

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tobramycin B. Braun, 3 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 3 mg tobramycyny.

1 butelka 80 ml zawiera 240 mg tobramycyny.

1 butelka 120 ml zawiera 360 mg tobramycyny.

Substancje pomocnicze

80 ml roztworu zawiera 283 mg sodu (w postaci chlorku).

120 ml roztworu zawiera 425 mg sodu (w postaci chlorku).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór wodny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie ciężkich zakażeń wywołanych bakteriami wrażliwymi na tobramycynę (patrz punkt 5.1), jeśli mniej toksyczne leki przeciwbakteryjne są nieskuteczne. Pod tym warunkiem produkt Tobramycin B. Braun, 3 mg/ml, roztwór do infuzji można stosować w:

- szpitalnych zakażeniach dolnych dróg oddechowych, w tym w ciężkim zapaleniu płuc;
- zaostrzeniu zakażenia dolnych dróg oddechowych u pacjentów z mukowiscydozą;
- skomplikowanych i nawracających zakażeniach dróg moczowych;
- zakażeniach wewnątrz jamy brzusznej;
- zakażeniach skóry i tkanek miękkich, w tym w ciężkich oparzeniach.

Produkt Tobramycin B. Braun, 3 mg/ml, roztwór do infuzji zwykle stosuje się w skojarzeniu z antybiotykami beta-laktamowymi lub antybiotykami działającymi na bakterie beztlenowe, szczególnie w zakażeniach zagrażających życiu wywołanych nieznanymi bakteriami, w zakażeniach mieszanych wywołanych przez bakterie tlenowe i beztlenowe, w ogólnoustrojowych zakażeniach wywołanych bakteriami *Pseudomonas* oraz u pacjentów z osłabioną odpornością – głównie z neutropenią.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące odpowiedniego stosowania środków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Tobramycin B. Braun, 3 mg/ml, roztwór do infuzji należy podawać wyłącznie w infuzji dożylniej. Zalecany czas podawania wynosi 30 minut, ale można go przedłużyć do 60 minut (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Dawkowanie

Dawkowanie u pacjentów z prawidłową czynnością nerek

Dorośli i młodzież (od 12. do 17. roku życia)

Ciężkie zakażenia

3 mg/kg masy ciała na dobę w jednej dawce lub w równo podzielonych dawkach wynoszących 1 mg/kg masy ciała, podawanych co 8 godzin.

Zakażenia zagrażające życiu

Do 5 mg/kg masy ciała na dobę w jednej dawce lub w równo podzielonych dawkach wynoszących 1,66 mg/kg masy ciała, podawanych co 8 godzin (czasami dawkowanie co 6 godzin). Jeśli stan kliniczny poprawi się, należy zmniejszyć dawkę.

Mukowiscydoza

U pacjentów z mukowiscydozą farmakokinetyka tobramycyny może być zmieniona, co może się wiązać z koniecznością zwiększenia dawki do 8-10 mg/kg masy ciała na dobę, w celu osiągnięcia terapeutycznego stężenia w surowicy. Z uwagi na dużą osobniczą zmienność, należy kontrolować stężenie tobramycyny w surowicy.

Dzieci (w wieku powyżej jednego tygodnia życia)

Od 6 do 7,5 mg/kg masy ciała na dobę w jednej dawce lub od 2 do 2,5 mg/kg masy ciała co 8 godzin lub czasami od 1,5 do 1,9 mg/kg masy ciała co 6 godzin. Produkt Tobramycin B. Braun, 3 mg/ml, roztwór do infuzji nie jest zalecany do stosowania u dzieci o masie ciała mniejszej niż 12 kg (dawkowanie raz na dobę) i poniżej 32 kg [dawkowanie kilka (trzy) razy na dobę]. Z uwagi na większe dawki zalecane dla pacjentów z zakażeniem dróg oddechowych i mukowiscydozą (8 do 10 mg/kg mc./dobę), produkt Tobramycin B. Braun, 1 mg/ml, roztwór do infuzji można stosować u tych pacjentów, jeśli ich masa ciała wynosi co najmniej 25 kg (dawkowanie kilka razy na dobę).

Dobowa objętość roztworu podawanego w infuzji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek

Dawka w kg mc./dobę	Masa ciała					
	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg
	Całkowita dobowa objętość roztworu podanego w infuzji					
3,0 mg	50 ml	60 ml	70 ml	80 ml	90 ml	100 ml
3,5 mg	58 ml	70 ml	82 ml	93 ml	105 ml	117 ml
4,0 mg	67 ml	80 ml	93 ml	107 ml	120 ml	133 ml
4,5 mg	75 ml	90 ml	105 ml	120 ml	135 ml	150 ml
5,0 mg	83 ml	100 ml	117 ml	133 ml	150 ml	167 ml
5,5 mg	92 ml	110 ml	128 ml	147 ml	165 ml	183 ml
6,0 mg	100 ml	120 ml	140 ml	160 ml	180 ml	200 ml
6,5 mg	108 ml	130 ml	152 ml	173 ml	195 ml	217 ml
7,0 mg	117 ml	140 ml	163 ml	187 ml	210 ml	233 ml
7,5 mg	125 ml	150 ml	175 ml	200 ml	225 ml	250 ml
8,0 mg	133 ml	160 ml	187 ml	213 ml	240 ml	267 ml

Odpowiednie dawkowanie jest zapewnione, jeśli produkt Tobramycin B. Braun, 3 mg/ml, roztwór do infuzji podaje się za pomocą pompy infuzyjnej.

Dawkowanie raz na dobę

Tradycyjnie tobramycynę podaje się w dawkach podzielonych, np. co 8 godzin. Jednak badania doświadczalne i kliniczne wykazały, że dawkowanie raz na dobę jest korzystniejsze, zarówno pod względem skuteczności, jak i bezpieczeństwa stosowania, od dawkowania kilka razy na dobę. Tobramycyna wykazuje długotrwały efekt poantybiotykowy (patrz punkt 5.1). Ostatnie badania *in*

vitro oraz *in vivo* wykazały, że przenikanie aminoglikozydów do kory nerek jest ograniczone i w związku z tym, jeśli maksymalne stężenie tobramycyny w surowicy krwi jest większe (po jednorazowej dawce dobowej), mniej aminoglikozydów jest magazynowanych w nerkach niż podczas tradycyjnego wielokrotnego dawkowania w ciągu doby. Również podczas leczenia skojarzonego (np. z antybiotykiem beta-laktamowym w zwykłej dawce) możliwe jest podanie całkowitej dawki dobowej w jednej dawce.

Zaleca się podawanie produktu Tobramycin B. Braun, 3 mg/ml, roztwór do infuzji w jednorazowej dawce dobowej, z wyjątkiem pacjentów z osłabioną odpornością (np. neutropenią), ciężką niewydolnością nerek, mukowiscydozą, wodobrzuszem i u pacjentów z rozległymi oparzeniami (powyżej 20% powierzchni skóry) oraz w czasie ciąży (patrz punkt 5.2).

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Po podaniu dawki początkowej 1 mg/kg mc. konieczna jest modyfikacja dawkowania poprzez zmniejszenie dawki podawanej co 8 godzin (schemat 1.) lub zwiększenie odstępów między zwykłymi dawkami (schemat 2., patrz tabela poniżej). Jeśli nie jest możliwe bezpośrednie mierzenie stężenia tobramycyny w surowicy, dawkę należy modyfikować na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy lub klirensu kreatyniny, zakładając, że występuje dobra korelacja między tymi parametrami a okresem półtrwania tobramycyny.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę podtrzymującą należy skorygować stosownie do czynności nerek, według podanego niżej schematu.

Dawki podtrzymujące po dawce początkowej 1 mg/kg mc. (*), w zależności od czynności nerek i masy ciała pacjenta

<i>Czynność nerek</i>			<i>Schemat 1.</i>		<i>Schemat 2.</i>
			<i>Dawki zmodyfikowane, podawane co 8 godzin</i>		<i>Dawki stałe, podawane w zmodyfikowanych odstępach czasu</i>
<i>Azot mocznikowy [mg/100 ml]</i>	<i>Stężenie kreatyniny w surowicy [mg/100 ml]</i>	<i>Klirens kreatyniny [ml/min]</i>	<i>Masa ciała</i>		<i>Masa ciała: dawka</i>
			50 do 60 kg	60 do 80 kg	50 do 60 kg: 60 mg 60 do 80 kg: 80 mg
Prawidłowy ≤20	≤1,3	≥70	60 mg	80 mg	co 8 h
21–34	1,4–1,9	69–40	30–60 mg	50–80 mg	co 12 h
35–49	2,0–3,3	39–20	20–25 mg	30–45 mg	co 18 h
50–65	3,4–5,3	19–10	10–18 mg	15–24 mg	co 24 h
66–74	5,4–7,5	9–5	5–9 mg	7–12 mg	co 36 h
≥75	≥7,6	≤4	2,5–4,5 mg	3,5–6 mg	co 48 h

(*) W zakażeniach zagrażających życiu można podawać dodatkowe dawki o połowę większe niż zalecane dawki. Po zaobserwowaniu poprawy stanu pacjenta dawki należy zmniejszyć do normalnych wielkości. W celu ustalenia klirensu kreatyniny konieczna jest stabilna czynność nerek, tzn. stabilne stężenie mocznika we krwi.

