МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Нетилмицин

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003172- 271221
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Нетилмицин

Международное непатентованное наименование (МНН): нетилмицин

Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения

Состав на 1 мл раствора:

Действующее вещество: нетилмицина сульфат 37,9 мг / 151,6 мг в пересчете на нетилмицин 25 мг / 100 мг.

Вспомогательные вещества: натрия дисульфит 1,2 мг / 2,5 мг, метилпарагидроксибензоат 1 мг / -, натрия сульфит 0,8 мг / 1 мг, пропилпарагидроксибензоат 0,2 мг / -, динатрия эдетата дигидрат 0,2 мг / 0,2 мг, бензиловый спирт - / 0,01 мл, вода для инъекций до 1 мл / до 1 мл.

Описание: прозрачная бесцветная или светло-желтая жидкость.

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-положительные 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., Staphylococcus spp. (пенициллиназаобразующие и пенициллиназанеобра-

зующие штаммы, включая метициллинрезистентные), некоторые штаммы Providencia spp., Acinetobacter spp., Aeromonas 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 Enterococcus faecalis, 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 – 6 мкг/мл, после 30 мин внутривенной инфузии в дозе 2 мг/кг – 12 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 0,7 л/кг, в возрасте менее 1 нед. и массой тела более 1500 г – до 0,6 л/кг, у пациентов с муковисцидозом – 0,3-0,4 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%) преимущест-

венно в неизмененном виде. $T_{1/2}$ у взрослых при нарушении функции почек варьируется в зависимости от степени нарушения (до 100 ч), у пациентов с муковисцидозом – 1-2 ч, у пациентов с ожогами и гипертермией $T_{1/2}$ 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

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к нетилмицину микроорганизмами:

• сепсис (в т.ч. сепсис у новорожденных);

• инфекции мочевыводящих путей и половых органов (в т.ч. острая гонококковая инфекция);

• тяжелые инфекции дыхательных путей (в т.ч. пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легкого);

• инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. инфицированные ожоги и раны, включая послеоперационные);

• инфекции органов 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 другим компонентам препарата, а также к другим аминогликозидам, неврит слухового нерва, тяжелая хроническая почечная недостаточность с азотемией и уремией, детский возраст до 3 лет (только для дозировки 100 мг/мл в связи с наличием бензилового спирта в составе этой формы выпуска), беременность, период лактации.

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.

Применение при беременности и в период лактации

Применение препарата во время беременности противопоказано. При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Нетилмицин вводится внутримышечно (в/м) и внутривенно (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. В/в путь введения предпочтителен при септицемии и шоке, а также у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, заболеваниями крови, тяжелыми ожогами или сниженной мышечной массой. 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 пациентам с нормальной функцией почек

При инфекциях средней тяжести, а также инфекциях мочевыводящих путей – 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 пациентам с массой тела 50-90 кг вводят в дозе 150 мг каждые 12 ч или 100 мг каждые 8 ч. При массе тела менее 50 кг или более 90 кг расчет дозы идет в мг/кг идеальной массы тела.

При тяжелом течении заболевания и жизнеугрожающих инфекциях допускается вводить до 2,5 мг/кг каждые 8 ч (7,5 мг/кг/сут), после улучшения состояния (как правило, в течение 48 ч) дозу снижают до 6 мг/кг/сут.

При неосложненных инфекциях мочевыводящих путей, особенно хронического или рецидивирующего течения, препарат можно вводить 1 раз в сутки в дозе 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 препарата.

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 режима 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 плазме 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 (3x8).

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 (Таблица 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/1,73 м^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 0,9% раствора натрия хлорида или 5% 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: рвота, диарея, нарушение функции печени (повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), гипербилирубинемия).

Со стороны органов кроветворения: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, тромбоцитоз, эозинофилия, снижение уровня гемоглобина.

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: возможное токсическое действие на VIII пару черепных нервов, включая вестибулярные, кохлеарные растройства, ототоксическое действие (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 в плазме крови, задержка жидкости, аминоацидурия, метаболический ацидоз); нефротоксическое действие обычно умеренно выражено и обратимо.

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

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, гиперемия кожи, лихорадка, ангионевротический отек, анафилактические реакции, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

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

Местные реакции: болезненность в месте инъекции, отек, уплотнение, абсцесс, флебит.

Прочие: общее недомогание.

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 препаратами

Следует избегать совместного применения с нетилмицином лекарственных препаратов с потенциальным ототоксическим и/или нефротоксическим действием (аминогликозиды, ванкомицин, полимиксин В, колистимитат, препараты платины, метотрексат (в высоких дозах), ифосфамид, пентамидин, фоскарнет, некоторые противовирусные препараты (ацикловир, ганцикловир, адефовир, цидофовир, тенофовир), амфотерицин В, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин, такролимус и йодоконтрастные вещества.

В случае, когда избежать совместного применения с этими препаратами нельзя, во время лечения следует тщательно следить за функцией почек пациента, 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 плазме крови увеличивается, в связи с чем повышается риск развития токсических эффектов.

При совместном применении аминогликозидов и некоторых цефалоспоринов описаны случаи усиления нефротоксического эффекта.

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

Фармацевтическое взаимодействие

Нетилмицин фармацевтически совместим с ниже перечисленными растворами для парентерального введения: 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 лактат, раствор Рингера лактат 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. Даже при раздельном введении (различные пути) аминогликозидов и пенициллинового антибиотика отмечалось снижение периода полувыведения аминогликозида или уменьшения его концентрации в плазме крови (имеет клиническое значение только для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек).

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 либо продолжать введение нетилмицина, либо перейти на 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.

В период лечения необходим регулярный (не реже 1 раза в неделю) контроль функции почек (общий анализ мочи, клиренс креатинина, концентрация в сыворотке крови мочевины, креатинина), определение электролитного баланса и функции слухового нерва. В период лечения желателен контроль концентрации препарата в плазме. При этом максимальная концентрация нетилмицина не должна превышать 16 мкг/мл, а минимальная концентрация (непосредственно перед введением следующей дозы) должна варьироваться от 0,5 до 2 мкг/мл и не превышать 4 мкг/мл.

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

При появлении симптомов нефро- и ототоксичности дозу препарата снижают или прекращают лечение.

Концентрация препарата в сыворотке крови у пациентов с гипертермией или анемией может быть несколько ниже, чем у пациентов с нормальной температурой тела и не имеющих анемию, 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 под контролем диуреза.

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. У пожилых пациентов может быть снижена функция почек, что не всегда проявляется по результатам обычных скрининговых тестов (определение азота мочевины или креатинина); более информативно определение клиренса креатинина. У этой категории пациентов контроль функции почек во время применения препарата особенно важен.

Имеются сообщения о полной необратимой двухсторонней глухоте у детей, матери которых применяли аминогликозиды (в том числе 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 в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

В состав препарата входят натрия сульфит и натрия дисульфит, 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

Учитывая риск возникновения побочных реакций со стороны нервной системы и органов чувств, пациентам рекомендуется соблюдать осторожность при управлении автомобилем и другими механизмами, а также при занятиях видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 25 мг/мл и 100 мг/мл.

По 2 мл во флакон прозрачного стекла гидролитического класса I, укупоренный резиновой пробкой, обжатый алюминиевым колпачком с предохранительной пластиковой крышечкой или без крышечки. На флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеющуюся.

По одному флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Джодас Экспоим Пвт. Лтд., Индия

Участок 55, Фаза-3, Биотек Парк,

Каркапатла (Вилладж), Маркук (М),

Сиддипет (Дистрикт) – 502 279, Телангана, Индия

Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «С.П.ИНКОМЕД», Россия
117556, г. Москва, Симферопольский бульвар, д. 7, корп. А, пом. I, часть комн. 30,
тел./факс: +7 (495) 775-07-68

Генеральный директор
ООО «С.П.ИНКОМЕД» Рай Панкадж Кумар