ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ВЕРО-НЕТИЛМИЦИН

Регистрационный номер:
Торговое название: Веро-нетилмицин
Международное непатентованное название (МНН): нетилмицин
Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения
Состав
1 мл раствора содержит:
активное вещество: нетилмицина сульфат в пересчете на нетилмицин основание - 25 мг или 100 мг;
вспомогательные вещества:
для дозировки 25 мг/мл: динатрия эдетат, натрия дисульфит (натрий метабисульфит), натрия сульфит (натрия сульфит безводный), метилпарагидроксибензоат (метилпарабен), пропилпарагидроксибензоат (пропилпарабен), натрия сульфат (натрия сульфат безводный), 1 М раствор натрия гидроксида, 1 М раствор серной кислоты, вода для инъекций;
для дозировки 100 мг/мл: бензиловый спирт, динатрия эдетат, натрия дисульфит (натрий метабисульфит), натрия сульфит (натрия сульфит безводный), вода для инъекций.
Описание
Прозрачный, бесцветный или слегка желтоватого цвета раствор

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик - аминогликозид
Код АТХ: J01GB07

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Полусинтетический аминогликозидный бактерицидный антибиотик широкого спектра действия. Связывается с 30S субъединицей рибосом микроорганизмов и нарушает синтез белка, препятствуя образованию комплекса транспортной и информационной РНК, при этом происходит нарушение считывания генетического кода и образование нефункциональных белков; полирибосомы расщепляются и теряют способность синтезировать белок.
Нетилмицин высокоактивен in vivo в отношении нижеперечисленных микроорганизмов: Escherichia coli, Enterobacter spp., Citrobacter spp., Klebsiella spp., Neisseria gonorrhoeae, Proteus spp. (индол-положительныые и индол-отрицательные штаммы, включая Proteus mirabilis, Proteus morganii, Proteus vulgaris), Providencia rettgeri, Pseudomonas aeruginosa, Serratia spp.
In vitro нетилмицин активен также в отношении: Haemophilus influenzae, Salmonella spp., Shigella spp., Morganella morganii, Staphylococcus spp. (пенициллиназообразующие и пенициллиназонеобразующие штаммы, включая метициллин-резистентные), некоторые штаммы Providencia spp., Acinetobacter spp., Aeromonas spp., Streptococcus spp. Многие штаммы микроорганизмов, резистентные к другим аминогликозидам, таким как канамицин, гентамицин, тобрамицин и сизомицин in vitro чувствительны к нетилмицину.
Комбинация нетилмицина с пенициллинами обладает синергизмом в отношении некоторых штаммов Streptococcus spp., а с карбенициллином или тикарциллином - в отношении многих штаммов Pseudomonas aeruginosa. Штаммы Serratia spp., устойчивые ко многим антибиотикам, чувствительны к комбинации нетилмицина с азлоциллином, мезлоциллином, цефамандолом, цефотаксимом.

Фармакокинетика

После внутримышечного введения всасывается быстро и полностью. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови при внутримышечном введении - 0.5-1.5 ч. Максимальная концентрация в плазме крови при внутримышечном введении нетилмицина в дозе 2 мг/кг - 5.5 мкг/мл, после 30 мин внутривенной инфузии в дозе 2 мг/кг - 11.8 мкг/мл. Связь с белками плазмы - 0-10%.

Хорошо распределяется во внеклеточной жидкости (в содержимом абсцессов, плевральном выпоте, асцитической, перикардиальной, синовиальной, лимфатической и перитонеальной жидкостях); высокие концентрации обнаруживаются в моче; низкие - в желчи, грудном молоке, бронхиальном секрете, мокроте и спинномозговой жидкости. Хорошо проникает во все ткани организма, где накапливается внутриклеточно; высокие концентрации отмечаются в органах с хорошим кровоснабжением: в легких, печени, миокарде, селезенке и особенно в почках, где накапливается в корковом веществе, более низкие концентрации - в мышцах, жировой ткани и костях. В терапевтических концентрациях у взрослых не проникает через гематоэнцефалический барьер, при воспалении мозговых оболочек проницаемость несколько увеличивается. У новорожденных концентрации в спинномозговой жидкости более высокие, чем у взрослых. Проходит через плаценту - обнаруживается в крови плода и амниотической жидкости.

Объем распределения у взрослых - 0.26 л/кг, у детей - 0.2-0.4 л/кг, у новорожденных в возрасте менее 1 нед и массой тела менее 1500 г - до 0.68 л/кг, в возрасте менее 1 нед и массой тела более 1500 г - до 0.58 л/кг, у больных муковисцидозом - 0.3-0.39 л/кг. Средняя терапевтическая концентрация при внутривенном (в/в) или внутримышечном (в/м) введении сохраняется в течение 10-12 ч. Не метаболизируется.

Период полувыведения у взрослых ($T_{1/2}$) - 2-4 ч, у новорожденных - 5-8 ч, у детей более старшего возраста - 2.5-4 ч. Конечный $T_{1/2}$ - более 100 ч (высвобождение из внутриклеточных депо). Выводится почками путем клубочковой фильтрации (65-94%) преимущественно в неизмененном виде. $T_{1/2}$ у взрослых при нарушении функции почек варьирует в зависимости от степени нарушения до 100 ч, у больных с муковисцидозом - 1-2 ч, у больных с ожогами и гипертермией период полувыведения может быть короче по сравнению со средними показателями вследствие повышенного клиренса.

Выводится при гемодиализе (50% за 4-6 ч), перитонеальный диализ менее эффективен (25% за 48-72 ч).

Показания к применению

Бактериальные инфекции (в том числе тяжелого течения), вызванные чувствительными микроорганизмами:

- сепсис и бактериемия;
- инфекции мочевыводящих путей и половых органов (в т.ч. острая неосложненная гонококковая инфекция);
- инфекции органов дыхания (в т.ч. пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легкого);
- инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. инфицированные ожоги и раны, включая послеоперационные);
- инфекции брюшной полости (в т.ч. перитонит);
- инфекции желудочно-кишечного тракта (в т.ч. острый гонорейный проктит);
- инфекции костей и суставов.

В комбинации с карбенициллином или тикарциллином: инфекции, вызванные Pseudomonas aeruginosa.

В комбинации с пенициллинами: эндокардит, вызванный Streptococcus spp.; подозрение на сепсис или пневмонию, вызванные Staphylococcus spp., у новорожденных.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к нетилмицину или др. компонентам препарата, а также к другим аминогликозидам, неврит слухового нерва, тяжелая хроническая почечная

недостаточность с азотемией и уремией, беременность, период лактации, детский возраст до 3 лет (только для дозировки 100 мг/мл в связи с наличием бензилового спирта в составе этой формы выпуска).

С осторожностью: миастения, паркинсонизм, ботулизм (аминогликозиды могут вызвать нарушение нервно-мышечной передачи, что приводит к дальнейшему ослаблению скелетной мускулатуры), дегидратация, почечная недостаточность, период новорожденности, недоношенность детей, пожилой возраст.

Способ применения и дозы

Нетилмицин вводится в/м и в/в струйно (в течение 3-5 мин) или капельно (в течение 0.5-2 ч). Дозы, рекомендуемые для в/в и в/м введения, идентичны. Дозы определяются тяжестью инфекции и рассчитываются исходя из массы тела; пациентам с повышенной массой тела учитывают идеальную массу тела, т.е. без учета избыточной массы подкожной жировой клетчатки. Обычно продолжительность терапии нетилмицином составляет 7-14 дней, иногда может потребоваться более длительный курс лечения.

Взрослым при инфекциях средней тяжести 4-6 мг/кг в сутки, разделенные на 3 введения через каждые 8 часов или на 2 введения через каждые 12 часов, или в 1 введение в сутки. Взрослым с массой тела 50-90 кг обычно вводят 150 мг каждые 12 часов или 100 мг каждые 8 ч. При тяжелых инфекциях возможно увеличение дозы до 7,5 мг/кг/сут, разделенной на 3 инъекции каждые 8 часов. При улучшении состояния дозу снижают до 6 мг/кг/сут (обычно через 48 часов).

При неосложненных инфекциях мочевыводящих путей - 1 раз в сутки из расчета 3 мг/кг массы тела в течение 7-10 дней.

При гонорее у мужчин и женщин рекомендуется однократное в/м введение 300 мг. Инъекцию раствора с концентрацией 100 мг/мл следует делать глубоко в верхний наружный квадрант ягодичной мышцы, вводя по половине дозы в каждую ягодичную мышцу.

Детям препарат назначается в зависимости от возраста и массы тела.

Новорожденным, в т.ч. недоношенным, в возрасте до 1 недели: 6 мг/кг/сутки (по 3 мг/кг каждые 12 часов); в возрасте от 1 недели и младенцам до 1 года: 7,5-9 мг/кг/сутки (по 2,5-3,0 мг/кг каждые 8 часов); детям старше 1 года: 6 - 7,5 мг/кг/сутки (по 2 - 2,5 мг/кг каждые 8 часов).

Пациентам с нарушением функции почек проводят коррекцию дозирования путем увеличения интервалов между введениями или уменьшения разовой дозы. По возможности следует контролировать концентрацию нетилмицина в плазме крови. Приведенные ниже схемы дозирования представлены для ориентирования в случае, если нет возможности определить содержание нетилмицина в плазме крови. В этом случае для коррекции дозы нетилмицина наиболее целесообразно ориентироваться на показатели концентрации креатинина в сыворотке крови и клиренса креатинина (КК).

Коррекция путем увеличения интервалов между введениями. Для расчета интервала времени необходимо умножить значение концентрации креатинина в плазме крови (выраженное в мг/100 мл) на 8. (Например, пациент с массой тела 60 кг при концентрации креатинина в плазме крови 3 мг/100 мл может получать 120 мг препарата (2 мг/кг) каждые 24 ч (3,0х8).

Коррекция разовой дозы. Предложены такие методы расчета доз:

1. После применения обычной начальной дозы определяют приблизительную сниженную дозу (при применении с интервалами 8 ч) путем деления рекомендуемой дозы на значение концентрации креатинина в плазме крови (табл. 1). Так, например, после применения начальной дозы 120 мг (2 мг/кг) пациент с массой тела 60 кг и концентрацией креатинина в сыворотке крови 3 мг/100 мл может получать по 40 мг препарата каждые 8 ч (120:3).

Таблица 1. Рекомендации по коррекции дозы для лиц с нарушением функции почек (введение каждые 8 ч после введения стандартной начальной дозы)

Концентрация креатинина в плазме крови, мг/100 мл	**Примерное значение КК, мл/мин/1.73м^2**	**Процент стандартной дозы**
<1	>100	100
1.1-1.3	70-100	80
1.4-1.6	55-70	65
1.7-1.9	45-55	55
2-2.2	40-45	50
2.3-2.5	35-40	40
2.6-3	30-35	35
3.1-3.5	25-30	30
3.6-4	20-25	25
4.1-5.1	15-20	20
5.2-6.6	10-15	15
6.7-8	<10	10

2. Если клиренс креатинина известен, поддерживающая доза, которую вводят каждые 8 ч, может быть рассчитана по формуле:
Поддерживающая доза (каждые 8 ч) = (значение КК* у пациента/нормальное значение КК) х стандартная поддерживающая доза.
*КК мл/мин /1,73 м^2.
Начальная доза соответствует рекомендуемой для пациента с ненарушенной функцией почек.
Пациентам, находящимся на гемодиализе, препарат следует вводить в конце каждой процедуры гемодиализа в дозе 2 мг/кг для взрослых и 2-2.5 мг/кг - для детей.
Правила приготовления и введения раствора для в/в введения:
Для в/в введения взрослым необходимая доза препарата разводится в 50-200 мл стерильного 0.9% раствора натрия хлорида или 5% водного раствора декстрозы; для детей объем растворителя зависит от потребности пациента в жидкости. Полученный раствор вводят капельно в течение 0.5-2 ч.
В некоторых случаях допускается введение раствора непосредственно в вену или в венозный катетер медленно в течение 3-5 мин.
При совместном применении с другими антибиотиками не следует изменять дозы препарата, рекомендуемые пациентам с нормальной или нарушенной функцией почек.

Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, нарушение функции печени (повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия).
Со стороны органов кроветворения: анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, тромбоцитоз.
Со стороны нервной системы: головная боль, дезориентация, нейротоксическое действие (подергивание мышц, ощущение онемения, парестезии), нарушение нервно-мышечной передачи (нарушение дыхания, слабость), сонливость.
Со стороны органов чувств: ототоксичность (снижение слуха, звон или ощущение закладывания в ушах, необратимая глухота, лабиринтные нарушения, вестибулярные нарушения, в т.ч. дискоординация движений, головокружение, тошнота, рвота); нарушение зрения.
Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность - нарушение функции почек (увеличение или уменьшение частоты мочеиспускания, жажда, олигурия,

протеинурия, гематурия, цилиндрурия, снижение клубочковой фильтрации, повышение концентрации мочевины, задержка жидкости, аминоацидурия, метаболический ацидоз); нефротоксическое действие обычно умеренно выражено и обратимо.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, сердцебиение, снижение артериального давления.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, гиперемия кожи, лихорадка, эозинофилия, ангионевротический отек, анафилактические реакции.

Лабораторные показатели: гипергликемия, гиперкалиемия, увеличение протромбинового времени, повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), снижение гемоглобина.

Местные реакции: болезненность в месте инъекции.

Передозировка

Симптомы: токсические реакции (потеря слуха, атаксия, головокружение, расстройства мочеиспускания, жажда, снижение аппетита, тошнота, рвота, звон или ощущение закладывания в ушах, нарушение дыхания).

Лечение: для снятия блокады нервно-мышечной передачи и ее последствий - гемодиализ или перитонеальный диализ, ингибиторы холинэстеразы, соли кальция, искусственная вентиляция легких, другая симптоматическая и поддерживающая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Следует избегать совместного применения с нетилмицином лекарственных средств с потенциальным нейротоксическим и/или нефротоксическим действием (аминогликозиды, ванкомицин, полимиксин В, колистин, препараты платины, метотрексат (в высоких дозах), ифосфамид, пентамидин, фоскарнет, некоторые противовирусные средства (ацикловир, ганцикловир, адефовир, цидофовир, тенофовир), амфотерицин В, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин, такролимус, и йодоконтрастные вещества). В случае, когда избежать совместного применения с этими средствами нельзя, во время лечения следует тщательно следить за функцией почек больного, проводя необходимые лабораторные исследования. Риск развития нефротоксичности выше у пожилых пациентов и при обезвоживании.

При совместном применении с «петлевыми» диуретиками (этакриновая кислота, фуросемид) концентрация нетилмицина в сыворотке крови увеличивается, в связи с чем повышается риск развития токсических эффектов.

Следует учитывать вероятность развития нервно-мышечной блокады и паралича дыхательных мышц при одновременном назначении с миорелаксантами, анестетиками, полимиксинами, галогенизированными углеводородами в качестве лекарственного средства для ингаляционной анестезии, опиоидными анальгетиками, цитратными консервантами при переливании больших количеств консервированной крови.

Фармацевтическое взаимодействие

Нетилмицин физически совместим с ниже перечисленными растворами для парентерального введения, не теряет своей активности при концентрации не ниже 3 мг/мл при хранении в холодильнике или при комнатной температуре до 7 дней: стерильная вода для инъекций, 0.9% раствор натрия хлорида, 3% и 5% раствор натрия хлорида, 5% раствор декстрозы, раствор для инъекций, содержащий 5% раствор декстрозы и 0.9% раствор натрия хлорида, 50% раствор декстрозы, 5% раствор натрия гидрокарбоната, 6% раствор декстрана 75 в 5% растворе декстрозы, 10% раствор декстрана 40, 10% раствор декстрана 40 в 5% растворе декстрозы, 10% раствор декстрозы, раствор Рингера, раствор Рингера лактата, раствор Рингера лактата с 5% раствором декстрозы, растворы аминокислот для парентерального питания, 10% раствор фруктозы.

In vitro смешивание аминогликозидов с бета-лактамными антибиотиками (пенициллинами или цефалоспоринами) может привести к значительной взаимной инактивации.

Особые указания

Применение нетилмицина рекомендуют в качестве начальной терапии при инфекции, вызванной грамотрицательными микроорганизмами; при подозрении на такую инфекцию

решение о продолжении терапии следует принимать на основании результатов тестов по определению чувствительности и на основании клинической эффективности терапии у данного пациента и переносимости препарата. При тяжелых инфекциях и неустановленном возбудителе нетилмицин можно назначать и в качестве начальной терапии в сочетании с антибиотиками из группы пенициллинов или цефалоспоринов до получения результатов тестов по определению чувствительности. При подозрении на анаэробную флору в комбинации с нетилмицином следует назначать соответствующую антибактериальную терапию. После идентификации возбудителя и определения его чувствительности необходимо продолжать введение нетилмицина или другую соответствующую противомикробную терапию. Возможность применения нетилмицина следует учитывать при лечении серьезных стафилококковых инфекций, когда есть противопоказания к применению пенициллинов или других менее токсичных антибиотиков, а тесты на определение чувствительности микроорганизмов и оценка клинических данных указывают на возможность применения препарата. Возможность применения нетилмицина следует учитывать при лечении смешанных инфекций, вызванных чувствительными штаммами стафилококков и грамотрицательными микроорганизмами.

При длительном курсе лечения (свыше 7-10 дней) необходимо периодически контролировать функцию почек (общий анализ мочи, клиренс креатинина, концентрацию в плазме крови мочевины, креатинина), определять электролитный баланс и функцию слухового нерва.

В период лечения желателен контроль концентрации препарата в плазме.

Вероятность развития токсических эффектов выше у пациентов с нарушением функции почек, а также при назначении высоких доз или в течение длительного времени (у этой категории больных может потребоваться ежедневный контроль функции почек).

При неудовлетворительных аудиометрических тестах дозу препарата снижают или прекращают лечение.

Имеются сообщения о полной необратимой двухсторонней глухоте у детей, матери которых получали аминогликозиды (в т.ч. нетилмицин) во время беременности. Если нетилмицин применялся во время беременности или беременность наступила во время терапии нетилмицином необходимо предупредить женщину о потенциальном вреде для плода. При необходимости применения препарата во время лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Концентрация препарата в сыворотке крови у пациентов с гипертермией или анемией может быть несколько ниже вследствие более короткого $T_{1/2}$ (коррекции режима дозирования обычно не требуется).

У пациентов с обширными ожогами возможно снижение концентрации нетилмицина в сыворотке крови, что может потребовать увеличения вводимой дозы.

Пациентам с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей рекомендуется принимать повышенное количество жидкости.

При отсутствии положительной клинической динамики следует помнить о возможности развития резистентных микроорганизмов (необходимо отменить лечение и начать проведение соответствующей терапии).

Риск развития токсических эффектов повышается у пожилых пациентов и при дегидратации.

В состав препарата входит натрия метабисульфит и натрия сульфит, которые могут вызывать у чувствительных людей тяжелые аллергические реакции (в т.ч. анафилактические), а также приступ бронхоспазма.

Среди аминогликозидов отмечены перекрестные аллергические реакции.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами

Сведения о влиянии нетилмицина на способность управлять транспортными средствами и др. механизмами отсутствуют. Однако, учитывая возможные побочные эффекты (в т.ч.

нарушение зрения) следует соблюдать осторожность при занятии такого рода деятельностью.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 25 мг/мл или 100 мг/мл. По 2 мл в ампулах нейтрального стекла. По 1 или 10 ампул в коробке или пачке из картона с перегородками или вкладышем из бумаги. По 1 или 10 ампул в контурной ячейковой упаковке. По 1 контурной ячейковой упаковке №1 или №10 в пачке из картона. В каждую коробку или пачку вкладывают инструкцию по применению, нож для вскрытия ампул или скарификатор ампульный. При использовании ампул с насечками или кольцом разлома скарификатор ампульный или нож для вскрытия ампул не вкладывают.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия хранения

Список Б. Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель: ОАО "Верофарм"

Юридический адрес: 107023, г.Москва, Барабанный пер., д.3.

Адрес производства и принятия претензий: 308013, г. Белгород, ул. Рабочая, д.14.

Тел.: (4722) 21-32-26, факс: (4722) 21-34-71.

Начальник Медицинского управления Т.И.Скоблик

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 7