Alternatywnym sposobem obliczenia zmniejszonej dawki, podawanej co 8 godzin (u pacjentów ze stabilnym i znanym stężeniem kreatyniny w surowicy) jest podzielenie zwykle zalecanej dawki przez stężenie kreatyniny (mg/100 ml) u danego pacjenta. W celu obliczenia częstości podawania dawek, wyrażonej w godzinach, przeważnie wystarcza pomnożyć przez sześć stężenie kreatyniny (mg/100 ml) w surowicy danego pacjenta.

Jeśli długotrwale stosuje się duże dawki u niemowląt i małych dzieci z zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka reakcji toksycznych, należy kontrolować dawkowanie oznaczając stężenie tobramycyny w surowicy i w razie konieczności korygować je.

Aby uniknąć toksycznych działań niepożądanych, maksymalne stężenie w surowicy powinno wynosić między 4 a 10 mikrogramów/ml, a minimalne stężenie przed podaniem następnej dawki powinno być mniejsze niż 2 mikrogramy/ml.

Hemodializa. Po każdej sesji dializy należy indywidualnie dostosować dawkę według stężenia tobramycyny w surowicy. Zazwyczaj zalecana dawka tobramycyny po dializie równa jest połowie dawki nasycającej.

Pacjenci w podeszłym wieku

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku, w celu osiągnięcia stężenia leczniczego w surowicy, dawki podtrzymujące mogą być niższe, niż u młodszych dorosłych pacjentów.

Otyłość

U pacjentów z nadwagą masę ciała, stanowiącą podstawę do obliczenia dawki dziennej wyrażonej w mg/kg masy ciała, można obliczyć w następujący sposób – należna masa ciała plus 40% nadmiaru masy ciała.

Czas trwania leczenia

Zwykły czas trwania leczenia wynosi 7 do 10 dni. W leczeniu zakażeń opornych lub powikłanych może być konieczne długotrwałe podawanie leku. Zaleca się monitorowanie czynności nerek, słuchu i przedsionka, ponieważ występowanie nefro- i neurotoksyczności jest bardziej prawdopodobne podczas leczenia trwającego dłużej niż 10 dni.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na tobramycynę lub inne aminoglikozydy, lub jakąkolwiek substancję pomocniczą.
- Miastenia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na potencjalne działanie nefrotoksyczne i ototoksyczne aminoglikozydów, podczas leczenia należy pacjenta ściśle obserwować. U pacjentów z zaburzeniami ósmego nerwu czaszkowego (tj. niedosłuch ucha środkowego) tobramycynę należy stosować wyłącznie w leczeniu zakażeń zagrażających życiu. U pacjentów, których wiek pozwala na poddanie ich testom, szczególnie u pacjentów z grup wysokiego ryzyka, zaleca się, jeśli to tylko możliwe, wykonanie serii audiogramów. Monitorowanie czynności nerek i ósmego nerwu słuchowego ma kluczowe znaczenie u pacjentów, u których stwierdzono lub podejrzewa się zaburzenie czynności nerek oraz u pacjentów, u których początkowo czynność nerek była prawidłowa, a podczas leczenia pojawiły się objawy zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.8).

Stężenie tobramycyny w surowicy należy ściśle kontrolować podczas leczenia, kiedy to tylko możliwe. Szczególnie ważne jest ściśle kontrolowanie stężenia w surowicy u pacjentów ze stwierdzonym zaburzeniem czynności nerek. Stężenie minimalnego powyżej 2 mikrogramów/ml może wskazywać na kumulację w tkankach i należy go unikać, zmniejszając dawkę lub zwiększając przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami. Utrzymywanie się przez dłuższy czas maksymalnego stężenia w surowicy powyżej 12 mikrogramów/ml (szczególnie podczas dawkowania kilka razy na dobę) może być związane z toksycznym działaniem leku i należy go unikać (patrz punkt 4.2).

Należy badać mocz w celu wykrycie zwiększonego wydalania białka, komórek i wałeczków nerkowych. Należy okresowo oznaczać stężenie kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny. W miarę możliwości zaleca się wykonanie serii audiogramów u pacjentów, których wiek umożliwia poddanie ich testom, szczególnie pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Należy monitorować stężenie wapnia, magnezu i sodu w surowicy.

Ryzyko wystąpienia reakcji toksyczności jest większe u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w podeszłym wieku, odwodnionych i u pacjentów leczonych dużymi dawkami i długotrwale oraz leczonych po raz kolejny. Należy zachować ostrożność u pacjentów z nieprawidłowościami przedsionka lub ślimaka (patrz punkt 4.8). Należy unikać kojarzenia tobramycyny z bardzo silnymi diuretykami lub ogólnie z jakimikolwiek substancjami ototoksycznymi lub nefrotoksycznymi (patrz punkt 4.5). Jeśli wystąpią objawy nefrotoksyczności lub ototoksyczności, należy zmodyfikować dawkę lub przerwać podawanie leku.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

Notowano występowanie blokady nerwowo-mięśniowej i porażenie oddychania u zwierząt po zastosowaniu w dawkach kilkakrotnie większych niż zalecane. Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia takich reakcji u ludzi, szczególnie podczas podawania leku pacjentom, którzy otrzymują leki hamujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, leki znieczulające lub przetaczanie dużej objętości krwi z cytrynianem jako antykoagulantem. Jeśli wystąpi blokada nerwowo-mięśniowa, można ją odwrócić poprzez podanie soli wapnia. Ze względu na działanie hamujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, aminoglikozydy należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, np. parkinsonizmem (informacje dotyczące miastenii - patrz punkt 4.3).

Biegunka związana ze stosowaniem antybiotyku, rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego

Podczas stosowania tobramycyny notowano przypadki wywołanej działaniem antybiotyków biegunki i rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego. Rozpoznanie takie należy rozważyć u tych pacjentów, u których biegunka pojawiła się w okresie do 2 miesięcy po zakończenia leczenia. Jeśli biegunka jest ciężka i (lub) krwawa należy przerwać podawanie tobramycyny i rozpocząć odpowiednie leczenie. Nie podawać leków hamujących perystaltykę (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z rozległymi ranami oparzeniowymi farmakokinetyka aminoglikozydów może być zmieniona i może prowadzić do zmniejszenia stężenia w surowicy. Ważne jest monitorowanie stężenia w surowicy.

Ważne jest, aby podczas leczenia aminoglikozydami pacjent był dobrze nawodniony. Aminoglikozydy mogą wchłaniać się w znacznych ilościach z powierzchni ciała podczas miejscowej irygacji lub aplikacji, co może prowadzić do neurotoksyczności i nefrotoksyczności. Należy to uwzględnić w dawce całkowitej, jeśli równocześnie podaje się lek ogólnoustrojowo.

Dzieci

Tobramycynę należy podawać ostrożnie wcześniakom i noworodkom ze względu na niedojrzałość ich nerek, która prowadzi do wydłużenia okresu półtrwania leku w surowicy.

Nadwrażliwość krzyżowa, oporność krzyżowa

Wykazano, że aminoglikozydy powodują krzyżowo reakcje alergiczne i oporność.

Substancje pomocnicze

Tobramycin B. Braun, 3 mg/ml, roztwór do infuzji zawiera 0,15 mmol (3,45 mg) sodu w 1 ml i 12,3 mmol (283 mg) sodu w 80 ml i 18,5 mmol (425 mg) sodu w 120 ml. Należy uwzględnić to u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Roztwór jest izotoniczny. Zawartość sodu i chlorków w produkcie Tobramycin B. Braun, 3 mg/ml, roztwór do infuzji należy wziąć pod uwagę podczas stosowania u pacjentów, u których podawanie sodu i chlorku może być szkodliwe klinicznie.

Podczas obliczania dobowej podaży płynów, szczególnie u dzieci, należy brać pod uwagę całkowitą objętość podanego roztworu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Tobramycyna a leki zwiotczające mięśnie, eter lub krew cytrynianowa (patrz punkt 4.4)

Działanie blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe aminoglikozydów jest nasilane przez eter i leki zwiotczające mięśnie lub duże ilości krwi cytrynianowej. Ewentualną blokadę nerwowo-mięśniową można odwrócić podając sole wapnia.

Tobramycyna a znieczulenie metoksyfluranem

Aminoglikozydy mogą zwiększać nefrotoksyczne działanie metoksyfluranu. Podczas jednoczesnego podawania mogą wystąpić ciężkie nefropatie. Przed rozpoczęciem zabiegu należy poinformować anestezjologa, że pacjent przyjmuje aminoglikozydy.

Tobramycyna a inne substancje potencjalnie nefrotoksyczne lub ototoksyczne (patrz punkt 4.4)

Z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych konieczne jest dokładne kontrolowanie pacjentów, którzy równocześnie lub po krótkiej przerwie otrzymują substancje potencjalnie ototoksyczne lub nefrotoksyczne, np. amfoterycynę B, kolistynę, cyklosporynę, takrolimus, cisplatynę, wankomycynę, polimiksynę B, aminoglikozydy, cefalotynę oraz diuretyki pętlowe, takie jak kwas etakrynowy lub furosemid.

Jeśli stosuje się produkty lecznicze zawierające cisplatynę, należy uwzględnić, że nefrotoksyczność tobramycyny może być zwiększona nawet przez okres trzech–czterech tygodni po podaniu tych leków.

Tobramycyna a inne antybiotyki

Podczas skojarzonego stosowania z odpowiednimi antybiotykami (np. beta-laktamami) może wystąpić działanie synergiczne. Tobramycyna i antybiotyki beta-laktamowe mogą, w wyniku reakcji chemicznej, łączyć się w nieaktywne amidy. W związku z tym tobramycyny nie należy podawać w tej samej infuzji, co antybiotyki beta-laktamowe. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek tobramycyna może być unieczynniana przez antybiotyki beta-laktamowe. Unieczynnienia takiego nie obserwuje się u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, którym produkty lecznicze są podawane różnymi drogami.

Tobramycyna a diuretyki

Leki moczopędne podawane dożylnie mogą zwiększać toksyczność aminoglikozydów poprzez modyfikację stężenia antybiotyku w surowicy i w tkankach. Niektóre diuretyki wykazują właściwości ototoksyczne. Równoczesne podawanie takich diuretyków może zwiększać ryzyko reakcji niepożądanej.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących podawania tobramycyny kobietom w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały teratogennego działania tobramycyny (patrz punkt 5.3). Aczkolwiek aminoglikozydy mogą jednak wpływać niekorzystnie na płód (np. wrodzona głuchota i nefrotoksyczność), jeśli występuje duże ich stężenie w surowicy kobiety w ciąży. Z uwagi na ryzyko dla płodu tobramycyna nie jest wskazana do podawania kobietom w ciąży, chyba że korzyść dla matki przewyższa zagrożeniem dla płodu. Jeśli występowało narażenie na tobramycynę w okresie płodowym, zaleca się badanie słuchu i czynności nerek noworodka.

Karmienie piersią

Tobramycyna przedostaje się w małych ilościach do mleka matki. Z uwagi na ryzyko wywołania ototoksyczności i nefrotoksyczności u noworodków, należy przerwać karmienie piersią lub podawanie tobramycyny. Tobramycyna może niekorzystnie wpływać na florę jelitową dziecka. Jeśli wystąpią zaburzenia żołądkowo-jelitowych u dziecka karmionego piersią (kandydoza jelit, biegunka), należy przerwać karmienie piersią lub przerwać podawanie tobramycyny.

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jeśli lek podawany jest pacjentowi leczonemu ambulatoryjnie, zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu ze względu na możliwe działania niepożądane, takie jak zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Tobramycyna wykazuje działanie ototoksyczne i (lub) nefrotoksyczne. Zaburzenie czynności nerek niezbyt często obserwuje się u pacjentów leczonych tobramycyną i zazwyczaj ustępuje ono po odstawieniu leku. Toksyczność występuje częściej u osób z niewydolnością nerek, u pacjentów otrzymujących inne substancje ototoksyczne lub nefrotoksyczne, podczas leczenia długotrwałego i ponownego i (lub) u osób przyjmujących dawkę większą niż zalecana. Ryzyko ototoksyczności może wzrastać wraz z wiekiem i odwodnieniem.

Działania niepożądane uważane przynajmniej za prawdopodobnie związane z leczeniem są wymienione poniżej według klasyfikacji układów narządowych i bezwzględnej częstości występowania.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość				
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)	Częstość nie znana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>					rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4), nadkażenie czynnikami chorobotwórczym i opornymi na tobramycynę
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	eozynofilia	leukopenia	niedokrwistość, granulocytopenia, trombocytopenia, leukocytoza		
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			reakcje nadwrażliwości, w tym świąd, gorączka polekowa oraz zmiany skórne opisane poniżej w	ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym zmiany skórne opisane poniżej w punkcie	

			punkcie “Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”	“Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” , oraz reakcje ogólne aż do wstrząsu anafilaktycz nego	
Zaburzenia psychiczne			splątanie, dezorientacja		
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy			parestezje, cierpienie skóry, drżenia mięśni, drgawki (objawy neurotoksyczności), senność
Zaburzenia ucha i błędniaka	uszkodzenie pręsieńka i ślimaka (u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek)*	uszkodzenie pręsieńka i ślimaka (u pacjentów z prawidłową czynnością nerek)*			
Zaburzenia naczyniowe	zakrzepowe zapalenie żył				
Zaburzenia żołądka i jelit		nudności, wymioty	biegunka		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększona aktywność aminotransfer azy asparaginiano wej (AspAT), zwiększona aktywność aminotransfer azy alaninowej (AlAT)	zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, zwiększona aktywność dehydrogenaz y mleczanowej, zwiększone stężenie bilirubiny w surowicy			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		alergiczna wysypka skórna	zaczerwienie ie skóry	martwica toksyczno- rozpływna naskórka, zespół Stevensa- Johnsona, rumień wielopostac iowy, łusienie	

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					blokada nerwowo-mięśniowa
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zaburzenie czynności nerek (u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek)	zaburzenie czynności nerek (u pacjentów z prawidłową czynnością nerek)		ostra niewydolność nerek (objawy mogą obejmować postępujące zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zwiększenie stężenia azotu i pozostałości azotu w moczu, oligurię, waleczkomocz oraz postępujący białkomocz; konieczna jest regularna kontrola patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ból i reakcje miejscowe w miejscu wstrzyknięcia		gorączka, letarg		
Badania diagnostyczne			zmniejszenie w surowicy stężenia wapnia, magnezu, sodu, potasu		

* Uszkodzeniu ulec mogą zarówno przedsionkowe, jak i słuchowe odgałęzienia nerwu czaszkowego VIII. Objawy obejmują zawroty głowy, zaburzenia równowagi, odgłosy świstania i gwizdania w uchu, częściową utratę słuchu. Utrata słuchu jest przeważnie nieodwracalna i objawia się początkowo utratą słuchu w zakresie dźwięków o wysokich częstotliwościach (patrz punkt 4.4).

Produkt Tobramycin B. Braun, 3 mg/ml, roztwór do infuzji zawiera sód. Roztwory zawierające sód należy stosować ze szczególną ostrożnością w przypadkach, kiedy istnieje ryzyko zatrzymywania sodu lub możliwych powikłań z powodu przeciążenia sodem.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny tobramycyny jest wąski. W razie kumulacji (np. w wyniku zaburzenia czynności nerek) może wystąpić uszkodzenie nerek lub uszkodzenie nerwu słuchowego.

Leczenie przedawkowania

Zaprzestać podawania leku. Nie jest znane swoiste antidotum. Tobramycyna może zostać usunięta z krwi metodą hemodializy (usuwanie metodą dializy otrzewnowej jest wolniejsze i nieciągłe).

Leczenie blokady nerwowo-mięśniowej

Jeśli wystąpi blokada nerwowo-mięśniowa (zazwyczaj na skutek interakcji, patrz punkt 4.5), zaleca się podanie dożylnie chlorku wapnia oraz zastosowanie oddechu wspomaganego, jeśli jest to konieczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne aminoglikozydy, kod ATC: J01GB01

Mechanizm działania

Tobramycyna jest antybiotykiem z grupy aminoglikozydów, wytwarzanym przez *Streptomyces tenebrarius*. Działanie bakteriobójcze polega na hamowaniu syntezy białek, co wymaga aktywnego transportu tobramycyny przez komórkę bakteryjną i nie odbywa się w warunkach beztlenowych. Tobramycyna wiąże się z podjednostką 30S rybosomu bakteryjnego i blokuje pierwszy etap syntezy białek.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Najbardziej istotne parametry PK/PD określające skuteczność bakteriobójczą tobramycyny to wskaźnik maksymalnego stężenia w surowicy ($C_{\max}$) i minimalne stężenie hamujące (MIC) dla określonego patogenu. Wskaźnik $C_{\max}/MIC$ na poziomie 8:1 lub 10:1 przyjmowany jest za wystarczający do skutecznego działania przeciwbakteryjnego i zapobiegania namnażaniu się bakterii. Tobramycyna wykazuje efekt poantybiotykowy *in vitro* i *in vivo*. Efekt poantybiotykowy pozwala na wydłużenie odstępów między dawkami bez utraty skuteczności działania na większość bakterii Gram-ujemnych.

Mechanizm(y) oporności

Oporność może powstawać w wyniku braku przenikania, małego powinowactwa rybosomu bakterii, ekspresji wielolekowej pompy usuwającej lek z komórki lub inaktywacji tobramycyny przez enzymy bakteryjne. Rzadko podczas leczenia rozwija się oporność.

Stężenia graniczne

Wartości graniczne dla tobramycyny ustalone przez Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST) są następujące:

Drobnoustrój	Stężenia graniczne EUCAST (µg/ml)	
	S ≤	R ≥
<i>Enterobacteriaceae</i>	2	4
<i>Pseudomonas spp.</i>	4	4
<i>Acinetobacter spp.</i>	4	4
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	1
Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem	2	4

Występowanie oporności nabytej może różnić się u wybranych gatunków, w zależności od położenia geograficznego i czasu. Dostęp do lokalnych informacji o oporności jest konieczny, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zasięgnąć porady specjalisty, gdy lokalne występowanie oporności jest takie, że przydatność leku jest wątpliwa przynajmniej w odniesieniu do niektórych rodzajów zakażeń. Szczególnie zaleca się identyfikację patogenu(ów) i przeprowadzenie testów wrażliwości.

Gatunki ogólnie wrażliwe (według EUCAST)
<i>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</i>
<i>Corynebacterium spp.</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)
<i>Bakterie tlenowe drobnoustroje Gram-ujemne</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia rettgeri</i>
<i>Salmonella spp.</i>
<i>Shigella spp.</i>
<i>Yersinia spp.</i>

Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej
<i>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) ⁺
<i>Staphylococcus koagulazo-ujemny</i> ⁺
<i>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i> ⁺
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>

Gatunki o oporności wrodzonej
<i>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
<i>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</i>
<i>Alcaligenes denitrificans</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Providencia stuartii</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Bakterie beztlenowe</i>
Wszystkie drobnoustroje beztlenowe
<i>Inne bakterie</i>
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>

<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Rickettsia spp.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

Skróty:

MRSA = gronkowiec złocisty oporny na metycylinę

MSSA = gronkowiec złocisty wrażliwy na metycylinę

*Wysoki stopień oporności (>50%) obserwowano w jednym lub kilku obszarach na terenie UE.

Inne informacje

Tobramycyna może również działać synergicznie w skojarzeniu z cefalosporyną na określone drobnoustroje Gram-ujemnym (*Pseudomonas aeruginosa*). Penicylina G i tobramycyny mają synergiczne, bakteriobójcze działanie na niektóre szczepy *Enterococcus faecalis in vitro* (szczepy wykazujące fenotyp niskiej oporności). Jednak to skojarzenie nie ma działania synergicznego na inne, blisko spokrewnione drobnoustroje, takie jak *Enterococcus faecium* i szczepy *Enterococcus faecalis* wykazujące fenotyp wysokiej oporności.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Produkt Tobramycin B. Braun, 3 mg/ml, roztwór do infuzji podaje się dożylnie. Po podaniu doustnym tobramycyny wchłanianie jelitowe jest nieznaczne. Średnie maksymalne stężenie w surowicy wynoszące 4 - 6 mikrogramów/ml mierzy się 30 do 60 minut po wstrzyknięciu domięśniowym w dawce 1 mg/kg masy ciała. W przypadku krótkiej infuzji dożylnej w czasie 15 do 30 minut osiąga się podobne stężenie. Po podaniu tobramycyny w infuzji dożylnej przez 30 minut przy 10 mg/kg masy ciała na dobę w trzech dawkach, najwyższe i najniższe stężenie tobramycyny zmierzone u pacjentów dorosłych z mukowiscydozą wynosiło odpowiednio 10,5 i 1,3 mikrograma/ml. Podczas podawania takiej samej dawki dobowej, ale jednorazowo, przez 60 minut, najwyższe stężenie wynosiło 19,9 mikrogramów/ml. Podczas leczenia ciężkich zakażeń wywołanych bakteriami Gram-ujemnymi maksymalne stężenie w surowicy powinno wynosić między 4 a 10 mikrogramów/ml. Minimalne stężenie w surowicy między kolejnymi dawkami powinno być mniejsze niż 2 mikrogramy/ml.

Dystrybucja

Po pozajelitowym podaniu tobramycyny tylko w nieznacznym stopniu przenika ona przez nieuszkodzoną barierę krew-komora tak, że tylko minimalne stężenia tego antybiotyku były wykrywane w ciele szklistym, cieczy wodnistej oka i tkance spojówkowej. Średnia objętość dystrybucji tobramycyny wynosi 0,22 l/kg, co odpowiada przestrzeni pozakomórkowej. Najwyższe stężenie w narządach występuje w nerkach. Selektywny wychwyt i (lub) opóźnione uwalnianie prowadzą do nagromadzenia, szczególnie w komórkach cewek i płynie limfatycznym w uchu wewnętrznym.

Najniższe stężenie w tkankach jest mierzone w ośrodkowym układzie nerwowym. Przenikanie tobramycyny do płynu mózgowo-rdzeniowego jest nieznaczne, nawet w przypadku zapalenia opon. Stężenie tobramycyny jest małe także w żółci. W przypadku istnienia procesów zapalnych wielokrotne podanie prowadzi do zaobserwowania terapeutycznie czynnych stężeń w wysięku otrzewnowym, opłucnowym i maziówkowym.

Tobramycyna nie wiąże się z białkami surowicy.

Tobramycyna przenika barierę łożyskową. Stężenie we krwi płodu może wynosić 20% stężenia w osoczu matki. Tylko małe stężenia aminoglikozydów przenikają do mleka matki.

Metabolizm

Tobramycyna nie jest metabolizowana w organizmie.

Eliminacja

Tobramycyna jest wydalana prawie wyłącznie przez nerki w wyniku przesączania kłębuszkowego w postaci niezmienionej, czynnej mikrobiologicznie. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi

średnio 2-3 godziny. Po 8-12 godzinach następuje uwolnienie z głębokich kompartmentów, np. kory nerkowej. W ciągu 24 godzin do 93% dawki tobramycyny jest eliminowane w moczu. U pacjentów poddawanych dializie 25% do 70% podanej dawki może być usunięte, w zależności od długości i rodzaju dializy.

Szczególne grupy pacjentów

W zależności od wieku ciążowego wcześniaki i noworodki mają znacząco większą objętość dystrybucji, zmniejszającą się wraz z wiekiem. U noworodków donoszonych okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji wynosi średnio 4,6 godziny, a u noworodków z małą masą urodzeniową średnio 8,7 godzin. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek stężenie antybiotyku w surowicy jest przeważnie większe. U tych pacjentów konieczne jest odpowiednie dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2). Okres półtrwania w surowicy może się zmniejszyć u pacjentów z ciężkimi oparzeniami, co może prowadzić do mniejszego niż oczekiwane stężenia w surowicy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu dawki pojedynczej

U myszy, szczurów i kotów wartości LD_{50} po podaniu dożylnym wynosiły odpowiednio 53-107 mg/kg masy ciała, 133 mg/kg masy ciała i więcej niż 50, ale mniej niż 100 mg/kg masy ciała.

Toksyczność dawek powtarzanych

W badaniach toksyczności podostrej i (lub) przewlekłej, przeprowadzonych na szczurach, psach, kotach i świnkach morskich, objawy toksyczności zależnej od dawki były obserwowane po podaniu pozajelitowym tobramycyny (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, białkomocz, martwica korowo-cewkowa, zmiany nabłonka cewkowego). U szczurów po podaniu dużych dawek wystąpiło nieznaczne zmniejszenie hematokrytu, hemoglobiny i liczby erytrocytów. Toksyczność ślimakową zależną od dawki wykryto u świnek morskich po dawkach tobramycyny między 25 a 150 mg/kg masy ciała, a u jednego psa otrzymującego domięśniowo dawkę tobramycyny 15 mg/kg masy ciała zaobserwowano również utratę słuchu. U kotów dawka tobramycyny 40 mg/kg masy ciała wywołała porażenie mięśni i oddychania, a dawka tobramycyny 50 mg/kg masy ciała była powiązana z ciężkim uszkodzeniem przedsionka.

Działanie genotoksyczne i rakotwórcze

Działanie mutagenne tobramycyny jest niewystarczająco zbadane, ale poprzednie badania na drobnoustrojach były negatywne. Nie są dostępne badania dotyczące działania rakotwórczego tobramycyny.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Po podaniu dużych dawek tobramycyny świnkom morskim podczas drugiej połowy ciąży wystąpiły objawy ototoksyczności u matek i noworodków. Badania przeprowadzone na innych gatunkach zwierząt nie wykazały dowodów na teratogenność, embriotoksyczność lub pourodzeniowe zaburzenia rozwoju spowodowane podawaniem tobramycyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

Kwas siarkowy 6N (w celu regulacji pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Niniejszego produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6. W żadnym razie nie mieszać aminoglikozydów w roztworze do infuzji

z antybiotykami beta-laktamowymi (np. penicylinami, cefalosporynami), ponieważ może to powodować inaktywację chemiczno-fizyczną podawanego jednocześnie leku. Jeśli tobramycynę podaje się razem z penicyliną lub cefalosporyną, obie substancje należy podawać oddzielnie. Dla każdego produktu leczniczego należy zastosować zalecaną dawkę. Tobramycyna jest niezgodna z heparyną.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki Ecoflac plus z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) o pojemności 80 ml i 120 ml, dostępne w opakowaniach po 10 lub 20 butelek, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Tylko do podawania dożylnego.

Do jednorazowego użycia.

Resztki niewykorzystanego roztworu należy usunąć.

Tylko przejrzyste roztwory, bez cząstek, nadają się do użycia.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być zużyty natychmiast. W przeciwnym wypadku można go przechowywać nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C.

Roztwór należy podawać za pomocą jałowego sprzętu z wykorzystaniem techniki aseptycznej. Sprzęt należy przygotowywać razem z roztworem w celu uniknięcia dostania się powietrza do systemu.

Dalsze informacje patrz punkt 4.2

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Niemcy

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO.

02.03.2011 r.