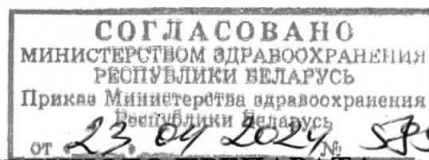


НД РБ

0152 Б - 2015



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ГЕНТАМИЦИНА СУЛЬФАТ, 40 мг/мл, раствор для внутривенного и внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна ампула содержит *действующее вещество*: гентамицин (в виде гентамицина сульфата) – 80,0 мг,

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия метабисульфит (см. раздел 4.4).

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения.

Бесцветный или с зеленоватым оттенком прозрачный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лечение тяжелых системных инфекций, вызванных микроорганизмами, резистентными к более безопасным антибактериальным препаратам. Гентамицин показан для лечения инфекций, вызванных чувствительными к нему возбудителями, в том числе:

- сепсис;
- менингит;
- септический эндокардит;
- инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания (пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легкого);
- инфекции почек и мочевыводящих путей (в том числе пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит, эндометрит);
- абдоминальные инфекции (перитонит, пельвиоперитонит);
- инфекции костей и суставов (в том числе остеомиелит);
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфицированные ожоги и другие заболевания, вызванные преимущественно грамотрицательными микроорганизмами.

Следует принимать во внимание официальные руководства по надлежащему использованию антибактериальных лекарственных препаратов.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Доза, способ введения и интервалы между введениями зависят от тяжести заболевания и состояния пациента. Режим дозирования рассчитывается исходя из массы тела пациента.

Рекомендуемая суточная доза для взрослых с нормальной функцией почек составляет 3 мг/кг массы тела в сутки. Кратность введения — 2–3 раза в сутки.

Максимальная суточная доза составляет 5 мг/кг, разделенная на 3–4 введения.

Последующие дозы следует корректировать в соответствии с уровнем концентрации гентамицина в сыворотке крови (см. ниже «Последующее наблюдение за

0152 Б-2015

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

концентрацией гентамицина в сыворотке крови»).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Доза для пациентов с нарушением функции почек должна быть скорректирована так, чтобы обеспечивалась эффективность лечения. При каждой возможности следует контролировать концентрацию гентамицина в сыворотке крови (см. ниже «Последующее наблюдение за концентрацией гентамицина в сыворотке крови»).

Через 30-60 минут после внутримышечного введения концентрация в сыворотке крови должна составлять 5-10 мкг/мл.

Начальная разовая доза для пациентов со стабильной хронической почечной недостаточностью составляет от 1 до 1,5 мг/кг, в дальнейшем дозу и интервал между введениями определяют в зависимости от клиренса креатинина

Клиренс креатинина, мл/мин	Все последующие дозы (% от начальной дозы)	Интервал между введениями, часы
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

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Взрослым пациентам с бактериальной инфекцией, которым необходим диализ, назначают 1-1,5 мг гентамицина на кг массы тела в конце каждой процедуры диализа.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста рекомендуется контролировать функцию почек. В случае выявления почечной недостаточности, дозу следует снизить.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы не требуется.

Дети

Рекомендуемая суточная доза составляет для новорожденных и младенцев – 2-5 мг/кг, для детей в возрасте от 1 года до 5 лет – 1,5 - 3 мг/кг, для детей в возрасте 6-14 лет – 3 мг/кг. Максимальная суточная доза для детей всех возрастных групп составляет 5 мг/кг. Кратность введения 2-3 раза в сутки.

У новорожденных, младенцев и детей младшего возраста рекомендуется ежедневно определять концентрацию гентамицина в сыворотке крови (через 1 час после введения она должна составлять примерно 4 мкг/мл).

Пациенты с ожирением

Так как аминогликозиды, в том числе гентамицин, распределяются во внеклеточной жидкости и не накапливаются в жировой ткани, их дозы при ожирении следует уменьшать. Дозу рассчитывают на фактическую массу тела (ФМТ), если у пациента нет избыточной массы тела (то есть дополнительно не более 20% к идеальной массе тела (ИМТ)). В случае превышения идеальной массы тела на 20% и больше доза рассчитывается на такую массу тела по формуле:

$DMT = IMT + 0,4 (ФМТ - IMT).$

Последующее наблюдение за концентрацией гентамицина в сыворотке крови

Рекомендуется проводить регулярный контроль концентрации гентамицина в сыворотке крови всем пациентам, особенно пациентам пожилого возраста, новорожденным, пациентам с ожирением и пациентам с нарушением функции почек, а также пациентам с муковисцидозом. Гентамицин не следует назначать, если невозможно контролировать концентрацию в сыворотке крови.

Общепринятых рекомендаций по терапевтическому мониторингу применения гентамицина не существует. Следует соблюдать местные рекомендации по мониторингу и корректировке дозы. Обычно рекомендуется проводить мониторинг перед введением дозы («минимальный уровень»), чтобы убедиться в правильности интервала между дозами. Минимальные концентрации измеряются в конце интервала дозирования и не должны превышать 1 мг/л при введении один раз в сутки или 2 мг/л при многократном введении в течение суток. Концентрации, превышающие эти значения, указывают на необходимость увеличения интервала между введениями, а не на снижение дозы.

Рекомендуется проводить мониторинг после введения дозы («пиковая концентрация»), чтобы проверить адекватность дозы или убедиться, что она не является чрезмерной и не может вызвать токсичность. Пиковые концентрации следует измерять через час после внутримышечного введения или через 30 минут после окончания внутривенной инфузии. Концентрация <4 мг/л указывает на то, что доза, вероятно, недостаточна и следует рассмотреть возможность повышения дозы; концентрации >10 мг/л указывают на повышенный риск токсичности, особенно ототоксичности, и следует рассмотреть возможность снижения дозы. Любое изменение дозы следует повторно оценить с учетом концентрации до и после введения дозы, чтобы подтвердить адекватность новой дозы и соответствие интервала между дозами.

Продолжительность терапии

Продолжительность применения препарата для всех пациентов – 7-10 суток. При тяжелых и осложненных инфекциях курс может быть продлен при необходимости. В таких случаях рекомендуется осуществлять контроль функции почек, слуха и вестибулярного аппарата, поскольку токсичность препарата проявляется после его применения более 10 суток.

Способ применения

Препарат вводят внутримышечно и внутривенно.

Для внутривенного введения дозу препарата разводят растворителем. Обычный объем растворителя (стерильный физиологический раствор или 5%-ный раствор глюкозы) для взрослых составляет 50-300 мл, для детей объем растворителя надо соответственно уменьшить, продолжительность инфузии составляет 1-2 часа. Инъекцию/инфузию нельзя вводить вместе с другими лекарственными препаратами (см. раздел 6.2).

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к гентамицину, другим аминогликозидам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- неврит слухового нерва;
- миастения гравис;
- сахарный диабет;
- средний отит, перенесенный ранее средний отит.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Необходимо соблюдать осторожность:

- при нарушении функции почек;
- при паркинсонизме;

- при ботулизме (аминогликозиды могут вызывать нарушение нервно-мышечной передачи, что приводит к дальнейшему ослаблению скелетной мускулатуры);
- при дегидратации;
- у новорожденных;
- у недоношенных новорожденных;
- у пациентов пожилого возраста.

Особые указания

Поскольку гентамицин обладает нервно-мышечными блокирующими свойствами, особая осторожность требуется у пациентов с ранее существовавшими нервно-мышечными заболеваниями (например, миастенией гравис, болезнью Паркинсона). Это также относится к пациентам, одновременно получающим миорелаксанты (например, при периперационном введении гентамицина).

Другими основными факторами, которые могут predispose к токсичности у пациентов, являются: сахарный диабет, слуховестибулярные дисфункции, средний отит, средний отит в анамнезе, предыдущее применение ототоксичных лекарственных препаратов и генетически обусловленная высокая чувствительность к ототоксичности, вызванной аминогликозидами.

Нарушения со стороны почек и внутреннего уха

Нарушение функции почек

Клиническими признаками поражения почек являются: протеинурия, цилиндрурия, гематурия, олигурия, повышение уровня концентрации креатинина и мочевины. В единичных случаях может возникнуть острая почечная недостаточность (см. раздел 4.8).

Влияние на вестибулокохлеарный нерв

Возможно поражение вестибулокохлеарного нерва (восьмой черепной нерв) с нарушением ототоксической реакции. Потеря слуха первоначально проявляется снижением остроты слуха на высоких частотах и обычно необратима.

Симптомами ототоксичности являются: головокружение, звон/свист (шум в ушах), головокружение, потеря равновесия и реже потеря слуха (см. раздел 4.8). У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на периодическом гемодиализе или хроническом перитонеальном диализе, токсичность в основном касается органа слуха, поскольку почки перестают функционировать.

Дети

По имеющимся данным, гентамицин следует применять с осторожностью у недоношенных и новорожденных детей из-за риска развития нефро- и ототоксичности.

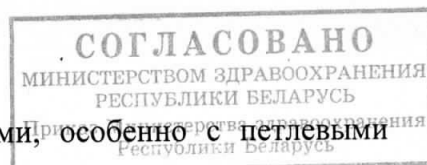
Факторы риска

Риски развития нефро- и ототоксичности возрастают при продолжительности лечения более 5-7 дней даже у здоровых лиц; риск выше у пациентов с почечной недостаточностью. Тем не менее, ранняя токсичность может проявиться уже при первых дозах.

Почечная токсичность не зависит от достигнутой пиковой концентрации в плазме (C_{max}). Что касается слуховой и вестибулярной токсичности, то нет никаких доказательств корреляции с достигнутым пиковым уровнем концентрации в плазме, даже когда лечение назначается в виде однократной суточной дозы. Основными факторами риска нефротоксичности (а у некоторых пациентов и ототоксичности) являются:

- наиболее частые клинические ситуации, благоприятствующие почечной гипоперфузии и сопровождающиеся меньшим выведением аминогликозидов:
 - возраст >75 лет (физиологические изменения функции почек, начиная с 60 лет);
 - обезвоживание, часто связанное с возрастом;

0152 Б-2015



- сочетание с некоторыми лекарственными препаратами, особенно с петлевыми диуретиками (см. раздел 4.5);
- левожелудочковая недостаточность, гиповолемия, состояние шока;
- гипоальбуминемия;
- цирроз печени класса В и С по шкале Чайлд-Пью;
- клинические ситуации, повышающие риск поражения почек:
 - ранее существовавшая или сопутствующая нефропатия;
 - сочетание с некоторыми лекарственными препаратами (см. раздел 4.5).

Меры предосторожности

Пациенты, получающие гентамицин, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением из-за его потенциальной токсичности.

Во избежание развития нежелательных реакций на препарат рекомендуется постоянный мониторинг функции почек (сывороточный креатинин, клиренс креатинина до, во время и после введения) и проверка вестибулярной и кохлеарной функции, показателей функции печени и других лабораторных показателей, а также:

- последующее наблюдение за концентрацией гентамицина в сыворотке крови (см. раздел 4.2);
- если возможно, ограничение продолжительности лечения 10-14 днями;
- избегание нового курса терапии аминогликозидами сразу после предыдущего курса лечения аминогликозидами: по возможности 7-14-дневный перерыв в лечении;
- по возможности не следует применять одновременно с другими потенциально ото- и нефротоксичными лекарственными препаратами. Если данной комбинации избежать нельзя, показан особенно тщательный мониторинг функции почек;
- обеспечение достаточной гидратации и диуреза.

На фоне лечения гентамицином может развиваться резистентность микроорганизмов. В подобных случаях следует назначить соответствующее лечение.

Диарея, связанная с применением антибиотиков и псевдомембранозный колит

Имеются сообщения об ассоциированном с антибактериальным препаратом колите и псевдомембранозном колите в случае применения гентамицина. Это следует учитывать пациентам, у которых во время или вскоре после лечения развивается диарея. В случае развития тяжелой диареи или диареи с примесью крови, следует немедленно прекратить применение гентамицина и начать соответствующее лечение. В данной ситуации применение препаратов, угнетающих перистальтику, противопоказано (см. раздел 4.8).

Применение антибактериальных препаратов является одним из факторов риска развития диареи, вызванной *Clostridium difficile*. Чаще всего это нарушение происходит при применении клиндамицина, ампициллина, цефалоспоринов, а также имеются сообщения о случаях предшествующего применения комбинированной терапии с гентамицином.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат содержит натрия метабисульфит, который может вызывать реакции гиперчувствительности и бронхоспазм.

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на ампулу, то есть практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Следует избегать одновременного применения гентамицина и других потенциально ототоксичных или нефротоксичных лекарственных препаратов. Если такие комбинации необходимы, следует усилить контроль слуховой/почечной функции.

Противопоказанные комбинации:

- Другие аминокгликозиды. При одновременном применении повышен риск нефротоксичности и ототоксичности.

Не рекомендуемые комбинации:

- Полимиксин В: аддитивный нефротоксический эффект. Если комбинации нельзя избежать, бактериологическое обоснование ее применения должно быть неоспоримым и под строгим контролем.
- Ботулотоксин: риск усиления действия ботулотоксина при одновременном применении с аминокгликозидами (экстраполируется на основе эффектов, наблюдаемых при ботулизме). Рекомендовано применение другого антибактериального препарата.

