ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГЕНТАМІЦИНУ СУЛЬФАТ

(GENTAMYCIN SULPHATE)

Склад:

діюча речовина: гентаміцин;

1 мл містить гентаміцину сульфату (в перерахуванні на гентаміцин та безводну речовину) 40 мг;

допоміжні речовини: натрію метабісульфіт, динатрію едетат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна або з легким відтінком рідина.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Антибактеріальні препарати для системного застосування. Аміноглікозиди. Гентаміцин.

Код АТХ J01G B03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка

Гентаміцин є антибіотиком групи аміноглікозидів з широким спектром дії. Механізм дії пов'язаний з інгібуванням рибосомальних субодиниць 30 S. Тести *in vitro* підтверджують його активність відносно різних видів грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів: *Escherichia coli, Proteus spp.* (індолпозитивний та індолнегативний), *Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Citrobacter spp., Salmonella spp., Shigella spp.* і *Staphylococcus spp.* (включаючи пеніцилін- та метицилінстійкі штами). Нижчевказані мікроорганізми, як правило, стійкі до гентаміцину: *Streptococcus pneumoniae*, більшість інших видів стрептококів, ентерококів, *Neisseria meningitides, Treponema pallidum* та анаеробні мікроорганізми, такі як *Bacteroides spp.* або *Clostridium spp.*

Фармакокінетика.

Гентаміцин легко абсорбується, досягаючи максимальної концентрації у плазмі крові через 30–60 хвилин після внутрішньом'язового введення.

Терапевтичні концентрації у крові зберігаються протягом 6–8 годин.

При внутрішньовенному краплинному введенні концентрація антибіотика у плазмі крові протягом перших годин перевищує концентрацію, яка досягається після внутрішньом’язового застосування препарату. Зв’язок з білками становить 0–10 %.

У терапевтичних концентраціях визначається у тканині нирок, легень, у плевральному та перитонеальному ексудатах. У нормі гентаміцин при парентеральному введенні погано проходить через гематоенцефалічний бар’єр, але при менінгіті концентрація у спинномозковій рідині підвищується. Препарат проникає у грудне молоко.

Приблизно 70 % гентаміцину протягом доби екскретується у незміненому стані в сечу шляхом клубочкової фільтрації. Період напіввиведення з плазми становить приблизно 2 години. При порушенні видільної функції нирок істотно підвищується концентрація і збільшується період напіввиведення гентаміцину.

Клінічні характеристики.

Показання.

Враховуючи обмежену терапевтичну широту гентаміцину, його слід застосовувати у випадках, коли мікроорганізми резистентні до більш безпечних антибіотиків. Гентаміцину сульфат призначають для лікування інфекцій, спричинених чутливими до нього збудниками, таких як:

- сепсис;
- інфекції сечовивідних шляхів;
- захворювання нижніх відділів дихальних шляхів;
- інфекційні захворювання шкіри, кісток, м'яких тканин; інфіковані опікові рани;
- інфекційні захворювання центральної нервової системи (ЦНС) (менінгіт), у комбінації з ß-лактамними антибіотиками;
- інфекції черевної порожнини (перитоніт).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату/антибіотиків групи аміноглікозидів, хронічна ниркова недостатність з азотемією і уремією, неврит слухового нерва, міастенія, паркінсонізм, ботулізм (гентаміцин може викликати порушення нервово-м’язової передачі, що може призвести до подальшого ослаблення скелетної

мускулатури), літній вік, попереднє лікування ототоксичними препаратами. Обмеженням до застосування препарату є гостра ниркова недостатність.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід уникати одночасного призначення з високоактивними діуретиками (фуросемід, етакринова кислота), оскільки останні можуть підсилити ототоксичний та нефротоксичний ефект. Можливе порушення функції дихання внаслідок нейром'язової блокади у хворих, яким одночасно з гентаміцином призначають міорелаксанти (сукцинілхолін, тубокурарин, декаметоній), анестетики, або у хворих, у яких призначенню препарату передувало масивне переливання крові з цитратним антикоагулянтом. Застосування солей кальцію та антихолінестеразних засобів може усунути явища нейром'язової блокади.

Слід уникати одночасного та/або послідовного системного або місцевого застосування інших нейротоксичних та/або нефротоксичних засобів, таких як цисплатин, цефалоридин, аміноглікозидні антибіотики, поліміксин В, колістин, ванкоміцин.

Ризик порушення функції нирок збільшується при одночасному застосуванні з гентаміцином індометацину, фенілбутазону та інших нестероїдних протизапальних лікарських засобів, а також хінідину, циклофосфану, цефалоспоринів (рекомендується моніторинг функції нирок), гангліоблокаторів, верапамілу, поліглюкіну. Гентаміцин збільшує токсичність дигоксину.

При одночасному введенні аміноглікозидів та пеніцилінів зменшується період напіввиведення і знижується їх вміст у сироватці крові.

Період напіввиведення скорочується у пацієнтів з вираженими порушеннями функції нирок при комбінованому застосуванні карбеніциліну з гентаміцином.

При сумісному застосуванні з біфосфонатами зростає ризик розвитку гіпокальціємії, з ботулінічним токсином збільшується ризик токсичності у зв'язку з посиленням нервово-м'язової блокади.

Одночасне застосування з пероральними антикоагулянтами може збільшити гіпотромбінемічний ефект.

Антагонізм можливий при одночасному введенні гентаміцину з прозерином або піридостигніном.

Особливості застосування.

У зв’язку з широким спектром дії гентаміцин часто призначають при змішаній інфекції, а також у випадках, коли збудник не встановлений, зазвичай у поєднанні з

напівсинтетичними пеніцилінами (ампіциліном, карбеніциліном).

У пацієнтів із захворюваннями нирок необхідно регулярно контролювати концентрацію гентаміцину в сироватці крові та функцію нирок, а також функції слухового і вестибулярного апаратів.

Симптоми порушення функції нирок або ураження слухового чи вестибулярного апарату потребують припинення терапії гентаміцином або, тільки у виняткових випадках, корекції його дози.

Гентаміцину сульфат слід застосовувати з обережністю пацієнтам з дегідратацією, ботулізмом, паркінсонізмом, гіпокальціємією, діабетом, ожирінням, середнім отитом (у тому числі в анамнезі), а також хворим літнього віку і пацієнтам, які приймали ототоксичні лікарські засоби раніше. Під час лікування слід вживати достатню кількість рідини.

Швидке пряме внутрішньовенне введення препарату не рекомендується.

Пацієнти із захворюваннями нирок, втратою слуху, запамороченнями чи шумом у вухах особливо чутливі до гентаміцину.

У зв'язку з невеликим клінічним досвідом не рекомендується введення всієї добової дози гентаміцину сульфату при таких станах:

– опіки площею більше 20 %;

– цистофіброз;

– асцит;

– ендокардит;

– хронічна ниркова недостатність із застосуванням гемодіалізу;

– сепсис.

При тривалому застосуванні або великих дозах доза препарату має забезпечувати рівень концентрації гентаміцину у крові, що не перевищує максимально допустимий. Для цього у хворих групи ризику у період лікування необхідно контролювати концентрацію гентаміцину у крові. Регулярно (1 або 2 рази на тиждень, а у хворих, які одержують більші дози, або тих, хто знаходиться на лікуванні більше 10 днів, – щодня) слід контролювати функцію нирок. Щоб уникнути розвитку порушень слуху, рекомендується регулярно (1 або 2 рази на тиждень) досліджувати вестибулярну функцію або визначати втрату слуху на високих частотах.

В окремих випадках слухові порушення можуть виникати після закінчення лікування.

Існує підвищений ризик ототоксичності у пацієнтів з мутаціями мітохондріальної ДНК (зокрема, при заміщенні нуклеотиду 1555 A на G у гені 12S рРНК), навіть якщо рівні аміноглікозидів у сироватці крові під час лікування перебувають у межах рекомендованого діапазону. Для таких пацієнтів слід розглянути альтернативні варіанти лікування.

Для пацієнтів з наявністю відповідних мутацій в анамнезі матері або з глухотою, спричиненою аміноглікозидами, слід розглянути можливість застосування альтернативних методів лікування або проведення генетичного тестування перед застосуванням лікарського засобу.

Необхідно повідомити лікаря про наявність таких симптомів: відчуття будь-якої втрати слуху, відчуття дзвону або шуму у вухах, запаморочення, порушення координації рухів, оніміння, поколювання шкіри, м'язові посмикування, судоми у будь-який момент під час лікування. Це може свідчити про розвиток неврологічних побічних ефектів.

Серед антибіотиків групи аміноглікозидів можлива перехресна гіперчутливість.

На фоні лікування може розвинутися резистентність мікроорганізмів. У таких випадках необхідно відмінити препарат і провести дослідження чутливості мікроорганізмів до антибіотика.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

У зв'язку з тим, що гентаміцину сульфат проникає крізь плаценту та може чинити нефротоксичну дію на плід, препарат протипоказаний для застосування у період вагітності.

Лікарський засіб проникає у грудне молоко, тому слід або припинити годування груддю, або відмовитися від застосування лікарського засобу.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дані щодо впливу гентаміцину на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами відсутні. Однак у деяких пацієнтів препарат у високих дозах може викликати порушення рівноваги, що супроводжується нудотою і запамороченням, тому під час терапії рекомендується утримуватися від занять потенційно небезпечними видами діяльності, що потребують підвищеної концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій (включаючи управління транспортними засобами та іншими механізмами).

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначають внутрішньом'язово і внутрішньовенно.

Доза, спосіб введення і інтервали між введеннями залежать від локалізації і тяжкості інфекції, віку пацієнта і функції нирок. Дозовий режим розраховується з огляду на масу тіла пацієнта. При поліпшенні клінічного стану або при розвитку побічних ефектів дозу знижують.

Дорослі і діти віком від 14 років. Зазвичай добова доза препарату для пацієнтів із помірним/тяжким перебігом інфекційного процесу становить 3 мг/кг маси тіла

внутрішньом’язово, розподілена на 2–3 введення. Максимальна добова доза для дорослих становить 5 мг/кг, розподілена на 3–4 введення. Звичайна тривалість застосування препарату для всіх пацієнтів – 7–10 діб.

При тяжких і ускладнених інфекціях курс терапії можна продовжити у разі необхідності. У таких випадках рекомендується здійснювати контроль за функцією нирок, органів слуху і вестибулярного апарату, оскільки токсичність препарату проявляється після його застосування більше 10 діб.

Розрахунок дози за масою тіла. Дозу розраховують за фактичною масою тіла (ФМТ), якщо у пацієнта немає надлишкової ваги (тобто додатково не більше 20 % ідеальної маси тіла (ІМТ)). Враховуючи, що гентаміцин погано розподіляється у жировій тканині, якщо пацієнт має надлишок маси тіла, дозу розраховують за формулою: ІМТ 0,4 (ФМТ – ІМТ).

При порушенні функції нирок необхідно змінити режим дозування препарату так, щоб він гарантував терапевтичну адекватність лікування. При кожній можливості потрібно контролювати концентрацію гентаміцину у сироватці крові, яка через 30–60 хвилин після внутрішньом’язового введення має становити 5–10 мкг/мл.

Перед призначенням гентаміцину необхідно визначити кліренс креатиніну. Початкова разова доза для пацієнтів зі стабільною хронічною нирковою недостатністю становить 1–1,5 мг/кг, у подальшому дозу та інтервал між введеннями визначають залежно від кліренсу креатиніну.

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Усі наступні дози (% від початкової дози)	Інтервал між введеннями (години)
70	100	8
40–69	100	12
30–39	50	8
20–29	50	12
15–19	50	16
10–14	50	24
5–9	50	36

Дорослим пацієнтам із бактеріальною інфекцією, які перебувають на діалізі, призначають 1–1,5 мг/кг після завершення кожного діалізу. При перитонеальному діалізі додають 1 мг гентаміцину до 2 л діалізного розчину.

Діти. Дітям віком до 3 років гентаміцину сульфат призначають винятково за життєвими показаннями.

Добові дози становлять: новонародженим і дітям до 1 року – 2–5 мг/кг, дітям від 1 до 5 років – 1,5–3 мг/кг, 6–14 років – 3 мг/кг. Максимальна добова доза для дітей всіх вікових груп становить 5 мг/кг. Препарат вводять 2–3 рази на добу протягом 7–10 діб.

Для *внутрішньовенного введення* разову дозу препарату розводять розчинником. Звичайний об’єм розчинника (стерильний 0,9 % розчин натрію хлориду або 5 % розчин

глюкози) для дорослих становить 50–300 мл; для дітей об’єм розчинника потрібно відповідно зменшити. Концентрація гентаміцину у розчині не має перевищувати 1 мг/мл (0,1 %). Тривалість внутрішньовенної інфузії – 1–2 години; вводять зі швидкістю 60–80 крапель/хв. Внутрішньовенні інфузії проводять протягом 2–3 діб, потім переходять на внутрішньом’язове введення.

Діти. Дітям віком до 3-х років гентаміцину сульфат призначають виключно за життєвими показаннями.

Передозування.

Симптоми: запаморочення, нудота, блювання, нефротоксичність, ототоксичність, нервово-м’язова блокада з дихальною недостатністю.

Лікування: внутрішньовенне введення прозерину, а також 10 % розчину кальцію хлориду або 5 % розчину кальцію глюконату. Перед введенням прозерину внутрішньовенно вводять атропін у дозі 0,5–0,7 мг, чекають прискорення пульсу і через 1,5–2 хвилини вводять внутрішньовенно 1,5 мг прозерину. Якщо ефект цієї дози виявився недостатнім, вводять повторно таку ж дозу прозерину (при появі брадикардії роблять додаткову ін’єкцію атропіну). У тяжких випадках пригнічення дихання необхідна штучна вентиляція легень. Може виводитися за допомогою гемодіалізу (ефективніший) і перитонеального діалізу.

Побічні реакції.

Ототоксичність (ураження восьмої пари черепно-мозкових нервів): можливе зниження гостроти слуху, спочатку високих тонів (тому порушення розпізнання мовлення, які є низькочастотними, не є першими ознаками ототоксичності), та ураження вестибулярного апарату (при симетричному ураженні вестибулярного апарату ці порушення у деяких випадках на перших етапах можна навіть не помітити). Проявляється запамороченням або вертиго. Шум у вухах, втрата слуху. Особливий ризик може спричинити подовження курсу лікування гентаміцином – 2–3 тижні. Частота невідома - необоротна втрата слуху, глухота.

Нефротоксичність: частота та ступінь тяжкості ушкоджень нирок залежать від величини разової дози, тривалості лікування та індивідуальних особливостей пацієнта, якості контролю терапії та одночасного прийому інших нефротоксичних лікарських засобів. Ураження нирок проявляється нирковою недостатністю зазвичай легкого ступеня, гострим тубулярним некрозом, інтерстиціальним нефритом, зниженням швидкості клубочкової фільтрації (спостерігається після кількох днів лікування або після припинення терапії), протеїнурією, азотемією, рідше – олігурією, і, як правило, має оборотний характер.

Крім високої концентрації препарату у плазмі крові, що особливо підвищує ризик

розвитку ототоксичності та нефротоксичності, існує багато інших факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»). Дуже рідко - гостра ниркова недостатність; високий рівень фосфатів і амінокислот у сечі (так званий синдром Фанконі, пов’язаний із застосуванням високих доз протягом тривалого часу).

Електролітні порушення: гіпомагніємія, гіпокальціємія і гіпокаліємія.

З боку травного тракту: стоматит, нудота, блювання, підвищене слиновиділення, втрата апетиту, втрата маси тіла, псевдомембранозний коліт.

З боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, кропив'янку, свербіж, лихоманку, пурпуру. Анафілактичні реакції та ендотоксичний шок. Задишка, набряк Квінке.

Препарат містить натрію метабісульфіт (Е 223), який рідко може спричиняти реакції гіперчутливості та бронхоспазм.

З боку крові: тромбоцитопенія, гранулоцитопенія, анемія, лейкопенія.

Зміни лабораторних показників: підвищення рівня трансаміназ сироватки крові (АЛТ, АСТ), білірубіну, ретикулоцитів.

З боку ЦНС: головний біль, сонливість, нейротоксичність (енцефалопатія, сплутаність свідомості, летаргія, галюцинації, судоми і депресія), периферична нейропатія.

З боку серцево-судинної системи: гіпотензія.

Інші: блокада нервово-м’язової провідності та пригнічення дихання, біль у суглобах, м'язовий біль, загальна слабкість.

Зміни в місці введення: у місці ін’єкції – гіперемія, болючість, ущільнення у місці введення, атрофія або некроз підшкірної клітковини, при внутрішньовенному введенні – розвиток флебітів та перифлебітів.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ºС.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Фармацевтично несумісний в одному шприці або в одній інфузійній системі з іншими лікарськими засобами (особливо з b-лактамними антибіотиками, гепарином, амфотерицином).

Упаковка.

По 2 мл в ампулі; по 10 ампул у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній упаковці в пачці; по 2 мл в ампулі; по 10 ампул у контурній чарунковій упаковці, запаяній папером.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПАТ «Галичфарм».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 79024, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8.