

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

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, динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Аміноглікозиди. Гентаміцин.
Код АТС J01G B03.

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, у тому числі:

- 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 β-лактамами антибіотиками;
- інфекції черевної порожнини (перитоніт).

Противоказання. Виражені порушення функції нирок (гостра та хронічна ниркова недостатність). Підвищена чутливість організму до гентаміцину та до інших антибіотиків аміноглікозидного ряду. Підвищена чутливість до інших компонентів препарату. Захворювання слухового нерва та вестибулярного апарату, азотемія. Попереднє лікування ототоксичними лікарськими засобами. Міастенія гравіс. Паркінсонізм. Ботулізм (гентаміцин може викликати порушення нервово-м'язової передачі, що може призвести до подальшого ослаблення скелетної мускулатури). Літній вік.

Спосіб застосування та дози. Гентаміцину сульфат можна застосовувати внутрішньом'язово або внутрішньовенно.

Доза, спосіб введення та інтервали між введеннями залежать від тяжкості захворювання і стану пацієнта.

Режим дозування.

Дорослі та діти старше 14 років. Звичайна добова доза препарату для пацієнтів з помірним та тяжким перебігом інфекційного процесу становить 3 мг/кг внутрішньом'язово або внутрішньовенно, 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 та ускладнених інфекціях курс терапії можна продовжити у разі необхідності. У таких випадках рекомендується здійснювати контроль за функцією нирок, слухового та вестибулярного апаратів, оскільки токсична дія препарату проявляється після його застосування тривалістю більше 10 діб.

Розрахунок маси тіла, на яку необхідно призначати гентаміцин.

Дозу розраховують за фактичною масою тіла (ФМТ), якщо у пацієнта немає надлишкової ваги (тобто додатково не більше 20 % до ідеальної маси тіла (ІМТ)). Якщо пацієнт має надлишок ваги, належна маса тіла (НМТ) розраховується за формулою:

$$\text{НМТ} = \text{ІМТ} + 0,4 (\text{ФМТ} - \text{ІМТ}).$$

Діти. Дітям до 3 років гентаміцину сульфат призначають лише за життєвими показаннями. Добові дози становлять: новонародженим та дітям грудного віку – 2-5 мг/кг, дітям віком від 1 до 5 років – 1,5-3 мг/кг, 6-14 років – 3 мг/кг. Максимальна добова доза для дітей усіх вікових груп становить 5 мг/кг. Препарат вводити 2-3 рази на добу.

При порушенні функції нирок необхідно змінити режим дозування препарату так, щоб він гарантував терапевтичну ефективність лікування. Слід контролювати концентрацію гентаміцину у сироватці крові. Через 30-60 хвилин після внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення концентрації препарату в сироватці крові мають становити 5-10 мкг/мл. Початкова разова доза гентаміцину для пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю становить від 1 до 1,5 мг/кг маси тіла, у подальшому дозу та інтервал між введеннями визначають залежно від кліренсу креатиніну.

Таблиця 1.

Кліренс креатиніну, мл/хв	Креатинін сироватки крові, мг %	Усі наступні дози (% від початкової дози)	Інтервал між введеннями, год
70	1,2	100	8
40-69	2,2-1,3	100	12
30-39	3-2,3	50	8
20-29	4,2-3,1	50	12
15-19	6-4,3	50	16
10-14	8,5-6,1	50	24
5-9	12-8,6	50	36

Дорослим пацієнтам з бактеріальною інфекцією, яким необхідний діаліз, призначають гентаміцин у дозі 1-1,5 мг/кг наприкінці кожного діалізу.

При перитонеальному діалізі у дорослих додають 1 мг гентаміцину до 2 л діалізного розчину. При внутрішньовенному введенні звичайний об'єм розчинника (0,9 % розчин натрію хлориду або 5 % розчин глюкози) становить 50-300 мл для дорослих, для дітей об'єм розчинника слід відповідно зменшити. Тривалість внутрішньовенної інфузії – 1-2 години, препарат вводити зі швидкістю 60-80 крапель у хвилину (концентрація гентаміцину у розчині не має перевищувати 1 мг/мл = 0,1 %.)

Внутрішньовенне введення препарату слід проводити протягом 2-3 діб, після чого перейти до внутрішньом'язових ін'єкцій.

Побічні реакції.

Ототоксичність (ушкодження восьмої пари черепно-мозкових нервів): може розвиватися зниження гостроти слуху, спочатку високих тонів (тому порушення розпізнання мови, 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 можуть бути навіть непоміченими). Проявляється запамороченням або вертиго. Шум у вухах, втрата слуху. Особливий ризик може викликати подовжений курс лікування гентаміцином – 2-3 тижні.

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, носить оборотний характер. Крім високої концентрації препарату у плазмі крові, що особливо підвищує ризик розвитку ототоксичності та нефротоксичності, існує багато інших чинників ризику (див. «Особливості застосування»).

Електролітні порушення: гіпомагніємія, гіпокальціємія і гіпокаліємія.

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

З боку шкіри і підшкірної клітковини: шкірні висипання, кропив'янка, свербіж, лихоманка, пурпура, набряк гортані. Дуже рідко: анафілактичні реакції та ендотоксичний шок. Задишка, набряк Квінке.

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

Зміни лабораторних показників: рідко – підвищення рівня трансаміназ сироватки крові (АЛТ, АСТ), білірубину, 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.

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

Передозування.

У разі передозування або при виникненні токсичних реакцій з ознаками або симптомами нефротоксичності чи ототоксичності та нервово-м'язової блокади з дихальною недостатністю виведенню гентаміцину з плазми крові може сприяти гемодіаліз (ефективніший), при перитонеальному діалізі швидкість виведення препарату значно нижча. У новонароджених можливе проведення обмінного переливання крові.

Показано 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 вводять додаткову ін'єкцію атропіну). У тяжких випадках пригнічення дихання необхідна штучна вентиляція легень.

Застосування у період вагітності або годування груддю. У зв'язку з тим, що гентаміцину сульфат проникає скрізь плаценту та може здійснювати нефротоксичну дію на плід, препарат протипоказаний для застосування в період вагітності.

Якщо виникла необхідність застосування гентаміцину сульфату матері у період годування груддю, слід визначити співвідношення застосування препарату / ризик для дитини.

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

Особливості застосування.

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 ушкодження слухового чи вестибулярного апарату потребують припинення терапії гентаміцином або, у виняткових випадках, тільки корекції його дози.

Гентаміцину сульфат слід застосовувати з обережністю пацієнтам з дегідратацією, ботулізмом, паркінсонізмом, гіпокальціємією, діабетом, середнім отитом (у тому числі в анамнезі), а також у хворих літнього віку і пацієнтів, які приймали ототоксичні лікарські засоби раніше.

Хворі 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 %;
- цистифіброз;
- асцит;
- ендокардит;
- хронічна ниркова недостатність із застосуванням гемодіалізу;
- сепсис.

При тривалому застосуванні доза препарату має забезпечувати рівень концентрації гентаміцину у крові, що не перевищує максимально допустимий. Для цього у хворих, віднесених до групи ризику, у період лікування необхідно контролювати рівень концентрації гентаміцину у крові. Регулярно (1 або 2 рази на тиждень, а у хворих, які одержують більші дози або тих, які знаходяться на лікуванні більше 10 днів – щодня) слід контролювати функцію нирок. Щоб уникнути розвитку порушень слуху, рекомендується регулярно (1 або 2 рази на тиждень) проводити дослідження вестибулярної функції або визначення втрати слуху на високих частотах.

В окремих випадках слухові порушення можуть виникати після закінчення лікування.

Необхідно повідомити лікаря про наявність наступних 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 розвинути резистентність мікроорганізмів. У подібних випадках необхідно відмінити препарат і провести дослідження чутливості мікроорганізмів до антибіотика.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Препарат впливає на швидкість нервово-м'язового проведення, у зв'язку з чим при лікуванні препаратом слід утриматися від керування автотранспортом та роботи з механізмами, які потребують підвищеної уваги.

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 виникнення порушень 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 антикоагулянтном. 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 та інших нестероїдних протизапальних лікарських засобів, а також хінідину, циклофосфану, гангліоблокаторів, верапамілу, поліглюкіну. Гентаміцин збільшує токсичність дигоксину.

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

Зменшення періоду напіввиведення відбувається у пацієнтів з вираженими порушеннями функції нирок при комбінованому застосуванні карбеніциліну з гентаміцином.

При сумісному застосуванні з біфосфонатами зростає ризик розвитку гіпокальціємії.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Гентаміцин є антибіотиком групи аміноглікозидів з широким спектром дії. Механізм дії пов'язаний з інгібуванням рибосомальних субодиниць 30S. 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). Нижчеказані мікроорганізми, як правило, стійкі до гентаміцину: *Streptococcus pneumoniae*, більшість інших видів стрептококів, ентерококів, *Neisseria meningitidis*, *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 хв 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.

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

Фармацевтичні характеристики.

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

Несумісність.

При змішуванні в одному об'ємі аміноглікозидів з антибіотиками β-лактамної групи (пеніциліни, цефалоспорини) можлива взаємна інактивація. Також фармацевтично несумісний з амфотерицином, гепарином. Гентаміцин може потенціювати антикоагулянтну дію варфарину та феніндіона.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.
Зберігати у недоступному для дітей місці.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Галичфарм».

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