Комбинации, требующие меры предосторожности при применении:

- Цефалотин: увеличивает нефротоксичность аминокгликозидов. Рекомендуется мониторинг функции почек.
- Недеполяризующие миорелаксанты: усиление действия недеполяризующих миорелаксантов, при парентеральном и/или перитонеальном введении антибактериального препарата до, во время или после применения нервно-мышечного блокатора. Рекомендуется следить за степенью мышечной релаксации в конце анестезии.
- Петлевые диуретики: повышенный нефротоксический и ототоксический риск из-за применения аминокгликозидов (нарушения функции почек, связанные с обезвоживанием, вызванное диуретиками). Возможно сочетание с контролем гидратационного статуса, функции почек и вестибулокохлеарной функции, концентрации аминокгликозидов в сыворотке крови.

Комбинации, которые следует учитывать:

- Другие аминокгликозиды при последовательном применении: необходимо учитывать риск кумулятивной ототоксичности.
- Амфотерицин В, вводимый внутривенно: повышенный риск нефротоксичности.
- Циклоспорин: большее повышение уровня креатинина в сыворотке, чем при монотерапии циклоспорином, что повышает риск нефротоксичности.
- Платиноорганические соединения: аддитивный нефротоксический и/или ототоксический эффект, особенно в случаях предшествующего нарушения функции почек. При применении лекарственных препаратов, содержащих цисплатин, следует учитывать, что нефротоксичность гентамицина может повышаться еще в течение 3-4 недель после применения этих препаратов.
- Такролимус: большее повышение уровня креатинина в сыворотке крови, чем при монотерапии такролимусом (синергия нефротоксических эффектов обоих препаратов).
- Анестезия метоксифлураном: аминокгликозиды могут усиливать нефротоксическое действие метоксифлурана. При одновременном применении возможны крайне тяжелые нефропатии.
- Индометацин: возможно, повышает концентрацию гентамицина в плазме у новорожденных.
- Антикоагулянты: одновременное применение с пероральными антикоагулянтами может усиливать гипотромбинемический эффект.
- Бисфосфонаты: одновременное применение с бисфосфонатами может повысить риск гипокальциемии.
- Йодсодержащие контрастные вещества, метотрексат, противовирусные препараты (например, группа «-цикловир», фоскарнет), пентамидин могут повышать риск нефротоксичности.
- Комбинация с антибиотиками группы гликопептидов, такими как ванкомицин и

тейкопланин, может повысить риск вестибулокохлеарного повреждения

- Антагонизм эффекта может возникнуть при одновременном применении гентамицина с неостигмином или пиридостигмином.
- Дигоксин: известно, что гентамицин повышает уровень дигоксина в сыворотке крови.

Гентамицин/другие антибактериальные препараты

Комбинированная терапия с соответствующими антибактериальными препаратами (например, с бета-лактамами) может привести к синергическому эффекту. Описаны синергические эффекты ациламинопенициллинов на *Pseudomonas aeruginosa*, ампициллина на энтерококки и цефалоспоринов на *Klebsiella pneumoniae*.

Специфические нарушения МНО

Сообщалось о многочисленных случаях повышения активности антагонистов витамина К у пациентов, получавших антибактериальные препараты. Факторами риска являются выраженный инфекционный или воспалительный процесс, а также возраст и общее состояние пациента. В таких обстоятельствах может быть трудно определить, связано ли возникновение нарушения МНО с самим инфекционным заболеванием или с его лечением. Однако некоторые группы антибиотиков более вовлечены, чем другие, особенно фторхинолоны, макролиды, циклины, котримоксазол и некоторые цефалоспорины.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Адекватных данных о применении гентамицина во время беременности нет. Исследования на животных показали токсическое воздействие гентамицина на репродуктивную функцию (см. раздел 5.3).

Гентамицин проникает через плаценту и достигает измеримых концентраций в тканях плода и в околоплодных водах. Существует потенциальный риск того, что гентамицин может привести к повреждению внутреннего уха и почек у плода, поэтому желательна оценка функции слуха новорожденного (отоакустическая эмиссия).

Гентамицин следует применять во время беременности только по жизненным показаниям и при отсутствии более безопасных альтернативных схем лечения.

Кормление грудью

В незначительных количествах гентамицин проникает в грудное молоко. Решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении применения гентамицина должно приниматься с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии гентамицином для матери с возможным риском развития серьезных нежелательных реакций на аминогликозиды у детей, находящихся на грудном вскармливании. У детей, находящихся на грудном вскармливании, могут возникнуть диарея и колонизация слизистой оболочки дрожжеподобными грибами. Следует учитывать возможность сенсibilизации.

Фертильность

Данных о влиянии гентамицина на фертильность у людей нет. У животных зарегистрировано неблагоприятное воздействие гентамицина на фертильность самцов (см. раздел 5.3).

Мужчинам во время лечения гентамицином и в течение не менее 3 месяцев после него рекомендуется избегать зачатия ребенка и применять надежные методы контрацепции. До начала терапии мужчинам рекомендуется обратиться за консультацией по поводу возможности консервации спермы.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось.

Поскольку данное лечение может привести к нарушению равновесия, водителей и операторов техники следует предупредить об этом потенциальном риске.

4.8 Нежелательные реакции

Ототоксичность (включая нейросенсорную глухоту) и нефротоксичность (включая острый канальцевый некроз) являются наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с применением гентамицина. Вероятность развития нежелательных реакций выше у пациентов с нарушением функции почек, поэтому дозу у таких пациентов следует изменять в соответствии с рекомендациями. Кроме того, редко сообщалось об изменениях электролитного баланса, включая гипокальциемию и гипокалиемию.

Частота нежелательных реакций указана в соответствии со следующей классификацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии

Редко: диарея, вызванная *Clostridium difficile*.

Частота неизвестна: суперинфекция (вызванная гентамицин резистентными микроорганизмами), псевдомембранозный колит (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: дискразия крови.

Очень редко: тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия, гранулоцитопения, ретикулоцитопения, анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: анафилактическая реакция (включая анафилактический шок), гиперчувствительность.

Нарушения метаболизма и питания

Редко: гипокалиемию, гипокальциемию, гипомагниемия, синдром Бартера у пациентов, получавших длительное лечение высокими дозами (более 4 недель), снижение аппетита, потеря массы тела.

Очень редко: гипофосфатемия.

Психические нарушения

Очень редко: спутанность сознания, галлюцинации, депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы

Редко: полинейропатии, периферические парестезии.

Очень редко: энцефалопатия, судороги, нервно-мышечная блокада, головокружение, вертиго, нарушение равновесия, головная боль (см. раздел 4.4).

Частота неизвестна: летаргия.

Нарушения со стороны органа зрения

Очень редко: нарушения зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

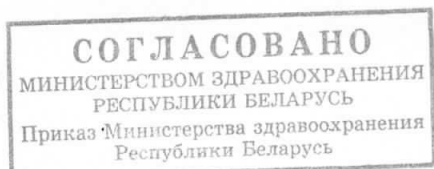
Очень редко: вестибулярные нарушения или потеря слуха, особенно у пациентов с нарушением функции почек или получающих ототоксичные лекарственные препараты.

Частота неизвестна: необратимая потеря слуха, глухота.

Нарушения со стороны сосудов

Очень редко: гипотензия, гипертензия.

0152 Б-2015

**Желудочно-кишечные нарушения**

Редко: тошнота, рвота, усиленная саливация, стоматит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение щелочной фосфатазы (ЩФ), повышение билирубина в сыворотке крови (обратимое).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: аллергический контактный дерматит.

Редко: покраснение кожи.

Очень редко: мультиформная эритема, алопеция.

Частота неизвестна: крапивница, пурпура, синдром Стивена-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Редко: миалгия.

Очень редко: амиостазия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: нарушение функции почек.

Редко: увеличение азота в крови (обратимое).

Очень редко: острая почечная недостаточность, гиперфосфатурия, аминоацидурия, синдром Фанкони у пациентов, получающих длительное лечение высокими дозами (см. раздел 4.4).

Общие нарушения и реакции в месте введения

Редко: повышение температуры тела.

Очень редко: боль в месте инъекции.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29.

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

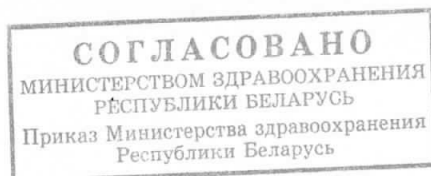
Гентамицин имеет узкий терапевтический индекс. В случае накопления (например, в результате нарушения функции почек) может возникнуть повреждение почек и преддверно-улиткового нерва. Поражение почек коррелирует с минимальными уровнями более 4 мг/л.

Лечение: специфического антидота нет. Может выводиться с помощью гемодиализа и перитонеального диализа. Для снятия блокады нервно-мышечной проводимости внутривенное введение солей кальция.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**5.1 Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты системного действия. Аминогликозиды.

Код АТХ: J01GB03.

Механизм действия

Гентамицин действует путем ингибирования синтеза белка на бактериальной рибосоме вследствие взаимодействия с рРНК и последующего ингибирования трансляции. Это приводит к бактерицидному действию. Гентамицин обладает бактерицидным действием и обладает большей антибактериальной активностью, чем стрептомицин, неомицин или канамицин.

Активен в отношении большинства аэробных грамотрицательных и некоторых аэробных грамположительных микроорганизмов. Неактивен в отношении грибов, вирусов и большинства анаэробных микроорганизмов.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Эффективность во многом зависит от соотношения пиковой концентрации в сыворотке крови (C_{max}) и минимальной ингибирующей концентрации (МИК) в отношении возбудителя.

Механизм резистентности

Устойчивость к гентамицину может основываться на следующих механизмах:

- ферментативная инактивация: ферментативные модификации молекул аминогликозидов являются наиболее распространенным механизмом резистентности. За это ответственны ацетилтрансферазы, фосфотрансферазы или нуклеотидилтрансферазы, которые в основном кодируются плазмидами;
- снижение проникновения и активный отток: эти механизмы резистентности в основном встречаются у *Pseudomonas aeruginosa*;
- изменение целевой структуры: изменения внутри рибосом возникают как причина резистентности. Они происходят либо из-за мутации, либо из-за образования метилтрансфераз.

Гентамицин в значительной степени обладает перекрестной резистентностью к другим антибактериальным препаратам группы аминогликозидов.

Пограничное значение

Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) с использованием серии стандартных разведений, установленные Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST, версия 12.0, 1 января 2022 г.):

Микроорганизм	Чувствительность	Резистентность
<i>Enterobacterales</i> (системные инфекции) ¹	≤2 мг/л	>2 мг/л
<i>Enterobacterales</i> (при инфекции мочевыводящих путей (ИМП))	≤2 мг/л	>2 мг/л
<i>Acinetobacter</i> spp. (системные инфекции) ¹	≤4 мг/л	>4 мг/л
<i>Acinetobacter</i> spp. (при ИМП)	≤4 мг/л	>4 мг/л
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤2 мг/л	>2 мг/л
Коагулазонегативные <i>Staphylococcus</i>	≤0,5	>1
<i>Enterococcus</i> spp. (для выявления резистентности высокого уровня)	Примечание ²	Примечание ²
Стрептококки группы <i>Viridans</i> (для выявления резистентности высокого уровня)	Примечание ²	Примечание ²
Невидоспецифичные пределы	≤0,5 мг/л	>0,5 мг/л

¹ для терапии системных инфекций аминогликозиды должны использоваться в комбинации с другими лекарственными препаратами. В таких случаях пограничные значения / ECOFF, приведенные в скобках, могут использоваться для разграничения между микроорганизмами, обладающими и не обладающими приобретенными механизмами резистентности. Для изолятов, не имеющих механизмов резистентности, в отчет необходимо включить

комментарий: "Аминогликозиды часто назначаются в комбинации с другими препаратами для обеспечения их активности, или для расширения спектра. При системных инфекциях аминогликозиды должны назначаться в комбинации с другими лекарственными препаратами". Дополнительную информацию см. www.eucast.org/guidence_documents.

² для скрининга резистентности высокого уровня к аминогликозидам используется гентамицин. Отрицательный результат: МИК гентамицина ≤ 128 мг/л или диаметр зоны подавления роста ≥ 8 мм. Такие изоляты относятся к "дикому типу" и характеризуются природной резистентностью низкого уровня к гентамицину. Это правило не всегда применимо для других аминогликозидов. Если такие изоляты являются чувствительными к пенициллинам или гликопептидам, возможен синергизм между гентамицином и пенициллинами или гликопептидами.

Положительный результат: МИК гентамицина > 128 мг/л или диаметр зоны подавления роста < 8 мм, что свидетельствует о наличии у изолята резистентности высокого уровня к гентамицину и другим аминогликозидам, за исключением стрептомицина, чувствительность к которому, при необходимости, следует определять отдельно. В этом случае синергизма с пенициллинами или гликопептидами не наблюдается.

Распространенность резистентности отдельных видов характеризуется географической временной зависимостью, в связи с чем, желательно до начала терапии получить местную информацию по антибиотикорезистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. Следует проконсультироваться с экспертами, если локальные данные о резистентности ставят под вопрос эффективность лекарственного препарата для лечения некоторых типов инфекций. В частности, в случае серьезных инфекций или неэффективности лечения следует провести микробиологическую диагностику с выявлением возбудителя и его чувствительности к гентамицину.

Обычно чувствительные микроорганизмы

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

Staphylococcus aureus

Staphylococcus saprophyticus^o

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Acinetobacter pittii

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli[#]

Klebsiella oxytoca ,

Klebsiella pneumoniae

Proteus vulgaris

Proteus mirabilis

Salmonella enterica (Enteritis-Salmonellen)

Serratia liquefaciens^o

Serratia marcescens

Микроорганизмы, для которых возможно наличие приобретенной резистентности

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

Staphylococcus epidermidis⁺

Staphylococcus haemolyticus⁺

Staphylococcus hominis

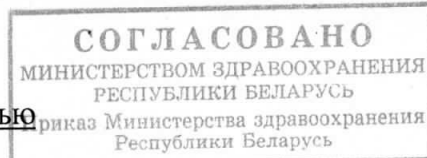
Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Acinetobacter baumannii

Morganella morganii

Pseudomonas aeruginosa

0152 Б - 2015



Микроорганизмы, обладающие природной резистентностью

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

Enterococcus spp.[§]

Streptococcus spp.[§]

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Burkholderia cepacia

Legionella pneumophila

Stenotrophomonas maltophilia

Анаэробные микроорганизмы

Bacteroides spp.

Clostridioides difficile

Другие микроорганизмы:

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

Ureaplasma urealyticum

[°] На момент публикации отсутствовали актуальные данные. Согласно данным литературы и рекомендациям по терапии предполагается наличие чувствительности.

⁺ По крайней мере в одном регионе уровень резистентности превышает 50%.

[§] Клинический эффект доказан в сочетании с пенициллином для терапии энтерококкового и стрептококкового эндокардита при отсутствии высокой степени устойчивости (энтерококки).

[#] В отделениях интенсивной терапии уровень резистентности составляет $\geq 10\%$.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

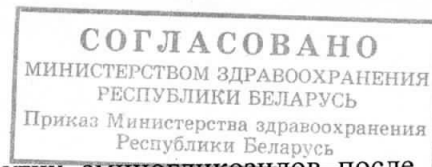
Как и все аминогликозиды, гентамицин практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте после приема внутрь, но быстро всасывается после внутримышечного введения. После внутримышечного введения 1 мг/кг средние максимальные концентрации в плазме составляют около 3,5–6,4 мкг/мл через 30–60 минут. После короткой 15–30 минутной внутривенной инфузии концентрации в сыворотке крови аналогичны таковым после внутримышечного введения через 60 минут. Терапевтические концентрации в сыворотке крови обычно составляют от 2 до 8 мг/л. Пиковые концентрации в сыворотке крови, составляющие 10–12 мг/л, не следует превышать при обычном применении несколько раз в день. Перед повторным введением концентрация в сыворотке крови должна снизиться до менее 2 мг/л у пациентов, получающих обычное введение несколько раз в день. Минимальная концентрация должна быть менее 1 мг/л при введении один раз в день.

Распределение

Распределение гентамицина по отдельным органам приводит к образованию различных его концентраций в тканях, причем самые высокие концентрации присутствуют в ткани почек. Более низкие концентрации обнаруживаются в печени и желчном пузыре, легких и селезенке. Гентамицин не обнаруживается в ткани головного мозга и нервной ткани после парентерального введения, а при кратковременном лечении измеримые концентрации не обнаруживаются в костях. Гентамицин не проникает в простату.

После повторного введения гентамицина примерно 50% достижимых концентраций в плазме измеряются в синовиальной, плевральной, перикардальной и перитонеальной жидкости. Прохождение гентамицина в спинномозговую жидкость минимально, даже при воспалении мозговых оболочек (до 20% соответствующих концентраций в плазме). Гентамицин проникает через плаценту. Концентрации у плода могут достигать 30% концентрации в плазме крови матери. Небольшое количество гентамицина выделяется с грудным молоком (его концентрация составляет 1/3 от концентрации в плазме крови

0152 Б-2015



матери).

Связывание с белками плазмы менее 10%.

Сообщалось о системной абсорбции гентамицина и других аминогликозидов после местного применения на коже, при ожогах, а также после закапывания и промывания ран, полостей тела и суставов.

Биотрансформация и элиминация

Гентамицин не метаболизируется в организме, а выводится в неизменном виде в микробиологически активной форме преимущественно через почки путем клубочковой фильтрации. Период полувыведения у пациентов с нормальной функцией почек составляет 2-3 часа.

Константа скорости элиминации равна:

1. $0,02 \text{ час}^{-1}$ у пациентов с анурией*
2. $0,30 \text{ ч}^{-1}$ у пациентов с нормальной функцией почек

*Таким образом, у пациентов с анурией необходимо соблюдать рекомендуемую начальную дозу, любое последующее введение должно снижаться пропорционально концентрации гентамицина в плазме.

Гентамицин накапливается в клетках канальцев коры почек. Конечный период полувыведения составляет около 100–150 часов в результате высвобождения гентамицина.

Выведение не зависит от дозы. Более 90% вещества выводится через почки. Лишь около 2% введенной дозы выводится экстраренально у пациентов с нормальной функцией почек. Общий клиренс составляет примерно $0,73 \text{ мл/мин}^{-1}/\text{кг}^{-1}$. Концентрация в желчи обычно низкая, что отражает плохое выведение желчи.

При нарушении функции почек период полувыведения удлиняется в зависимости от степени нарушения функции почек. Поддержание обычного режима дозирования приводит к кумуляции.

Гентамицин полностью диализуемый. При экстракорпоральном гемодиализе в зависимости от продолжительности диализа из сыворотки крови удаляется 50-80% гентамицина. Также возможен перитонеальный диализ; в этом случае период полувыведения составляют от 12,5 до 28,5 часов.

Дети: новорожденные и недоношенные новорожденные

Распределение

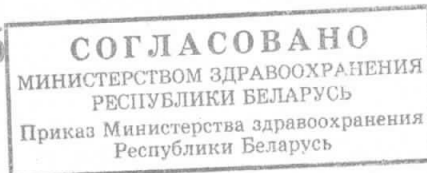
Объем распределения гентамицина примерно эквивалентен объему внеклеточной жидкости. У новорожденных содержание воды составляет от 70 до 75% массы тела по сравнению с 50-55% у взрослых, при этом объем внеклеточной жидкости больше (40% массы тела по сравнению с 25% массы тела у взрослых). Таким образом, объем распределения гентамицина на кг массы тела изменяется и снижается с возрастом от 0,5–0,7 л/кг у недоношенных новорожденных до 0,25 л/кг у подростков. Большой объем распределения на кг массы тела означает, что для достижения адекватной максимальной концентрации в крови необходимо вводить более высокую дозу на кг массы тела.

Элиминация

Гентамицин выводится через почки, преимущественно в неизменном виде. Период полувыведения у пациентов с нормальной функцией почек составляет 2-3 часа. У новорожденных период полувыведения снижен из-за незрелости почек.

Период полувыведения составляет в среднем около 8 часов у новорожденных с гестационным возрастом от 26 до 34 недель по сравнению с 6,7 часами у новорожденных с гестационным возрастом от 35 до 37 недель. Клиренс увеличивается с 0,05 л/ч у новорожденных с гестационным возрастом 27 до 0,2 л/ч у новорожденных с гестационным возрастом 40 недель.

0152 Б-2015



5.3 Данные доклинической безопасности

Хроническая токсичность

В исследованиях хронической токсичности у разных видов животных при внутримышечном введении высоких доз гентамицина наблюдались нефротоксические и ототоксические эффекты.

Мутагенный и канцерогенный потенциал

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* гентамицин не проявил мутагенного потенциала. Долгосрочные исследования канцерогенного потенциала гентамицина не проводились.

Репродуктивная токсичность

Существует потенциальный риск повреждения внутреннего уха и почек плода. Имеются сообщения о повреждении почек плода при введении гентамицина самкам крыс и морских свинок.

Нарушение фертильности

Гентамицин оказывает негативное влияние на сперму и апоптоз семенников у крыс.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия метабисульфит,
динатрия эдетат,
вода для инъекций.

6.2 Несовместимость

Фармацевтически несовместим (нельзя смешивать в одном шприце, необходимо вводить в разные участки тела) с другими лекарственными препаратами (в т.ч. с другими аминогликозидами, амфотерицином В, гепарином, ампициллином, бензилпенициллином, флоксациллином, карбенициллином, капреомицином).

6.3 Срок годности

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить ампулы во внешней упаковке для защиты от света при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

В ампулах по 2 мл. На ампулу наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки в рулонах на основе алюминиевой фольги. По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Допускается упаковка ампул со скарификатором ампульным.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

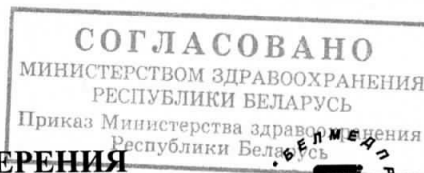
Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

0152 Б-2015

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com

Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА