

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GENTHAVER 80 mg/2 mL IM/IV infüzyonluk çözelti  
Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir ampulde (2 mL):

#### Etkin madde:

Her 2 mL ampul 80 mg gentamisine eşdeğer miktarda 135,59 mg gentamisin sülfat içerir.

#### Yardımcı maddeler:

|                            |        |
|----------------------------|--------|
| Metil paraben (E218)       | 3,6 mg |
| Propil paraben (E216)      | 0,4 mg |
| Sodyum metabisülfat (E223) | 6,4 mg |

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Renksiz berrak çözelti

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Gentamisine duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar:

- Plöropulmoner formlar: bronşit, bronkopnömoni, frank-lober pnömoni, plörezi, ampiyem.
- Akut ve kronik idrar yolu enfeksiyonları: sistit, piyelit, sistopilit, piyelonefrit, enfekte taşlar (pelvis, üreter, mesane), üretrit, prostatit, vezikülit.
- Septik durumlar: bakteriyemi, sepsis, neonatal sepsis.
- Sinir sistemi enfeksiyonları: menenjit, meningoensefalit vb.
- Cerrahi enfeksiyonlar: apseler, flegmonlar, osteomyelit, travmatik enfeksiyonlar,
- KBB enfeksiyonları: faringotonsillit, pürülan orta kulak iltihabı, mastoidit, tonsillit ve sinüzit
- Obstetrik-jinekolojik enfeksiyonlar: septik abortus, metritis, parametrit, salpenjit, salpingo-ooforit, pelvik-peritonit, mastit, vb.
- Yanıklar: ciddi yanıklarda ve deri greftlerinde ortaya çıkan enfeksiyonlar, muhtemelen topikal formla ilişkili olarak.

Gram-negatif enfeksiyonlardan şüphelenildiğinde veya bu enfeksiyonlar belgelendiğinde GENTHAVER, beta-laktam antibiyotiklerle (*Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu enfeksiyonlarda karbenisilin veya benzeri, D grubu streptokokların neden olduğu endokarditte ise penisilin tipi bir antibiyotik) birlikte uygulanabilir.

## 4.2. Dozaj ve Uygulama Yöntemi:

GENTHAVER intramusküler veya intravenöz olarak uygulanabilir. Dozaj aynıdır.

İntramusküler uygulamanın mümkün olmadığı durumlarda (şoktaki hastalar, hemorajik bulguları olanlar, hematolojik bozuklukları olanlar, ciddi yanıklar veya kas kütlesinde azalma olanlar, miyeloproliferatif form taşıyıcıları) intravenöz yol önerilir.

İntravenöz uygulama, tercihen 1-2 saat boyunca infüzyonla, intramusküler yol için kullanılan dozlarla aynı dozlarda gerçekleştirilecektir. Her bir tek doz 100-200 mL fizyolojik solüsyon veya %5 dekstroзда seyreltilmelidir; çocuklarda seyrelticiinin hacmi azaltılacaktır. Her durumda, GENTHAVER konsantrasyonu 1 mg/mL'yi (% 0,1) geçmemelidir.

GENTHAVER ayrıca seyreltilmeden intravenöz olarak enjekte edildi (ancak metodoloji istisnai vakalarla sınırlı olmalıdır).

### **A) Böbrek fonksiyonu normal olan hastalar**

Yetişkinler: Sistemik enfeksiyonların tedavisinde önerilen doz günde 3 mg/kg'dır (her 8 saatte bir 1 mg/kg veya her 12 saatte bir 1,5 mg/kg).

Yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarda, tedavinin ilk 2-3 günü boyunca 3 veya 4 dozda uygulanan 5 mg/kg/gün'e kadar bir doz önerilir; daha sonra doz 3 mg/gün/kg'a düşürülecektir.

İdrar yolu enfeksiyonları ve orta şiddette idrar dışı enfeksiyonlar için, 2 bölünmüş dozda 2 mg/kg/gün yeterli olabilir.

50 kg'dan fazla ağırlığa sahip hastalar için endikatif dozaj rejimi:

- Günde 3 kez 80 mg.
- İdrar yolu enfeksiyonlarında ve orta şiddette idrar yolu dışı enfeksiyonlarda günde 2 kez 80 mg.

**Çocuklar:** Erken çocukluk döneminde ürün yalnızca gerçek ihtiyaç durumunda ve doğrudan doktor kontrolünde uygulanmalıdır.

Yaşa göre önerilen doz aşağıdaki şemaya göre değişmektedir:

|                                                                     | <b>Toplam Doz</b> | <b>Tek Doz</b>                |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------|
| Prematüre ve tam dönem yenidoğanlar, yaşamlarının 1 haftasına kadar | 5-6 mg/kg/gün     | Her 12 saatte bir 2,5-3 mg/kg |
| 1 haftalıktan büyük bebekler ve yenidoğanlar                        | 7,5 mg/kg/gün     | Her 8 saatte bir 2,5 mg/kg    |
| Çocuklar                                                            | 6-7,5 mg/kg/gün   | Her 8 saatte bir 2-2,5 mg/kg  |

Pratik Şema:

Tam dönem yenidoğanlar (3,5 –5 kg): 12 saatte bir 2,8 mg/kg – 2 mg/kg.  
5 ila 10 kg arası çocuklar: 8-12 saatte bir 4 – 2 mg/kg.  
11 ila 20 kg arası çocuklar: 8-12 saatte bir 40 mg.

Doz ayarlamaları hastanın yaşına, enfeksiyonun türüne ve şiddetine göre yapılmalıdır. Obez hastalarda doz, teorik ağırlıklarına göre hesaplanmalıdır.

Tedavi süresi genellikle 7-10 gündür. Şiddetli veya komplike enfeksiyonlarda daha uzun süreli tedavi gerekebilir. Bu gibi durumlarda yan etki riski artabilir, bu nedenle böbrek, işitsel ve vestibüler fonksiyonların izlenmesine özellikle dikkat edilmelidir. Ancak ateş düştükten sonra en az 48 saat daha tedaviye devam edilmesi önerilir.

**B) Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalar**

Başlıca böbrekler yoluyla atılan tüm ilaçlarda olduğu gibi, uygulama sıklığı böbrek fonksiyonuna göre aşağıdaki şemaya göre belirlenecektir:

|             | Doz         | Kreatinin<br>Klirensi<br>(mL/dak) | Serum<br>kreatinin<br>(% mg) | Kan üre<br>azotu (BUN) | Uygulama sıklığı  |
|-------------|-------------|-----------------------------------|------------------------------|------------------------|-------------------|
| Yetişkinler | 1-1,7 mg/kg | > 70                              | < 1.4                        | < 18                   | her 8 saatte bir  |
|             |             | 35-70                             | 1,4-1,9                      | 18-29                  | her 12 saatte bir |
| Çocuklar    | 2-2,5 mg/kg | 24-34                             | 2,0-2,8                      | 30-39                  | her 18 saatte bir |
|             |             | 16-23                             | 2,9-3,7                      | 40-49                  | her 24 saatte bir |
|             |             | 10-15                             | 3,8-5,3                      | 50-74                  | her 36 saatte bir |
|             |             | 5-9                               | 5,4-7,2                      | 75-100                 | her 48 saatte bir |

Uygulama sıklığı, serum kreatininin 8 ile çarpılmasıyla aşağıdaki şemaya göre yaklaşık olarak hesaplanabilir:

$\text{mg}/100 \text{ mL serum kreatinin} \times 8 = \text{iki ardışık uygulama arasındaki aralık (saat cinsinden)}$ .

Hemodiyaliz. Hemodiyalize giren böbrek yetmezliği olan yetişkin hastalarda, plazmadan uzaklaştırılan gentamisin miktarı kullanılan diyaliz yöntemi de dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebilir. 6 saatlik bir hemodiyaliz, plazma gentamisin seviyelerini yaklaşık %50 oranında azaltabilir.

Her diyalizin sonunda önerilen dozlar, enfeksiyonun ciddiyetine bağlı olarak 1-1,7 mg/kg arasındadır. Çocuklarda 2-2,5 mg/kg dozları uygulanabilir. Aminoglikozid antibiyotikler peritoneal diyalizden sonra kandan uzaklaştırılır, ancak hemodiyalize göre daha az miktarda uzaklaştırılır.

### 4.3. Kontrendikasyonlar

GENTHAVER aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Gentamisine, diğer aminoglikozitlere, sodyum metabisülfite, metil parahidroksibenzoat ve propil parahidroksibenzoata veya içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan kişilerde,
- Geçmişinde aminoglikozitlere karşı hipersensitivite veya toksik reaksiyon hikayesi olanlarda,
- Myastenia Gravis
- Hamilelik ve emzirme durumlarında (bkz. bölüm 4.6)

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İleri böbrek yetmezliği veya daha önce iç kulakta sağırılık öyküsü olan hastalarda gentamisin ancak hekim tarafından zorunlu görüldüğü takdirde kullanılmalıdır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda uygulama sıklığı veya dozu azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Gentamisin ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %10'unda, glomerüler filtrasyon hızında azalma gibi renal yetmezlik görülebilir ve genellikle geri dönüşümlüdür. Başlıca risk faktörleri, yüksek toplam doz, uzun süreli tedavi, serum düzeylerinde artış (özellikle yüksek çukur düzeyi) olarak sıralanabilir. Bunlara ek olarak, yaşlılık, hipovolemi ve şok da olası risk faktörleri arasındadır.

Böbrek hasarının klinik belirtileri şunlardır:

Proteinüri, silindüri, hematüri, oligüri, serum kreatinin ve üre düzeylerinde artış.

Nadiren akut böbrek yetmezliği görülebilir (bkz. bölüm 4.8).

Şiddetli enfeksiyonların tedavisi için 7-10 günden uzun süre GENTHAVER kullanan yetişkin ve pediatrik hastalarda veya yaş, kilo veya varsayılan böbrek fonksiyonuna göre önerilenden daha yüksek dozlarla tedavi edilebilecek hastalarda, böbrek fonksiyonu ve serum elektrolitlerinin periyodik değerlendirmesi yapılmalıdır.

Diğer aminoglikozitler gibi, GENTHAVER enjeksiyonluk solüsyon da potansiyel olarak nefrotoksiktir. Böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda ve yüksek doz veya uzun süreli tedavi görenlerde nefrotoksisite riski artar.

Yaşlı hastalarda, kan üre azotu veya serum kreatinin gibi rutin laboratuvar testlerinde belirgin olmayabilecek böbrek fonksiyonunda azalma olabilir. Kreatinin klirensi daha yararlı olabilir. Gentamisin tedavisi sırasında böbrek fonksiyonunun izlenmesi, diğer aminoglikozitlerde olduğu gibi, bu hastalarda özellikle önemlidir.

Gentamisin ile tedavi edilen bazı erişkinlerde ve çocuklarda aminoasidüri ve metabolik asidozla birlikte Fanconi benzeri sendrom bildirilmiştir.

İstenmeyen olaylardan kaçınmak için böbrek fonksiyonlarının (serum kreatinin, kreatinin klirensi), vestibüler ve koklear fonksiyonların yanı sıra, karaciğer ve laboratuvar parametrelerinin sürekli olarak izlenmesi (öncesinde, sırasında ve sonrasında) önerilir.

Aminoglikozid alan hastalar, kullanımlarıyla ilişkili potansiyel toksisite nedeniyle yakın klinik izleme altında tutulmalıdır. Yaşlı hastalar ve çocuklar özellikle risk altında olabileceğinden, yakın klinik gözetim altında tutulmaları önerilir.

İleri derecede obezitesi olan hastalarda serum gentamisin konsantrasyonlarının izlenmesi ve dozun azaltılması önerilir.

Denge ve işitme üzerinde olası etkileri olan vestibülokoklear sinire (sekizinci kranial sinir) zarar verilmesi mümkündür. En yaygın ototoksik reaksiyon vestibüler hasardır. İşitme kaybı başlangıçta yüksek frekanslarda işitme keskinliğinde azalma olarak kendini gösterir ve genellikle geri döndürülemezdir. Önemli risk faktörleri önceden var olan böbrek fonksiyon bozukluğu veya sekizinci kranial sinire hasar öyküsüdür; ayrıca risk toplam ve günlük doz seviyesiyle veya potansiyel olarak ototoksik maddelerle ilişkiyle orantılı olarak artar. Ototoksik etkilerin belirtileri şunlardır: baş dönmesi, kulakta çınlama veya patlama sesleri (tinnitus) algılanması, vertigo ve daha az yaygın olarak işitme kaybı.

Minimum 2 µg/mL seviyelerinin aşılması durumunda vestibüler mekanizma gentamisin tarafından etkilenebilir. Hemen gözlemlenirse ve doz değiştirilirse genellikle geri dönüşümlüdür. (bkz. bölüm 4.8).

İdrar, azalmış özgül ağırlık, artmış protein atılımı ve hücre veya kreatin çökeltilerinin varlığı açısından incelenmelidir. Kan üre azotu, protein olmayan azotu, serum kreatinin veya kreatin klirensi periyodik olarak belirlenmelidir. Özellikle yüksek riskli hastalarda mümkünse seri odyogramlar önerilir. Belirgin ototoksisite (konfüzyon, baş dönmesi, tinnitus, kulak çınlaması veya işitme kaybı) veya nefrotoksisite durumunda, dozaj değiştirilmeli veya ilaç kesilmelidir. Diğer aminoglikozitlerde olduğu gibi, nadir durumlarda böbrek fonksiyonunda veya sekizinci kranial sinirde değişiklikler ancak tedavinin tamamlanmasından sonra meydana gelebilir.

Mümkünse, yeterli seviyeleri sağlamak ve potansiyel olarak toksik seviyelerden kaçınmak için serum aminoglikozit konsantrasyonları izlenmelidir. Tepe gentamisin konsantrasyonları izlendiğinde, dozlar 12 mcg/mL'nin üzerinde sürekli seviyeleri önlemek için ayarlanmalıdır. Gentamisin konsantrasyonları izlendiğinde, dozlar 2 mcg/mL'nin üzerindeki seviyeleri önlemek için ayarlanmalıdır.

Aminoglikozitlerin aşırı pikleri ve/veya çok yüksek serum konsantrasyonları renal veya sekizinci kranial sinir toksisite riskini artırabilir.

Kapsamlı yanıkları olan hastalarda, değişen farmakokinetik, aminoglikozitlerin serum konsantrasyonlarının azalmasına neden olabilir. Gentamisin ile tedavi edilen bu tür hastalarda, doz ayarlaması için bir temel olarak serum konsantrasyonu ölçümü önerilir. Diğer aminoglikozitlerde

olduğu gibi, diğer nefrotoksik ve/veya nörotoksik ilaçların eş zamanlı ve/veya ardışık sistemik veya topikal uygulanmasından kaçınılmalıdır. Diğer potansiyel olarak nörotoksik ve/veya nefrotoksik ilaçların eş zamanlı ve/veya ardışık kullanımı, sistemik veya topikal, önlenmelidir (bkz. bölüm 4.5). Bu kombinasyonların kullanımı gerekliyse, böbrek fonksiyonu uygun laboratuvar testleriyle yakından izlenmelidir. İleri yaş ve dehidratasyon, hastalar için toksisite riskini artırabilecek diğer faktörlerdir.

Yüksek dozda (40 mg/kg) gentamisin ile tedavi edilen kedilerde nöromüsküler blokaj ve solunum felci rapor edilmemiştir. Gentamisin, süksinilkolin, tüboküarin veya dekametonyum gibi nöromüsküler blokaj ilaçları, anestezikler veya antikoagülan olarak sitrat içeren büyük kan transfüzyonları ile tedavi gören hastalara herhangi bir yolla uygulanırsa, bu fenomenlerin insanlarda da meydana gelme olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Nöromüsküler blokaj meydana gelirse, kalsiyum tuzlarının kullanımı bu fenomeni tersine çevirebilir. Aminoglikozitler, nöromüsküler sinapslar üzerindeki potansiyel kürar benzeri etkileri nedeniyle teorik olarak kas güçsüzlüğünü artırabileceğinden, myastenia gravis, parkinsonizm veya bebek botulizmi gibi nöromüsküler rahatsızlıkları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Aminoglikozitler arasında çapraz alerjenite gösterilmiştir.

Hastalar tedavi sırasında iyi hidrate edilmelidir.

Gentamisin ile tedavi, ilaca duyarsız mikroorganizmaların aşırı çoğalmasına neden olabilir. Bu meydana gelirse, uygun tedavi endikedir.

Çok nadiren, gentamisin dahil aminoglikozitlerin kullanımından sonra Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz bildirilmiştir.

Gentamisin diğer antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında ishal ve psödomembranöz kolit gözlemlenmiştir. Bu tanılar, tedavi sırasında veya hemen sonrasında ishal gelişen her hastada dikkate alınmalıdır. Tedavi sırasında şiddetli ishal ve/veya kanlı ishal meydana gelirse GENTHAVER kesilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Peristaltizmi inhibe eden ilaçlar uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 4.8).

#### Bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler:

GENTHAVER'de bulunan sodyum metabisülfid nadiren şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonlarına ve bronkospazma neden olur.

GENTHAVER metil paraben (E218) ve propil paraben (E216) içerir. Nadir olarak alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) ve bronşlarda istisnai olarak daralmaya neden olabilir.

Bu tıbbi ürün her 80 mg/2 mL 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

Aminoglikozidler arasında çapraz alerjenite gösterilmiştir.

Sisplatin, polimiksin B, kolistin, viomisin, streptomisin, vankomisin ve diğer aminoglikozitler gibi diğer potansiyel nefrotoksik maddelerin daha sonra veya eş zamanlı uygulanmasının ardından Gentamisin'in potansiyel nefrotoksitesinde artış bildirilmiştir.

Aminoglikozid antibiyotiklerle bazı sefalosporinlerin eş zamanlı uygulanması sonucu nefrotoksitede artış bildirilmiştir.

Gentamisin ve etakrinik asit veya furosemid gibi güçlü diüretiklerin eş zamanlı kullanımı, bu diüretiklerin kendi ototoksiteleri olduğu göz önüne alındığında yasaklanmalıdır. Ayrıca, intravenöz olarak uygulandığında diüretikler, serum ve dokulardaki konsantrasyonlarını değiştirerek aminoglikozitlerin toksisitesini artırabilir.

Sisplatin içeren ilaçlarda gentamisin nefrotoksitesinin bu maddelerin uygulanmasından 3-4 hafta sonra bile artabileceği akılda tutulmalıdır.

Nörotoksik ve nefrotoksik antibiyotikler, lokal uygulama veya lavaj sonrasında vücut yüzeyinden önemli miktarlarda emilebilir. Bu şekilde uygulanan antibiyotiklerin potansiyel toksisitesi dikkate alınmalıdır.

Gentamisin veya diğer aminoglikozidlerle klinik uygulamada nöromüsküler blokaj vakaları bildirilmemiş olsa da, aminoglikozidlerin nöromüsküler blokaj aktivitesi eter ve süksinilkolin veya tübokürrarin gibi kas gevşeticiler veya sitratlı kanın büyük miktarlarda transfüzyonu sırasında artar. Gentamisin ameliyat sırasında veya hemen sonrasında uygulandığında, depolarizan olmayan kas gevşeticiler kullanılırsa nöromüsküler blokaj artabilir ve uzayabilir. Bu etkileşimler nöromüsküler blokaja ve solunum felcine neden olabilir. Artan risk göz önüne alındığında, bu tür hastalar özel bir dikkatle izlenmelidir. Blokaj meydana gelirse, kalsiyum tuzlarının uygulanması etkiyi hafifletebilir.

Özellikle intrakaviter olarak topikal olarak uygulanan diğer potansiyel nefrotoksik ve ototoksik antibiyotiklerin eş zamanlı uygulanması bu tür etkilerin riskini artırabilir.

Gentamisin tedavisi alan hastalar toksisite potansiyeli nedeniyle yakın klinik gözlem altında tutulmalıdır.

İlaç aynı enjektörde başka ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

Aminoglikozidler metoksifluranın böbrekler üzerindeki zararlı etkisini artırabilir. Eş zamanlı kullanıldığında son derece ciddi nefropati mümkündür. Anestezist ameliyattan önce aminoglikozidlerin kullanımı konusunda bilgilendirilmelidir.

İn vitro, bir aminoglikozidin bir beta-laktam antibiyotikle (penisilinler veya sefalosporinler) ilişkisi karşılıklı inaktivasyona neden olabilir. Bir aminoglikozid ve bir penisilin benzeri antibiyotik iki farklı yoldan uygulandığında bile, böbrek yetmezliği olan hastalarda ve hatta normal böbrek fonksiyonuna sahip bazı deneklerde aminoglikozidin yarı ömründe veya plazma seviyelerinde bir azalma meydana geldi. Karbenisilin ile eş zamanlı olarak tedavi edilen şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda gentamisin plazma yarı ömründe bir azalma gözlemlendi. İndometazin, yenidoğanlarda gentamisinin plazma konsantrasyonlarını artırabilir.

Oral antikoagülan ilaçlarla birlikte kullanımı hipotrombinemik etkileri artırabilir.

Bifosfonatlarla eş zamanlı uygulanması hipokalsemi riskini artırabilir.

Botulinum toksini ile birlikte uygulanan gentamisin, nöromusküler blokaj nedeniyle toksisite riskini artırabilir.

Neostigmin ve piridostigmin, gentamisinin etkisini antagonize eder.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi: D

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):**

Yeterli veri bulunmamaktadır.

##### **Gebelik dönemi:**

Hayvanlar üzerindeki bazı çalışmalarda teratojenik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda kullanımına yönelik yeterli veri bulunmamaktadır.

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

Aminoglikozid antibiyotikler plasentayı geçer ve hamile bir kadına uygulandığında fetüse zarar verebilir. Anneleri hamilelik sırasında GENTHAVER dahil aminoglikozid alan çocuklarda geri dönüşümsüz bilateral konjenital sağırılık vakaları bildirilmiştir.

GENTHAVER gebelik sırasında uygulanırsa veya hasta GENTHAVER alırken hamile kalırsa, hasta fetüs için potansiyel risk konusunda uyarılmalıdır. Gebelik sırasında gentamisin maruziyeti durumunda, yenidoğanın böbrek ve işitme fonksiyonlarının izlenmesi önerilir.



**Laktasyon dönemi:**

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

Emzirilen bebekte ishal ve mukoza zarlarında mantar enfeksiyonları gelişebilir ve emzirmenin kesilmesi gerekebilir. Duyarlılık olasılığını aklınızda bulundurun. Aminoglikozidlerle ilişkili ciddi yan etki potansiyeli nedeniyle, ilacın anne için önemi göz önünde bulundurularak emzirmenin kesilmesi veya tedavinin kesilmesi konusunda karar verilmelidir.

**Üreme yeteneği/Fertilite:**

Bilinen bir etkisi yoktur.

**4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Hastaya, gentamisin'in baş dönmesi, vertigo, işitme duyarlılığında azalma, uyuşukluk gibi bildirilen bazı yan etkiler nedeniyle araç kullanma veya makine kullanma yeteneğini değiştirebileceği bildirilmelidir (bkz. bölüm 4.5).

**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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

*Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar*

Bilinmiyor: Süperenfeksiyon (gentamisin dirençli mikroplar tarafından).

*Kan ve lenf sistemi hastalıkları*

Bilinmiyor: Anemi, lökopeni, granülositopeni, geçici agranülositoz, eozinofili, retikülosit sayısında artış veya azalma, trombositopeni, diskrazi.

*Bağışıklık sistemi hastalıkları*

Bilinmiyor: Cilt döküntüsü, kaşıntı, ilaç ateşi gibi şiddetli akut aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi) ve anafilaktik şoka kadar değişen şiddette aşırı duyarlılık reaksiyonları.

*Psikiyatrik hastalıkları*

Bilinmiyor: Konfüzyon, depresyon, akut organik beyin sendromu, halüsinasyonlar.

*Sinir sistemi hastalıkları*

Bilinmiyor: Konvülsiyonlar, halüsinasyonlar, epileptik nöbetler, vertigo, kulak çınlaması, uyuşma, parestezi, seğirmeler, myastenia gravis benzeri sendrom, ateş, baş ağrısı, polinöropatiler, ensefalopati, nöromusküler blokaj, baş dönmesi.

#### *Göz hastalıkları*

Bilinmiyor: Görme bozuklukları.

#### *Kulak ve iç kulak hastalıkları*

Bilinmiyor: Vestibüler hasar, işitme kaybı, Meniere hastalığı, kulak çınlaması, vertigo, geri döndürülemez işitme kaybı, sağırılık

#### *Vasküler hastalıkları*

Bilinmiyor: Hipertansiyon, hipotansiyon

#### *Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları*

Bilinmiyor: Solunum depresyonu.

#### *Gastrointestinal hastalıkları*

Bilinmiyor: Anoreksiya, kilo kaybı, mide bulantısı, kusma, siyalore, stomatit, geçici hepatomegali durumları, psödomembranöz kolit

#### *Deri ve deri altı doku hastalıkları*

Çeşitli tipte alerjik veya idiyosenkrazik deri döküntüleri, laringeal ödem, anafilaktik bulgular, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, purpura, alopesi.

#### *Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları*

Bilinmiyor: Eklem ağrısı

#### *Böbrek ve idrar hastalıkları*

Bilinmiyor: Proteinüri

Uzun süre yüksek dozlarla tedavi edilen hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu, akut böbrek yetmezliği, hiperfosfatüri, azotemi artışı (geri dönüşümlü), aminoasidüri ve metabolik asidozlu Fanconi benzeri sendrom. Klinik laboratuvar test değerlerindeki anormallikler bazen ilgili klinik semptomlarla ilişkilendirilebilir.

#### *Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları*

Bilinmiyor: Ateş, baş ağrısı. Enjeksiyon bölgesinde ağrı, deri altı atrofi veya lokal tahriş belirtileri.

#### *Araştırmalar*

Bilinmiyor: Serum transaminazlarında (AST, ALT), laktat dehidrogenazda (LDH), alkalen fosfataz ve bilirubinde artış; serum kalsiyum, magnezyum, potasyum ve sodyum düzeylerinde azalma; böbrek fonksiyon testlerinde değişiklikler

#### 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](http://www.titck.gov.tr), e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz veya toksik reaksiyonlar durumunda, hemodiyaliz gentamisinin plazmadan hızla uzaklaştırılmasını sağlayacaktır. Uzaklaştırma oranı peritoneal diyalizde önemli ölçüde daha düşüktür. Yenidoğanlara kan transfüzyonu yapılabilir. Bu prosedürler özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda önemlidir.

#### Nöromüsküler blokajın tedavisi:

Nöromüsküler blokaj durumunda (genellikle etkileşimlerden kaynaklanır, bkz. bölüm 4.5), kalsiyum klorür uygulanması ve gerekirse suni solunuma başvurulması önerilir.

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1. Farmakodinamik özellikler

**Farmakoterapötik grup:** Aminoglikozit antibakteriyeller

**ATC kodu:** J01GB03

#### Antibakteriyel aktivite

GENTHAVER, hassas mikroorganizmaların protein sentezini değiştirerek etki eden bir antibiyotiktir. *Pseudomonas aeruginosa*, *E. Coli*, *Klebsiella – Enterobacter – Serratia* grubu bakterileri, *Citrobacter spp.*, *Providencia spp.*, *Protues spp.* dahil olmak üzere çok çeşitli Gram pozitif ve Gram negatif patojenlere, indol pozitif ve indol negatif (*P. mirabilis*, *P. morganii*, *P. rettgeri*, *P. vulgaris*), metisiline dirençli suşlar dahil penisilinaz üreten ve üretmeyen *Staphylococcus*’lara karşı düşük konsantrasyonlarda etkilidir. GENTHAVER, in vitro olarak *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*’ye karşı etkilidir.

Streptokoklar, özellikle D grubu olanlar ve anaerobik mikroplar (*Bacteroides*, *Clostridium spp*) genellikle *aminoglikozidlere* dirençlidir. Sinerjik etki, *Streptococcus feacalis* (*Enterococcus*) ve *Pseudomonas aeruginosa*’nın çoğu suşuna karşı, sırasıyla GENTHAVER’in penisilin G ile ve GENTHAVER’in karbenisilin veya tikarsilin ile ilişkisi ile gözlemlenmiştir.

GENTHAVER’in beta-laktam antibiyotiklerle ilişkisinin diğer Gram-negatif mikroorganizmalar üzerinde de sinerjik olduğu gösterilmiştir.

#### 5.2. Farmakokinetik özellikler

##### **Genel özellikler:**

##### Emilim

Gentamisin intramüsküler uygulamasından sonra bakterisidal serum seviyelerine çok hızlı bir şekilde ulaşılır (30-90 dakika), etkili konsantrasyonlar ortalama 6-8 saat devam eder.

İdeal kiloya yakın yetişkinler için mcg/mL cinsinden pik serum gentamisin seviyeleri tipik olarak mg/kg cinsinden tek intramüsküler dozun 4 katına (1 mg/kg doz için 4 mcg/mL) karşılık gelir.

Çocuklarda, serum konsantrasyonları daha büyük hacimli ilaç dağılımı nedeniyle orantılı olarak daha düşüktür.

#### Dağılım

GENTHAVER'in serum yarı ömrü, normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda 1–2 saattir ve kreatinin klirensi ile serum kreatinin düzeyleriyle yakından ilişkilidir.

Serum protein bağlanması düşüktür. Normal böbrek fonksiyonuna sahip erişkin hastaların serumunda 8 saatte bir 1 mg/kg veya 12 saatte bir 1,5 mg/kg uygulanması birikime neden olmaz. 10 günlük tedaviden sonra gentamisin birikimine dair bir kanıt yoktur.

#### Biyotransformasyon:

Verilen dozun %90'ından fazlası biyotransformasyona uğramaz.

#### Eliminasyon:

Gentamisin böbrekler yoluyla, glomerüler filtrasyon yoluyla, endojen kreatinininkine benzer bir klerensle neredeyse tamamen değişmeden atılır: bu, 24 saat içinde uygulanan dozun %70'i veya daha fazlası mertebesinde antibiyotiğin idrar konsantrasyonlarıyla sonuçlanır.

#### Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Mevcut değil.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

Farelerde sulu çözeltide gentamisin kullanılarak yapılan akut toksisite çalışmaları aşağıdaki LD50 değerlerini vermiştir:

485 mg/kg deri altı

430 mg/kg endoperiton

75 mg/kg intravenöz

> 9050 mg/kg oral

Gentamisin, kanıtlanmış kanserojen etkiye sahip bileşiklerle yapısal benzerlikler göstermez. Kronik toksisite çalışmalarında ve klinik deneyler sırasında, kanserojen potansiyeli düşündürebilecek hiçbir olgu göstermemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Metil paraben (E218)

Propil paraben (E216)  
Sodyum metabisülfid (E223)  
Disodyum EDTA  
Sodyum hidroksit  
Enjeksiyonluk su

## **6.2. Geçimsizlikler**

Bu ilaç aynı şırıngada diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır. İn vitro, bir aminoglikozidin bir beta-laktam antibiyotikle (penisilinler veya sefalosporinler) birleşmesi karşılıklı inaktivasyona neden olabilir. Dopamin hidroklorür ile uyumsuzluk da bildirilmiştir ve bu nedenle bu tıbbi ürünle karışımlardan kaçınılmalıdır.

## **6.3. Raf ömrü**

36 ay

## **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

## **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Her kutuda Tip I camdan yapılmış 2 mL'lik 1, 5, 50 veya 100 adet ampul (hastane ambalajı) içerir.

## **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**

OSEL İlaç San. ve Tic. A. Ş.  
Akbaba Mah. Maraş Cad.No.:52  
34820 Beykoz/İSTANBUL  
Tel: (0216) 320 45 50  
Faks: (0216) 320 41 45

## **8. RUHSAT NUMARASI**

191/99

**9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 30.06.1999

Ruhsat yenileme tarihi: 28.04.2005

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**