

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Garamycin, gąbka, 2 mg/cm²

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Gąbka o wymiarach 5 × 20 × 0,5 cm lub 10 × 10 × 0,5 cm zawiera 130 mg gentamycyny (*Gentamicinum*) w postaci siarczanu gentamycyny (200 mg).

Gąbka o wymiarach 5 × 5 × 0,5 cm zawiera 32,5 mg gentamycyny w postaci siarczanu gentamycyny (50 mg).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Gąbka o wymiarach: 10 × 10 × 0,5 cm, 5 × 20 × 0,5 cm lub 5 × 5 × 0,5 cm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie wspomagające zakażeń bakteryjnych kości i tkanek miękkich, wywołanych przez bakterie wrażliwe na gentamycynę.

Zapobieganie miejscowym zakażeniom kości i tkanek miękkich (np. przeszczepy kostne, implanty sztucznych stawów mocowane techniką bezcementową).

Nie stosować produktu jako jedyne leczenia przeciwbakteryjne w przypadku zakażenia. Należy jednocześnie zastosować odpowiednie leczenie antybiotykiem podawanym ogólnoustrojowo, dobranym na podstawie badania mikrobiologicznego.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Należy wyjąć blister z opakowania zewnętrznego z zachowaniem jałowości. Następnie w warunkach aseptycznych należy wyjąć implant z blistra. Implantu używać wyłącznie na sucho. Zmoczenie gąbki Garamycin przed zastosowaniem może spowodować utratę skuteczności z powodu przedwczesnego wypłukania rozpuszczalnego w wodzie siarczanu gentamycyny.

Implantu należy użyć natychmiast po otwarciu opakowania zewnętrznego, w przeciwnym razie należy go wyrzucić. Produktu nie można poddawać ponownej sterylizacji.

Zakładanie do tkanek miękkich (leczenie i zapobieganie): zwykle stosuje się jedną gąbkę (maksymalnie trzy gąbki o wymiarach 10 × 10 × 0,5 lub 5 × 20 × 0,5 cm). Przy mniejszych ubytkach gąbkę można ciąć na mniejsze części w polu operacji.

Zapalenie szpiku i inne wskazania do zastosowania w tkankach kostnych (leczenie zakażeń i zapobieganie): najczęściej stosuje się jedną gąbkę (maksymalnie pięć gąbek o wymiarach 10 × 10 × 0,5 cm lub 5 × 20 × 0,5 cm).

Wielkość dawki (liczba gąbek) zależy od rozległości pola operacyjnego i rozmiaru leczonego uszkodzenia. U pacjentów o masie ciała nieprzekraczającej 50 kg zaleca się ograniczenie jednoczesnej dawki (liczby gąbek) do trzech, powyżej 50 kg maksymalnie do 5 gąbek o wymiarach 10 × 10 × 0,5 cm lub 5 × 20 × 0,5 cm.

Ogólny sposób aplikacji gąbki: jest to podanie doogniskowo lub na skórę.

Po chirurgicznym oczyszczeniu rany wprowadza się do niej gąbkę. Gąbka Garamycin jest miękka i może być dopasowana do żądanej wielkości przy użyciu zwykłych nożyczek chirurgicznych. Należy używać suchych rękawiczek i narzędzi, gdyż w mokrym środowisku gąbka może się kleić. Produkt stosowano w różnorodny sposób (używano całą gąbkę, nadawano jej różne kształty i cięto na kawałki); zakładano płaszczynowo, wykonywano z niej wałeczek lub składano i układano luźno w ranie (tkanki miękkie) lub ściśle dociskano do kości. Układano również wokół rany, cięto na małe kawałeczki i mieszano z macerowaną kością gąbczastą i razem z nią umieszczano w ubytku kostnym.

We wspomagającym leczeniu i profilaktyce zakażeń gąbkę Garamycin aplikowano *in situ* tak, aby zaopatrzyć w całości (z uwzględnieniem małego marginesu) pole operacyjne lub jego część, wymagające miejscowej terapii antybiotykowej.

We wszelkich operacjach na kościach należy przykładać należytą uwagę do stabilności zespolenia kostnego, gdyż nawet niewielkie niestabilności mogą się nie objawiać klinicznie, a jednak doprowadzić do infekcji (szczególnie bakteriami *Staphylococcus aureus*).

Nie należy stosować jednocześnie drenażu przepływowego i aplikacji produktu Garamycin, gąbka. Należy rozważyć podanie produktu po zakończeniu tego drenażu. Możliwe jest zastosowanie produktu Garamycin, gąbka i jednoczesnego drenażu grawitacyjnego. W takim przypadku produkt należy tak zaaplikować, aby nie zakrywał światła drenu.

Produktu nie należy usuwać z miejsca założenia.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynną (gentamycynę) lub inne antybiotyki aminoglikozydowe, lub na którąkolwiek substancje pomocniczą. Produkt przeciwwskazany jest także u pacjentów po przebytych chorobach immunologicznych lub po przebytych chorobach tkanki łącznej.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stężenia gentamycyny w surowicy osób, u których zastosowano gąbkę Garamycin, są małe. Jednak u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek należy dokładnie rozważyć korzyści płynące ze stosowania produktu.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu u dzieci.

W czasie leczenia z wyłączeniem z zastosowaniem gąbki Garamycin lub z jednoczesnym ogólnym podawaniem antybiotyków aminoglikozydowych, w uzasadnionych przypadkach konieczna może być ocena stężenia aminoglikozydów w surowicy. Czynność nerek należy kontrolować na podstawie stężenia poziomu kreatyniny w surowicy.

Aminoglikozydy należy stosować ostrożnie u pacjentów z takimi schorzeniami nerwowo-mięśniowymi, jak: osłabienie mięśni, parkinsonizm lub zatrucie jadem kiełbasianym u dzieci. Produkty te mogą teoretycznie nasilać osłabienie mięśni ze względu na podobne do kurary działanie na połączenia nerwowo-mięśniowe.

Jeśli stosuje się kilka implantów, zalecane jest dodatkowo umieszczenie drenu.

Jeśli stwierdzono zakażenie lub podejrzewa się jego występowanie, nie należy stosować gąbki jako jedyne źródła antybiotyku. W takich przypadkach należy podać antybiotyki działające ogólnoustrojowo, dobrany zgodnie z wynikami badań mikrobiologicznych.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pomimo że stężenie gentamycyny w surowicy podczas stosowania gąbki jest bezpieczne, należy wziąć pod uwagę interakcje związane ze stosowaniem gentamycyny:

- należy unikać jednoczesnego stosowania gentamycyny z silnie działającymi lekami moczopędnymi, jak kwas etakrynowy lub furosemid, gdyż w takim połączeniu leki moczopędne mogą działać ototoksycznie; leki moczopędne podawane dożylnie mogą nasilić toksyczne działanie aminoglikozydów poprzez zmianę stężenia antybiotyku w surowicy i tkankach;
- należy unikać równoczesnego i (lub) sekwencyjnego, ogólnego lub miejscowego stosowania produktów, które działają lub mogą działać neurotoksycznie, takich jak: cisplatyna, streptomycyna, kanamycyna,

cefalorydyna, wiomycyna, polimyksyna B, polimyksyna E; podeszły wiek i odwodnienie pacjenta zwiększają ryzyko działania toksycznego.

U zwierząt doświadczalnych otrzymujących gentamycynę w dawkach znacznie wyższych od stosowanych u ludzi dochodziło do blokady płytki nerwowo-mięśniowej i porażenia mięśni oddechowych. Należy rozważyć możliwość wystąpienia tych objawów również u ludzi, szczególnie jeśli aminoglikozydy są również podawane pacjentom poddawanym działaniu leków blokujących przewodzenie nerwowo-mięśniowe, jak chlorek suksametonium, tubokuraryna lub dekametanium, leków do znieczulenia ogólnego lub otrzymującym masywne przetaczanie krwi z dodatkiem cytrynianu jako czynnikiem antykoagulacyjnym. Blokadę nerwowo-mięśniową można cofnąć przez podanie soli wapnia.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antybiotyki aminoglikozydowe przenikają przez łożysko i mogą powodować uszkodzenie płodu. Nie wiadomo czy siaraczan gentamycyny podawany kobietom ciężarnym powoduje uszkodzenie płodu ani czy wpływa na zdolność reprodukcji.

Produkt można stosować u kobiet w ciąży wyłącznie wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Badania u kobiet karmiących piersią wskazują, że małe ilości aminoglikozydów są wydzielane do mleka matki. Ze względu na możliwość ciężkich działań niepożądanych, należy zdecydować czy przerwać karmienie piersią, czy nie stosować leku.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Gąbka Garamycin nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8. Działania niepożądane

Stężenie gentamycyny w surowicy podczas stosowania produktu jest bezpieczne, należy jednak rozważyć działania niepożądane ze stosowaniem produktu.

Możliwe jest wystąpienie działań niepożądanych wynikających z nefrotoksyczności i neurotoksyczności gentamycyny. Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

Nefrotoksyczność. Niepożądany wpływ gentamycyny na nerki objawia się występowaniem w moczu wałeczków, krwinek i białka lub podwyższeniem stężenia kreatyniny i azotu mocznikowego we krwi, a także skąpomoczem. Zmiany te są najczęściej lekkie. Działanie takie obserwowano częściej u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek w wywiadzie.

Neurotoksyczność. Działania niepożądane związane z podawaniem ogólnym aminoglikozydów zgłaszano przede wszystkim u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Niepożądany wpływ dotyczył zarówno gałązki przedsionkowej jak i gałązki słuchowej VIII nerwu czaszkowego.

U pacjentów obserwowano: zawroty głowy, szumy i trzaski w uszach, a nawet utratę słuchu. Występujące zaburzenia przedsionkowe mogą być nieodwracalne, tak jak w przypadku innych antybiotyków aminoglikozydowych.

W czasie stosowania produktu może wystąpić miejscowe zaczerwienienie, swędzenie i zwiększenie ilości wydzieliny w ranie, spowodowane resorpcją kolagenu.

U osób wrażliwych mogą wystąpić reakcje alergiczne spowodowane przez gąbkę Garamycin.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9. Przedawkowanie

W czasie stosowania maksymalnie do 7 implantów (10 × 10 × 0,5 cm lub 5 × 20 × 0,5 cm) nie obserwowano ciężkich działań niepożądanych.

W razie przedawkowania należy zastosować hemodializę w celu zmniejszenia stężenia gentamycyny w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: aminoglikozydy przeciwbakteryjne, kod ATC: J01G B03.

Gąbka Garamycin jest jałowym implantem zawierającym siarczan gentamycyny, antybiotyk aminoglikozydowy o szerokim spektrum działania. Duże miejscowe stężenie może się utrzymywać przez kilka dni. Implant Garamycin w postaci gąbki stosowany jest w celu zapewnienia dużego stężenia gentamycyny w miejscu implantacji, w wyniku czego następuje likwidacja miejscowego stanu zapalnego lub zapobiega się jego powstawaniu. Gąbka Garamycin, jest szczególnie przydatna u pacjentów z grup wysokiego ryzyka (np. z chorobami metabolicznymi, onkologicznymi, leczonych lekami immunosupresyjnymi, ze współistniejącymi zakażeniami ogólnoustrojowymi czy poddawanych ponownym operacjom) oraz w przypadku procedur, które zwiększają ryzyko zakażenia (np. operacje z przeszczepami kostnymi, operacje z zastosowaniem sztucznych implantów, operowanie w polu zakażonym czy operacje trwające dłużej niż 3 h).

W ortopedii i traumatologii produkt ma udokumentowaną skuteczność kliniczną podczas stosowania przez okres kilkudziesięciu lat.

Przydatność gąbki Garamycin jest również potwierdzona w wielu innych dziedzinach chirurgii, takich jak:

- chirurgia proktologiczna - podanie gąbki Garamycin po chirurgicznym usunięciu nowotworu odbytnicy w zapobieganiu zakażeniom pooperacyjnym;
- kardiochirurgia - w leczeniu zakażeń mostka i zapobieganiu ich powstawaniu, w tym zakażeń głębokich, szczególnie u pacjentów z grupy ryzyka: cukrzyca i (lub) otyłość (BMI > 25 kg/m²)
- neurochirurgia - w zapobieganiu zapaleniu krążka międzykręgowego (*spondylodiscitis*) po wycięciu lędźwiowego krążka międzykręgowego.

Opublikowane w 2010 roku wyniki dwóch wielośrodkowych badań klinicznych, przeprowadzonych z zastosowaniem gąbki Garamycin w chirurgii proktologicznej i kardiochirurgii, nie potwierdziły skuteczności klinicznej produktu. Mogło to zostać spowodowane moczeniem gąbki przed jej wprowadzeniem do tkanek i wypłukaniem gentamycyny z produktu.

Gąbka Garamycin, czyli gentamycyna w połączeniu z nośnikiem kolagenowym, jest antybiotykiem bakteriobójczym, o szerokim spektrum działania (bakterie Gram-ujemne i Gram-dodatnie).

Mechanizm działania związany jest z hamowaniem syntezy białek w komórkach drobnoustrojów.

Drobnoustroje wrażliwe (MIC < 1 µg/ml): *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.* (szczepy indolo-dodatnie i indolo-ujemne), w tym także *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, bakterie z grupy *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*, *Streptococcus spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*

Wykazano minimalne działalnictwo gentamycyny na *Streptococcus faecalis* i dwoinki zapalenia płuc. Istnieją doniesienia o wrażliwości niektórych szczepów *Mycoplasma*. Większość bakterii beztlenowych (*Clostridium*, *Bacteroides*), maczugowce (*Corynebacterium*), wykazuje oporność. Oporne są także bakterie z rodzaju *Mycobacterium*.

Bakteriobójcze stężenie gentamycyny jest zazwyczaj 1–4-krotnie większe od minimalnego stężenia hamującego wzrost bakterii. W badaniach *in vitro* wykazano, że gentamycyna działa ośmiokrotnie silniej w środowisku o pH 7,5 niż o pH 5,5.

Oporność bakterii związana z unieczynnianiem gentamycyny rozwija się powoli i stopniowo. Możliwa jest krzyżowa oporność z innymi antybiotykami aminoglikozydowymi.

Połączenie gentamycyny i antybiotyków z grupy penicylin lub cefalosporyn wykazuje synergiczne działanie bakteriobójcze na niektóre szczepy bakterii.

Osadzenie matrycy kolagenowej jest udane, gdy gęstość porowatego kolagenu mieści się w przedziale od 0,5 mg/cm³ do 3,5 mg/cm³. Kolagen w gąbce Garamycin ma gęstość 0,56 mg/cm³, więc może tworzyć szkielet, na którym odkłada się włóknik, co może mieć zastosowanie w wypełnianiu ubytków tkankowych.

Siarczan gentamycyny jest antybiotykiem rozpuszczalnym w wodzie. Nawet krótkotrwałe nasączenie gąbki Garamycin przed wprowadzeniem do tkanek pacjenta powoduje znaczną utratę gentamycyny, co może być istotne klinicznie i powodować zmniejszenie skuteczności oraz zwiększenie ryzyka zakażenia ran.

Zawarty w produkcie kolagen działa hemostatycznie.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Analiza wysięków wykazała, że wysokie miejscowe stężenie antybiotyku w tkankach, mieszczące się w granicach od 300 do 9000 mg/l, uzyskiwane jest w ciągu 1 do 2 godzin. Stężenia te są wielokrotnie wyższe od stężeń bakteriobójczych gentamycyny. Wysokie stężenia w wysięku mogą utrzymywać się od 3 do 4 dni po zabiegu operacyjnym. Nie ustalono zależności stężenia antybiotyku od dawki (liczby implantów). Sugeruje się, że występuje odwrotna zależność stężenia gentamycyny w wysięku od ukrwienia miejsca operacyjnego. Sposób implantacji i umiejscowienie implantu także mają wpływ na uwalnianie gentamycyny (np. luźne usytuowanie w ranie lub ściśle umocowanie w kości). Z przedstawionych danych wynika, że uwalnianie gentamycyny zależy od stopnia resorpcji kolagenu.

W leczeniu zakażeń kości po podaniu zalecanej dawki maksymalne stężenie w surowicy wynosi przeważnie około 3 mg/l, a w tkankach miękkich maksymalne stężenie osiąga wartości wyższe od 4 do 5 mg/l. Jednak stężenie leku w surowicy nie osiąga wartości stężenia toksycznego.

Kolagen jest całkowicie resorbowany. Czas resorpcji zależy od warunków w miejscu implantacji.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na szczurach, królikach i psach wykazano, że gąbka Garamycin jest dobrze tolerowana i całkowicie resorbowana. Chirurgiczna implantacja produktu na poziomie otrzewnowym, korowym i rdzeniowym u psów nie wywołuje ani miejscowych, ani ogólnych objawów nietolerancji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Oczyszczony kolagen typu I (95%) oraz typu III (5%), pochodzący ze ścięgien wołowych. Gotowy produkt jest wyjaławiany tlenkiem etylenu.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

4 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Gąbka żelatynowa w blistrze z politereftalanu etylenu z domieszką glikolu (PTEG)/Tyvek 1073B w torbie PET/PE/Tyvek 1073B umieszczona w tekturowym pudełku.

W pudełku znajduje się: 1, 5 lub 10 gąbek o wymiarach 5 × 20 × 0,5 cm, 10 × 10 × 0,5 cm lub 5 × 5 × 0,5 cm.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Patrz punkt 4.2.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SERB SA

Avenue Louise 480

1050 Brussels

Belgia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3222

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

06.12.1988 r. / 16.12.2008 r./ 4.12.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO