

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NETROMYCINE, 25 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji.

NETROMYCINE, 100 mg/ml roztwór do wstrzykiwań i infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 ml roztworu zawiera siarczan netylmycyny (*Netilmycini sulfas*) w ilości odpowiadającej 25 mg netylmycyny zasady (*Netilmicinum*).

1 ml roztworu zawiera siarczan netylmycyny (*Netilmycini sulfas*) w ilości odpowiadającej 100 mg netylmycyny zasady (*Netilmicinum*).

Substancje pomocnicze, patrz 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań i infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Preparat Netromycine przeznaczony jest do leczenia zakażeń wywołanych przez wrażliwe szczepy następujących drobnoustrojów: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.* (szczepy indolo-dodatnie i indolo-ujemne), *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus spp.* (szczepy koagulazo-dodatnie i koagulazo-ujemne w tym szczepy penicylino- i metylcylinooporne).

W badaniach klinicznych wykazano skuteczność netylmycyny w leczeniu:

- bakteriemii i posocznicy (w tym posocznicy u noworodków),
- ciężkich zakażeń układu oddechowego,
- zakażeń nerek i dróg moczowo-płciowych,
- zakażeń skóry i tkanek miękkich,
- zakażeń kości i stawów,
- zakażeń w oparzeniach, zranieniach i w okresie okołoperacyjnym,
- zakażeń jamy brzusznej (w tym zapalenia otrzewnej),
- zakażeń przewodu pokarmowego.

Preparat Netromycine może być stosowany w początkowym leczeniu zakażeń bakteriami Gram-ujemnymi (podejrzewanych lub potwierdzonych). Po potwierdzeniu zakażenia bakteriami Gram-ujemnymi decyzję o dalszym stosowaniu należy uzależnić od wyników testów wrażliwości, uzyskanej odpowiedzi klinicznej i tolerancji leku.

Badania kliniczne wykazały skuteczność preparatu Netromycine w leczeniu zakażeń wywołanych przez drobnoustroje odporne na inne antybiotyki aminoglikozydowe, takie jak: kanamycyna, gentamycyna, tobramycyna, sisomicyna i amikacyna.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Zalecane dawkowanie nie zależy od drogi podania (podanie dożylne i domięśniowe).

Dawka leku jest ustalana w zależności od masy ciała. U otyłych pacjentów dawkowanie antybiotyków aminoglikozydowych ustala się biorąc pod uwagę beztłuszczową masę ciała.

Preparatu Netromycine nie należy podawać razem z innymi lekami. Preparat należy podawać osobno, zgodnie z zalecaną drogą podania i schematem dawkowania.

W czasie leczenia należy kontrolować stężenie netylmycyny w surowicy w celu utrzymania odpowiedniego, nie za dużego stężenia. Stosując preparat Netromycine w dwóch lub trzech dawkach na dobę stężenie maksymalne, oznaczone po 30 minutach do jednej godziny po podaniu, powinno wynosić od 4 do 12 $\mu\text{g/ml}$. Należy tak dobrać dawkę, aby uniknąć długotrwałego utrzymywania się stężenia powyżej 16 $\mu\text{g/ml}$. Stężenie netylmycyny przed podaniem kolejnej dawki nie powinno przekraczać 4 $\mu\text{g/ml}$. Podając preparat Netromycine raz na dobę, maksymalne stężenie mieści się w zakresie 20 - 30 $\mu\text{g/ml}$.

Leczenie wszystkich grup pacjentów trwa przeciętnie siedem do czternastu dni. Dłuższe leczenie może być konieczne w przypadku powikłanych zakażeń. Mimo, że pacjenci dobrze tolerują dłuższe podawanie netylmycyny, należy zwrócić uwagę, aby kontrolować czynność nerek, słuch i czynność błędnika w czasie dłuższego leczenia. W przypadkach uzasadnionych klinicznie należy zmniejszyć dawkę.

Podawanie domięśniowe

Pacjenci z prawidłową czynnością nerek

Osoby dorosłe

Zalecana dawka preparatu Netromycine u pacjentów z prawidłową czynnością nerek leczonych z powodu zakażenia dróg moczowych lub nie zagrażającego życiu zakażenia ogólnego wynosi 4,0-6,0 mg/kg mc./dobę w trzech dawkach podawanych co osiem godzin, lub w dwóch dawkach podawanych co dwanaście godzin, albo raz na dobę.

Zazwyczaj mniejsze dawki z podanego zakresu są stosowane w zakażeniach dróg moczowych, a dawki większe w zakażeniach ogólnych. W każdym przypadku wielkość dawki należy uzależnić od ciężkości zakażenia i stanu pacjenta.

Osobom dorosłym o masie ciała 50-90 kg można podawać dawkę 150 mg co dwanaście godzin lub 100 mg co osiem godzin. Pacjentom nie mieszczącym się w podanym zakresie, dawkę oblicza się na podstawie beztłuszczowej masy ciała (w mg/kg mc.).

Dzieci

Wcześnieńki i noworodki w pierwszym tygodniu życia

Zalecana dawka wynosi 6 mg/kg mc./dobę w 2 dawkach podzielonych (3 mg/kg mc. co dwanaście godzin).

Niemowlęta i noworodki powyżej jednego tygodnia życia

Zalecana dawka wynosi od 6,0 do 7,5 mg/kg mc./dobę w 3 dawkach podzielonych (od 2,0 do 2,5 mg/kg mc. co osiem godzin).

Dzieci powyżej 1 roku życia

Zalecana dawka wynosi od 6,0 do 7,5 mg/kg mc./dobę w 3 dawkach podzielonych (od 2,0 do 2,5 mg/kg mc. co osiem godzin).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dawkę należy dobierać indywidualnie. W miarę możliwości należy kontrolować stężenie netylmycyny w surowicy. Schematy dawkowania nie są jednoznacznymi zaleceniami, ale mogą być pomocne, gdy oznaczenie stężenia antybiotyku nie jest możliwe.

Jeśli czynność nerek jest stabilna, najbardziej miarodajnymi i łatwymi do oznaczenia wskaźnikami stopnia zaburzenia ich czynności są stężenie kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny. Na ich podstawie można dostosować dawkę antybiotyku w przypadku, gdy nie można oznaczyć stężenia leku w surowicy.

Schemat leczenia ze zmienioną częstotliwością dawkowania: Jednym ze sposobów dostosowania dawki do stopnia zaburzenia czynności nerek jest wydłużanie odstępu między zwykle stosowanymi dawkami. Stężenie kreatyniny w surowicy wykazuje dużą korelację z okresem półtrwania netylmycyny, dlatego oznaczenie stężenia kreatyniny może być pomocne w ustaleniu odstępu między kolejnymi dawkami. Odstęp ten (w godzinach) można w przybliżeniu obliczyć mnożąc stężenie kreatyniny w surowicy (mg/100 ml) przez osiem. Na przykład, pacjentowi o masie ciała 60 kg ze stężeniem kreatyniny w surowicy 3,0 mg/100 ml należy podać 120 mg netylmycyny (2 mg/kg mc.) co 24 godziny (3,0 x 8).

Schemat leczenia ze zmianą dawek: U pacjentów z ciężkim zakażeniem ogólnym i zaburzeniem czynności nerek może być wskazane częstsze podawanie antybiotyku, ale w mniejszej dawce. W takich przypadkach należy kontrolować stężenie netylmycyny w surowicy.

Proponowane rozwiązania:

1. Po podaniu zwykłej dawki początkowej lub wysycającej, przybliżoną zmniejszoną dawkę (podawaną co osiem godzin) ustala się dzieląc zalecaną dawkę przez stężenie kreatyniny w surowicy (Tabela 1). Na przykład, po dawce początkowej 120 mg (2 mg/kg mc.) pacjentowi o masie ciała 60 kg mającemu stężenie kreatyniny w surowicy 3,0 mg/ 100 ml należy podawać 40 mg co osiem godzin (120 : 3).
2. W przypadku gdy znany jest klirens kreatyniny, dawkę podtrzymującą (podawaną co osiem godzin) można obliczyć stosując następujący wzór:

$$\text{Dawka podtrzymująca (co 8 godzin)} = \frac{\text{Stwierdzony Cl}_{Cr}R^*}{\text{Prawidłowy Cl}_{Cr}R} \times \text{Zwykła dawka podtrzymująca}$$

*Cl_{Cr}R = klirens kreatyniny w ml/min/1,73 m² pc.

Dawka początkowa lub wysycająca jest taka sama jak dawka zalecana pacjentom z prawidłową czynnością nerek.

Tabela 1: Sposób dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (dawki podawane co osiem godzin po zwykłej dawce początkowej)

Stężenie kreatyniny w surowicy (mg/100ml)	Klirens kreatyniny (ml/min/1,73 m ²)	Procent zwykłej dawki (%)
≤ 1,0	> 100	100
1,1-1,3	70-100	80
1,4-1,6	55-70	65
1,7-1,9	45-55	55
2,0-2,2	40-45	50
2,3-2,5	35-40	40
2,6-3,0	30-35	35
3,1-3,5	25-30	30
3,6-4,0	20-25	25
4,1-5,1	15-20	20
5,2-6,6	10-15	15
6,7-8,0	< 10	10

Przedstawiona powyżej tabela umożliwia dostosowanie dawek netylmycyny do stopnia zaburzenia czynności nerek, gdy określenie stężenia netylmycyny w surowicy nie jest możliwe.

Pogarszanie czynności nerek może spowodować konieczność jeszcze większego zmniejszenia dawek niż przedstawiono w tabeli, która jest wskazówką dawkowania u pacjentów ze stabilną niewydolnością nerek.

Podanie dożylnie

Podanie dożylnie netylmycyny jest szczególnie zalecane w leczeniu pacjentów z posocznicą lub we wstrząsie. Taka droga podania jest zalecana u niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, chorobami krwi, ciężkimi oparzeniami i u pacjentów ze zmniejszoną masą mięśniową.

Podając dożylnie dorosłemu pacjentowi, pojedynczą dawkę preparatu Netromycine należy ją rozcieńczyć w 50-200 ml jałowego 0,9% roztworu chlorku sodu lub jałowego 5% roztworu glukozy; u niemowląt i dzieci objętość rozcieńczalnika należy uzależnić od aktualnego zapotrzebowania na płyny. Tak przygotowany roztwór należy podawać w kroplowym wlewie dożylnym trwającym od pół godziny do dwóch godzin.

W pewnych przypadkach dawkę leku można podać w ciągu trzech do pięciu minut bezpośrednio do żyły lub cewnika umieszczonego w żyłę.

Specjalne schematy dawkowania

Leczenie skojarzone: Podczas stosowania netylmycyny z innymi antybiotykami u pacjentów z prawidłową i zaburzoną czynnością nerek nie należy zmniejszać dawki netylmycyny.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (netylmycynę) lub inne antybiotyki aminoglikozydowe, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną pacjentów leczonych antybiotykami aminoglikozydowymi ze względu na możliwe działanie toksyczne tych leków. U dorosłych oraz dzieci i młodzieży leczonych preparatem Netromycine dłużej niż 7 – 10 dni z powodu ciężkich zakażeń lub leczonych dawkami większymi niż zalecane w odniesieniu do wieku, masy ciała i określonej czynności nerek, należy w czasie leczenia okresowo określać czynność nerek i oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy.

Ze względu na możliwe nefrotoksyczne działanie netylmycyny, w czasie jej podawania należy, podobnie jak w przypadku innych antybiotyków aminoglikozydowych, ściśle kontrolować czynność nerek. Ryzyko toksycznego wpływu na nerki jest większe u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, po stosowaniu dużych dawek i po długotrwałym leczeniu oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

Mimo, że netylmycyna rzadko wykazuje działanie ototoksyczne i działanie to jest słabsze niż w przypadku innych antybiotyków aminoglikozydowych, może dojść do zaburzeń słuchu i czynności błędnika, szczególnie u pacjentów z istniejącym wcześniej zaburzeniem czynności nerek oraz u pacjentów z prawidłową czynnością nerek otrzymujących duże dawki i (lub) leczonych dłużej niż jest to zalecane.

W czasie leczenia należy kontrolować czynność nerek i VIII nerwu czaszkowego, zwłaszcza u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem zaburzenia czynności nerek na początku lub w przebiegu leczenia. Należy wykonywać badania moczu zwracając uwagę na zmniejszenie ciężaru właściwego, zwiększone wydalanie białka oraz występowania komórek i wałeczków.

Okresowo należy oznaczać stężenie azotu mocznikowego we krwi, stężenie kreatyniny w surowicy lub klirens kreatyniny. Jeżeli jest to możliwe wskazane jest regularne wykonywanie audiogramu, szczególnie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Stwierdzenie działania ototoksycznego lub nefrotoksycznego wymaga dostosowania dawki lub zaprzestania leczenia. W rzadkich przypadkach zmiany czynności nerek i VIII nerwu czaszkowego mogą pojawiać się dopiero po zakończeniu leczenia tak, jak w przypadku innych antybiotyków aminoglikozydowych.

W celu zapewnienia odpowiedniego i unikania potencjalnie toksycznego stężenia leku należy, jeżeli jest to możliwe, monitorować stężenie netylmycyny w surowicy. Dawkę należy dobrać tak, aby unikać długotrwałego utrzymywania się maksymalnego stężenia netylmycyny przekraczającego 16 µg/ml. Stosując zalecane dawkowanie najniższe stężenie (tuż przed podaniem kolejnej dawki) powinno wynosić od 0,5 do 2,0 µg/ml. Należy unikać stężenia przekraczającego 4 µg/ml. Zbyt duże maksymalne i minimalne stężenia leku w surowicy mogą zwiększać ryzyko toksycznego działania na nerki i VIII nerw czaszkowy.

U pacjentów z rozległymi oparzeniami skóry zmieniona farmakokinetyka leku może powodować zmniejszenie stężenia netylmycyny w surowicy. Oznaczenie stężenia netylmycyny u tych pacjentów jest szczególnie ważne, ponieważ na jego podstawie dostosowuje się dawkę.

Antybiotyki działające neurotoksycznie i nefrotoksycznie mogą być wchłaniane z powierzchni ciała (w znaczących ilościach) po podaniu miejscowym. Należy wziąć pod uwagę potencjalną toksyczność antybiotyku przy takiej drodze podania.

W czasie badań klinicznych nie obserwowano blokady nerwowo-mięśniowej i porażenia oddychania po podaniu preparatu Netromycine. Jednakże działania takie opisano u zwierząt otrzymujących netylmycynę w dawkach znacznie większych od stosowanych w badaniach klinicznych. Z tego względu należy rozważyć możliwość wystąpienia tych objawów u ludzi, szczególnie zaś u pacjentów otrzymujących jednocześnie z antybiotykami z grupy aminoglikozydów leki blokujące przewodzenie nerwowo-mięśniowe (takie jak: chlorek suksametonium, tubokuraryna lub dekametonium), środki ogólnie

znieczulające lub masywne przetaczanie krwi zawierającej cytrynian jako czynnik antykoagulacyjny. Blokadę nerwowo-mięśniową można cofnąć podając sole wapnia.

Aminoglikozydy należy stosować ostrożnie u pacjentów ze schorzeniami nerwowo-mięśniowymi, takimi jak: nużliwość mięśni, parkinsonizm lub dziecięce zatrucie jadem kielbasianym. Teoretycznie, z powodu podobnego do kurary działania na połączenia nerwowo-mięśniowe, preparaty te mogą nasilać osłabienie mięśni.

U pacjentów w podeszłym wieku może występować zmniejszenie wydolności nerek, które może nie być wykryte w rutynowych badaniach przesiewowych, takich jak: oznaczanie azotu mocznikowego we krwi lub kreatyniny w surowicy. Kontrola czynności nerek w czasie leczenia netylmyciną tak, jak w przypadku innych antybiotyków z grupy aminoglikozydów jest bardzo ważna u tych pacjentów.

U niektórych dorosłych i dzieci leczonych siarczanem netylmycyny obserwowano zespół podobny do zespołu Fanconiego z wydalaniem aminokwasów z moczem i kwasicą metaboliczną.

W czasie leczenia należy dostarczać pacjentom odpowiednią ilość płynów.

Leczenie siarczanem netylmycyny może spowodować wzrost drobnoustrojów niewrażliwych na ten antybiotyk. W takich przypadkach należy podjąć odpowiednie leczenie.

Preparat Netromycine zawiera wodorosiarczyn sodu i siarczyny sodu; substancje te mogą wywoływać odczyny typu alergicznego, w tym objawy anafilaktyczne i zagrażające życiu lub łżejsze napady astmy oskrzelowej u wrażliwych pacjentów. Uczulenie na siarczyn obserwuje się częściej u pacjentów z astmą oskrzelową niż u pacjentów bez tej choroby.

Pacjenci uczuleni na jeden z antybiotyków aminoglikozydowych mogą być uczuleni również na netylmycinę (tzw. alergia krzyżowa).

Po zastosowaniu antybiotyków aminoglikozydowych, w tym netylmycyny, bardzo rzadko donoszono o wystąpieniu zespołu Stevensa-Johnsona i toksyczno-rozplywnej martwicy naskórka.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Tak jak w przypadku innych antybiotyków z grupy aminoglikozydów, należy unikać skojarzonego i (lub) sekwencyjnego podawania ogólnego, lub miejscowego innych potencjalnie nefrotoksycznych i (lub) neurotoksycznych preparatów. Skojarzone podawanie preparatu Netromycine z innymi lekami, które mają potencjalne działanie nefrotoksyczne zwiększa ryzyko wystąpienia nefrotoksyczności. Do leków tych należą: leki z grupy aminoglikozydów, wankomycyna, polimiksyna B, kolistyna, organiczne związki platyny, duże dawki metotreksatu, ifofosfamid, pentamidyna, foscarnet, niektóre leki przeciwwirusowe (acyklowir, gancyklowir, adefowir, cydofowir, tenowir), amfoterycyna B, leki immunosupresyjne (takie jak: cyklosporyna lub takrolimus) i kontrasty zawierające jod. Jeśli podanie ww. leków w skojarzeniu z netylmyciną jest konieczne należy uważnie monitorować czynność nerek stosując odpowiednie testy laboratoryjne. Innymi czynnikami zwiększającymi ryzyko nefrotoksyczności są: podeszły wiek i odwodnienie.

Należy unikać skojarzonego stosowania netylmycyny z silnie działającymi lekami moczopędnymi, takimi jak: kwas etakrynowy lub furosemid. Leki te mogą wtedy działać ototoksycznie. Ponadto leki moczopędne podawane dożylnie mogą nasilać toksyczne działanie aminoglikozydów w wyniku zmiany stężenia antybiotyku w surowicy i tkankach.

Zwiększenie nefrotoksyczności obserwowano w czasie skojarzonego podawania aminoglikozydów z niektórymi cefalosporynami.

In vitro zmieszanie antybiotyku aminoglikozydowego z antybiotykiem beta-laktamowym (penicyliną lub cefalosporyną) może spowodować znaczącą dezaktywację obu antybiotyków. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i u niektórych pacjentów z prawidłową czynnością nerek stwierdzono skrócenie okresu półtrwania aminoglikozydu w surowicy lub zmniejszenia jego stężenia nawet wtedy, gdy aminoglikozyd i antybiotyk z grupy penicylin podawano oddzielnie, różnymi drogami. Zazwyczaj taka inaktywacja aminoglikozydu jest klinicznie istotna tylko u pacjentów ze znacznym zaburzeniem czynności nerek.

4.6. Ciąża i laktacja

Antybiotyki aminoglikozydowe przenikają przez łożysko i mogą powodować uszkodzenie płodu. Istnieją doniesienia o występowaniu wrodzonej, całkowitej, nieodwracalnej, obustronnej głuchoty u dzieci matek, które przyjmowały antybiotyki aminoglikozydowe (włączając netylmycynę) w okresie ciąży.

W przypadku stosowania netylmycyny w okresie ciąży lub gdy pacjentka przyjmująca netylmycynę zachodzi w ciążę należy oszacować potencjalne ryzyko dla płodu. Stosowanie leku w ciąży jest dopuszczalne jedynie gdy jest ono bezwzględnie konieczne dla matki.

Badania u matek karmiących wskazują, że małe ilości siarczanu netylmycyny są wydzielane do mleka matki. Ze względu na możliwość poważnych działań niepożądanych, należy zdecydować czy przerwać karmienie piersią, czy zaprzestać podawania leku.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie badano wpływu preparatu Netromycine na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8. Działania niepożądane

Nefrotoksyczność: Niezbyt często obserwowano niepożądany wpływ netylmycyny na nerki, zwykle był on lekki. Działanie takie obserwowano częściej u pacjentów w podeszłym wieku, z zaburzeniem czynności nerek w wywiadzie, w czasie długotrwałego leczenia lub po zastosowaniu dawek większych niż zalecane. Zmiany te są najczęściej przemijające. Szczególnie narażone są osoby w podeszłym wieku oraz dzieci i młodzież, i dlatego zaleca się ścisłą kontrolę. Przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w czasie jego trwania, należy oznaczać czynność nerek i stężenie elektrolitów w surowicy pacjentów, którzy mogą być leczeni preparatem Netromycine przez dłuższy czas (tj. dłużej niż 7 – 10 dni) lub dawkami większymi niż zalecane w odniesieniu do wieku, masy ciała i określonej czynności nerek.

Ototoksyczność: Preparat Netromycine rzadziej niż inne antybiotyki z grupy aminoglikozydów powoduje uszkodzenie błędnika i ślimaka. Zaburzenie czynności błędnika może być przemijające, dzięki mechanizmom kompensacyjnym. Rzadko opisywane uszkodzenie ślimaka jest zazwyczaj nieodwracalne. Te niepożądane działania występują głównie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, u pacjentów otrzymujących duże dawki i (lub) u długotrwałe leczonych. Ryzyko wystąpienia działania ototoksycznego aminoglikozydów mogą zwiększać także inne czynniki. Objawy ototoksyczności indukowanej przez antybiotyki z grupy aminoglikozydów są zwykle przemijające i obejmują zawroty głowy, zawroty głowy z uczuciem wirowania, szum i trzaski w uszach oraz utratę słuchu. Zaburzenia słuchu związane są zwykle ze zmniejszeniem wrażliwości na wysokie tony.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, którzy nie otrzymują dużych dawek preparatu i nie są leczeni dłużej niż jest to zalecane, ryzyko wystąpienia toksycznego działania jest małe.

U niektórych pacjentów, u których wcześniej występowały reakcje neurotoksyczne na inne antybiotyki aminoglikozydowe, podawanie preparatu Netromycine w postaci wstrzyknięć było bezpieczne.

Inne opisywane działania niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowaniem netylmycyny to: bóle głowy, ogólne złe samopoczucie, zaburzenia widzenia, dezorientacja, przyspieszenie czynności serca, obniżenie ciśnienia tętniczego, kołatanie serca, nadpłytkowość, parestezje, wysypka, dreszcze, gorączka, retencja płynów, wymioty i biegunka. Bardzo rzadko obserwowano anafilaksję.

Zmiany wyników badań laboratoryjnych, które mogą być związane z przyjmowaniem netylmycyny to: zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej i aminotransferaz (AspAT i AlAT), zwiększenie stężenia bilirubiny i potasu, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby leukocytów i płytek krwi, eozynofilia, niedokrwistość i wydłużenie czasu protrombinowego.

Mimo że miejscowa tolerancja preparatu Netromycine jest zwykle bardzo dobra, sporadycznie opisywano bóle w miejscu podania lub odczyny miejscowe.

4.9. Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania lub reakcji toksycznych zastosowanie hemodializy lub dializy otrzewnowej zmniejsza stężenie siarczanu netylmycyny we krwi, jednak szybkość eliminacji podczas dializy otrzewnowej jest wyraźnie mniejsza niż w przypadku hemodializy. Zabiegi te mają szczególne znaczenie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakaźne do stosowania ogólnego, aminoglikozydy przeciwbakteryjne, kod ATC: J01G B07

Netylmycyna jest szybko działającym antybiotykiem bakteriobójczym. Mechanizm działania związany jest prawdopodobnie z hamowaniem syntezy białek w komórkach drobnoustrojów. W małych stężeniach działa na wiele różnych bakterii chorobotwórczych, w tym na: *Escherichia coli*, bakterie z grupy *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*, *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.* (szczepy indolo-dodatnie i indolo-ujemne) w tym także na *Proteus mirabilis*, *P. morganii*, *P. rettgeri*, *P. vulgaris* oraz na *Pseudomonas aeruginosa* i *Neisseria gonorrhoeae*. *In vitro* netylmycyna wykazuje także działanie na wyizolowane szczepy *Haemophilus influenzae*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* oraz na gronkowce wytwarzające penicylinazę i nie wytwarzające tego enzymu, w tym na szczepy odporne na metycylinę. Na netylmycynę są wrażliwe również niektóre szczepy *Providencia spp.*, *Acinetobacter spp.* i *Aeromonas spp.*

Wiele wymienionych drobnoustrojów opornych na inne aminoglikozydy, takie jak kanamycyna, gentamycyna, tobramycyna i sysomycyna, jest *in vitro* wrażliwych na netylmycynę. Czasami identyfikowano szczepy odporne na amikacynę, ale wrażliwe na netylmycynę.

Skojarzone podawanie netylmycyny i benzylopenicyliny ma synergiczne działanie bakteriobójcze na większość szczepów *Streptococcus faecalis* (*Enterococcus*). Netylmycyna w skojarzeniu z karbenicyliną lub tykarcyliną wykazuje synergizm w stosunku do wielu szczepów *Pseudomonas aeruginosa*. Rozwój wielu szczepów *Serratia*, opornych na różne antybiotyki, hamowany jest przez skojarzone zastosowanie netylmycyny z karbenicyliną, azlocyliną, mezlocyliną, cefamandolem, cefotaksymem lub moksalaktem. Przed przystąpieniem do leczenia niezbędne jest potwierdzenie synergizmu wybranych antybiotyków.

Preparat Netromycine jest skuteczny w skojarzeniu z karbenicyliną lub tykarcyliną w leczeniu zagrażających życiu zakażeń wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa*. Stwierdzono również skuteczność netylmycyny podawanej w skojarzeniu z antybiotykiem z grupy penicylin w leczeniu paciorkowcowego zapalenia wsierdza. U noworodków z podejrzeniem posocznicy lub gronkowcowego zapalenia płuc zazwyczaj zalecane jest podawanie antybiotyku z grupy penicylin w skojarzeniu z netylmyciną.

W przypadku ciężkich zakażeń o nieznannej etiologii można zastosować preparat Netromycine w skojarzeniu z antybiotykiem z grupy penicylin lub cefalosporyn, jako leczenie początkowe przed uzyskaniem wyników badań wrażliwości. W przypadku podejrzenia zakażenia drobnoustrojami beztlenowymi, preparat Netromycine należy podawać w skojarzeniu z odpowiednim lekiem przeciwbakteryjnym. Po określeniu drobnoustroju i jego wrażliwości na antybiotyki, należy kontynuować leczenie preparatem Netromycine lub rozpocząć leczenie innym odpowiednim antybiotykiem.

Ponieważ wykazano skuteczność preparatu Netromycine w leczeniu ciężkich zakażeń gronkowcowych, należy rozważyć leczenie tym antybiotykiem w przypadkach, gdy penicyliny lub inne mniej toksyczne leki są przeciwwskazane, a testy wrażliwości bakterii i ocena kliniczna wskazują na możliwość zastosowania netylmycyny. Preparat Netromycine można również stosować w leczeniu zakażeń mieszanych, wywołanych przez wrażliwe szczepy gronkowców i bakterie Gram-ujemne.

Stosowanie preparatu Netromycine w okresie okołoperacyjnym można rozpocząć przed zabiegiem chirurgicznym i kontynuować w okresie pooperacyjnym w leczeniu zakażeń (podejrzewanych lub potwierdzonych) wywołanych przez wrażliwe drobnoustroje.

Badanie wrażliwości: Wrażliwość drobnoustrojów na antybiotyki można oceniać za pomocą metody krążkowej opisaną przez Bauera i wsp. (Am J Clin Path 1966; 45:493; Federal Register. 1972;37:20525-20529).

- (A) Jeśli krążek zawierający 30 µg netylmycyny spowoduje zahamowanie wzrostu bakterii w strefie >17 mm, jest to dowód wrażliwości tych bakterii, z wyjątkiem *Pseudomonas aeruginosa*. O wrażliwości *Pseudomonas aeruginosa* świadczy strefa zahamowania wzrostu >12 mm. Strefa zahamowania wzrostu dla *Pseudomonas aeruginosa* < 12 mm i < 17 mm dla innych bakterii świadczy, że drobnoustroje są prawdopodobnie odporne na netylmycinę.
- (B) Ponieważ *Pseudomonas* wpływa inaczej niż *Enterobacteriaceae* i gronkowce na dyfuzję netylmycyny w płycie agarowej, dla odróżnienia szczepów wrażliwych od opornych przyjmuje się inną wielkość strefy zahamowania. Różnica ta nie świadczy o mniejszej aktywności antybiotyku. Jeżeli w posiewie na badanie wrażliwości strefa zahamowania wynosi od 12 mm do 17 mm, prawdopodobieństwo wrażliwości badanego szczepu *Pseudomonas* może potwierdzić dodatni test oksydazowy i inne metody identyfikacji.

W pewnych warunkach, szczególnie w przypadku szczepów *Pseudomonas aeruginosa*, może być wskazane wykonanie uzupełniających badań wrażliwości metodą rozcieńczeń w pożywce bulionowej lub w agarze; dostępne są standardowe roztwory netylmycyny do tych badań.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wydaje się, że u danego pacjenta można przewidzieć stężenie w surowicy po podaniu dawki leku. Po podaniu domięśniowym stężenie maksymalne netylmycyny w surowicy obserwowano zwykle po 30 – 60 minutach, a oznaczenie netylmycyny w surowicy jest możliwe do 12 godzin od podania. Trwające dłużej niż 30 minut podanie dożylnie powoduje niewielkie zwiększenie tych wartości. Po szybkim podaniu

dożylnym trwającym 3 do 5 minut stężenie maksymalne było do dwóch razy większe niż po podaniu w postaci 30 minutowego wlewu.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek maksymalne stężenie w surowicy są zwykle 3 do 5 razy większe niż po jednorazowym podaniu domięśniowym. Podanie pacjentom z prawidłową czynnością nerek 2 mg/kg mc. co 8 godzin lub 3 mg/kg mc. co 12 godzin nie powoduje kumulacji netylmycyny w surowicy.

W badaniach u ochotników wykazano, że $t_{1/2}$ wynosi 2 i 1/2 godziny, a objętość dystrybucji około 20% masy ciała. Klirens nerkowy netylmycyny wynosi 65 ml/min, a klirens całkowity 90 ml/min.

Netylmycyna może gromadzić się w surowicy pacjentów leczonych dużymi dawkami przez dłuższy czas lub u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek konieczne jest dostosowanie dawki.

U dorosłych pacjentów z zatrzymaniem płynów może być zmniejszone maksymalne stężenie w surowicy. Stany gorączkowe oraz niedokrwistość mogą powodować skrócenie okresu półtrwania i zmniejszenie stężenie w surowicy.

Wiązanie z białkami jest niewielkie i zależy od warunków oznaczenia. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek w ciągu 24 godzin wydalą się z moczem 70% podanej dawki lub więcej. Wydalanie zachodzi głównie w procesie przesączania kłębuszkowego.

W randomizowanych, porównawczych badaniach klinicznych domięśniowe podanie netylmycyny było związane ze znacząco łagodniejszym bólem niż podanie amikacyny.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności podostrej i przewlekłej u szczurów, świnek morskich, psów, kotów, królików i małp netylmycyna wykazywała znacząco mniejszą toksyczność na nerki i mniejszą ototoksyczność niż inne aminoglikozydy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Netromycine 25 mg/ml roztwór do wstrzykiwań i infuzji
metylu parahydroksybenzoesan, propylu parahydroksybenzoesan, disodu edetynian, sodu pirosiarczan, sodu siarczyn bezwodny, sodu siarczan bezwodny, sodu wodorotlenek, kwas siarkowy, woda do wstrzykiwań

Netromycine 100 mg/ml roztwór do wstrzykiwań i infuzji
alkohol benzylowy, disodu edetynian, sodu pirosiarczan, sodu siarczyn bezwodny, woda do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Preparatu Netromycine nie należy mieszać z innymi lekami. Należy podawać go osobno zgodnie z zalecaną drogą podania i schematem dawkowania.

6.3. Okres trwałości

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 25°C, w oryginalnym opakowaniu

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Netromycine 25 mg/ml roztwór do wstrzykiwań i infuzji
ampułki lub fiolki po 2 ml umieszczone w tekturowych pudełkach.

Netromycine 100 mg/ml roztwór do wstrzykiwań i infuzji
fiolki po 2 ml umieszczone w tekturowym pudełku

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Schering-Plough Europe
Clos du Lynx 5
B-1200 Bruksela
Belgia.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Netromycine 25 mg/ml roztwór do wstrzykiwań i infuzji
1354/Z; R/1220

Netromycine 100 mg/ml roztwór do wstrzykiwań i infuzji
811/Z; R/1221

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Netromycine 25 mg/ml roztwór do wstrzykiwań i infuzji
06 grudnia 1988r (pierwsze pozwolenie), 29 kwietnia 1999r (przedłużenie pozwolenia), 29 kwietnia 2004 (przedłużenie pozwolenia), 28 kwietnia 2004 (przedłużenie pozwolenia), 26 września 2005 (zmiana podmiotu odpowiedzialnego)

Netromycine 100 mg/ml roztwór do wstrzykiwań i infuzji
06 grudnia 1988r (pierwsze pozwolenie), 29 kwietnia 1999r (przedłużenie pozwolenia), 29 kwietnia 2004 (przedłużenie pozwolenia), 28 kwietnia 2004 (przedłużenie pozwolenia), 26 września 2005 (zmiana podmiotu odpowiedzialnego)

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO