nın pek çok suşu dahil), *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, ve *Serratia*'nın duyarlı suşlarını inhibe eder. Ancak farklı türler ve aynı türlerin farklı suşlarının gentamisine duyarlılıkları *in vitro* olarak önemli farklılıklar gösterir. Ayrıca, *in vitro* duyarlılık her zaman *in vivo* aktiviteyi yansıtmaz. Gentamisin, *Streptococci*'ye karşı sadece minimum düzeyde etkinlik gösterir.

Gentamisin'e karşı doğal veya kazanılmış direnç hem gram-negatif, hem gram-pozitif bakterilerde gösterilmiştir. Gentamisin direnci bakteri hücre duvarının azalmış geçirgenliğine, ribozomal bağlanma bölgesindeki değişikliklere veya konjugasyon ile kazanılan plazmid-aracılı direnç faktörünün varlığına bağlı olabilir. Plazmid-aracılı direnç, dirençli bakterinin asetilasyon, fosforilasyon ve adenilasyon ile ilacı enzimatik olarak değiştirmesini sağlar ve aynı veya farklı türler arasında aktarılabilir. Diğer aminoglikozitler ve pek çok diğer antiinfektif ilaca (kloramfenikol, sülfonamidler, tetrasiklin vb.) karşı direnç aynı plazmid üzerinde taşınır.

Gentamisin ve diğer aminoglikozitler arasında çapraz direnç vardır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Gentamisin intramüsküler enjeksiyonu takiben hemen absorbe olur. Plazma pik konsantrasyonuna 30 dakika- 1 saat sonra ulaşılır. Etkin plazma konsantrasyonu 4-8 mikrogram/ml olup, 4 saat süresince etkin konsantrasyon aralığında kalır. 1 mg/kg dozda uygulama sonrasında 4 mikrogram/ml'lik plazma pik konsantrasyonu elde edilir.

Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür (<%10). Dağılım hacmi 0.3 L/kg'dır. Dağılım hacmi yaklaşık olarak ekstraselüler sıvı hacmine eşittir.

Biyotransformasyon:

Verilen dozun %90'ından fazlası biyotransformasyona uğramaz.

Eliminasyon:

Verilen dozun %90'ından fazlası değişmeden glomerüler filtrasyon ile idrar içinde atılır. Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda eliminasyon yarı ömrü 2-3 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Mevcut değil.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinde eliminasyon yarı ömrü uzar.

Pediyatrik popülasyon:

Prematüre bebekler ve yenidoğanlar

Dağılım: Yenidoğanlarda ekstraselüler kompartman hacmi vücut ağırlığının %40'ı olup, yetişkinlerdekinden fazladır. Bu nedenle prematüre yenidoğanlarda dağılım hacmi 0.5-0.7 L/kg olup, yetişkinlerdekinden yüksektir. Prematüre yenidoğanlarda daha yüksek dağılım hacmi nedeni ile daha yüksek gentamisin dozlarının (mg/kg) kullanımı gerekir.

Eliminasyon: Yenidoğanlarda, yeterince gelişmemiş böbrek fonksiyonları nedeni ile eliminasyon hızı azalmıştır.

26-34 hafta gestasyon yaşındaki yenidoğanlarda, ortalama eliminasyon yarı ömrü 8 saat iken, 35- 37 hafta gestasyon yaşındakilerde 6,7 saattir.

Bu değerlerle uyumlu olarak, 40 hafta gestasyon yaşındaki yenidoğanlarda, klerens değeri (0,2 L/s), 27 hafta gestasyon yaşındaki yenidoğanlardakinden (0,05 L/s) yüksektir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

KÜB'ün diğer kısımlarında anlatılanlar dışında klinik öncesi güvenlilik verisi mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Propil paraben
Metil paraben
Sodyum metabisülfid
EDTA disodyum
Sodyum hidroksit (pH ayarlayıcı olarak)
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

GENMİSİN enjeksiyon öncesinde diğer ilaçlar ile karıştırılmamalıdır. Penisilinler, sefalosporinler, eritromisin, sülfadiyazin, furosemid, heparinler ve sodyum bikarbonat ile aynı çözelti içinde geçimsizdir. Bunlar ile birlikte kullanımı gerekli ise, yeterli yıkama sağlandığından emin olunarak bolus enjeksiyon şeklinde İV setinin hortumu içine uygulanır veya farklı bölgelere uygulanır.

Karbenisilin ve gentamisin sadece farklı bölgelerden uygulandıkları takdirde birlikte kullanılabilirler. GENMİSİN'in sodyum bikarbonat içeren solüsyonlara eklenmesi karbondioksit açığa çıkmasına neden olur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

40 mg 1 ml/1 ampullük ambalajında,
40 mg 1 ml/50 ampullük hastane ambalajındadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

Her bir ampul, sadece tek kullanımlıktır. Çözelti açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır. Kullanılmayan çözeltiler atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

TÜM EKİP İLAÇ A.Ş.
İstanbul Tuzla Kimya Organize Sanayi Bölgesi
Aromatik Cad. No: 55
Tuzla-İSTANBUL
Tel. No: 0216 593 24 25 (Pbx) Faks No: 0216 593 31 41

8. RUHSAT NUMARASI

198/21

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.10.2001

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-