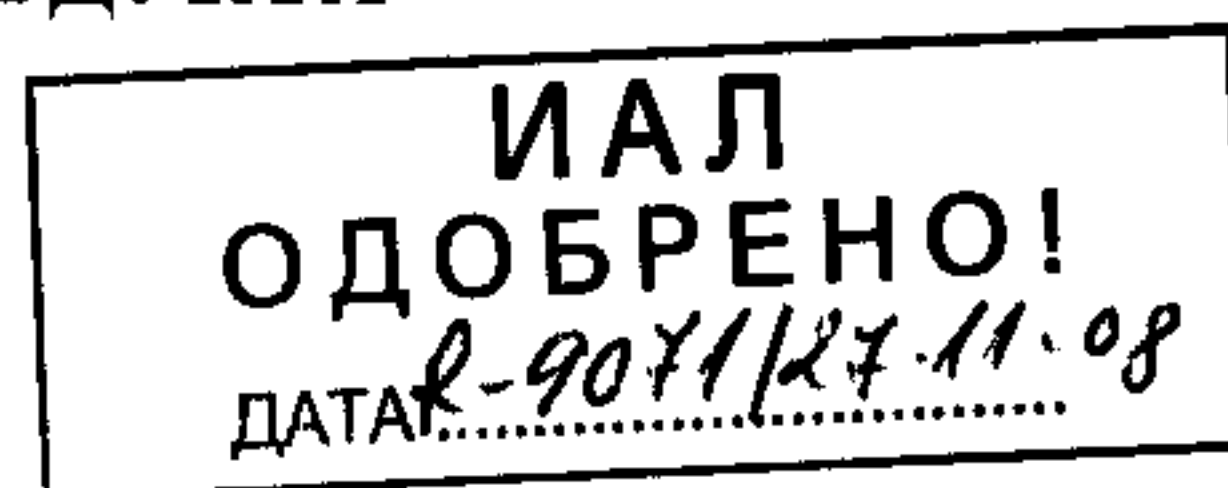


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
TOBRAMYCIN ACTAVIS
ТОБРАМИЦИН АКТАВИС



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TOBRAMYCIN ACTAVIS 80 mg / 2 ml solution for injection

ТОБРАМИЦИН АКТАВИС 80 mg / 2 ml инжекционен разтвор

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество в 1 флакон Tobramycin Actavis 80 mg/2 ml:
Тобрамицин сулфат (Tobramycin sulfate) 121,95 mg, екв. на 80 mg
Тобрамицин (Tobramycin)

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. ПОКАЗАНИЯ

Tobramycin Actavis се прилага за лечение на тежки инфекции, причинени от чувствителни на продукта микроорганизми като:

- Тежки инфекции като септицемия и неонатален сепсис;
- Сериозни инфекции на ЦНС -менингити;
- Инфекции на долните дихателни пътища като пневмония, бронхопневмония, остър бронхит;
- Интра-абдоминални инфекции, вкл перитонити;
- Инфекции на кожата и кожните структури;
- Инфекции на костите;
- Усложнени и повтарящи се инфекции на пикочните пътища.

Tobramycin Actavis се прилага в комбинация с други антибиотици за лечение на тежки инфекции, причинени от Грам-отрицателни микроорганизми, когато не е възможно прилагането на по-слаботоксичен антимикробен продукт.

Продуктът се използва профилактично в хирургията при коремни операции и болни в реанимация.

4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Tobramycin Actavis се прилага интрамускулно или интравенозно като директна инжекция или в инфузия. Дозите при интрамускулно и интравенозно приложение са еднакви.

Възрастни с нормална бъбречна функция: обикновено 2-5 mg/kg на 24 часа на всеки 6-12 часа в зависимост от тежестта на инфекцията.

Tobramycin Actavis може да се прилага еднократно дневно в (30-60 min) венозна инфузия.



Новородени и кърмачета до 30 дни – 2-3 mg/kg на 24 часа, разделени на 2 еднакви дози.

Деца над 1 год. - 2-3 mg/kg на 24 часа, при тежки животозастрашаващи инфекции 3-5 mg/kg на 24 часа, разпределени в три еднакви дози.

При нарушена бъбречна функция Tobramycin Actavis се прилага в по-ниски дози - около 1 mg/kg дневно. По-точното дозиране се определя според креатининовия клирънс на пациента.

Дозиране в зависимост от степента на бъбречната недостатъчност

| Бъбречна функция | | Телесно тегло | | |
|---------------------------------|-----------------------------|---|------------------------|-----------------|
| Урея в кръвта mmol/l | Креатинин μmol/l | Креатининов клирънс ml/min | 50-60 kg | 60-80 kg |
| | | | Доза тобрамицин | |
| <8,2 | <107 | >80 | 50 mg | 75 mg |
| 8,2-17 | 177-354 | 40-20 | 30-50 mg | 50-75 mg |
| 17-30 | 354-707 | 20-10 | 20-25 mg | 30-45 mg |
| 30-50 | 707-1326 | 10-5 | 10-18 mg | 15-24 mg |
| >50 | >1326 | <5 | 2,5-4,5 mg | 3,5-6 mg |

Посочените дози Tobramycin Actavis се прилагат през 8-часови интервали.

Интервал на приложение при бъбречна недостатъчност със запазване на еднократната доза

| Бъбречна функция | | Телесно тегло/Тобрамицин, mg еднократна доза | |
|---------------------------------|-----------------------------|---|--|
| Урея в кръвта mmol/l | Креатинин μmol/l | Креатининов клирънс ml/min | 50-60 kg = 50 mg 60-80 kg = 75 mg |
| <8,2 | <107 | >80 | Интервал: през 8 часа |
| 8,2-17 | 177-354 | 40-20 | през 12 часа |
| 17-30 | 354-707 | 20-10 | през 18 часа |
| 30-50 | 707-1326 | 10-5 | през 24 часа |
| >50 | >1326 | <5 | през 48 часа |

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Свръхчувствителност към Tobramycin Actavis, други аминогликозидни антибиотици, някои от помощните вещества на лекарствения продукт и алергия към сулфити.

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

Преди всеки нов курс на лечение с Tobramycin Actavis пациентът трябва внимателно да бъде разпитан, за да се установи дали е имал предишни реакции на свръхчувствителност към продукта, към някои от помощните вещества или към други лекарства. Необходимо е да



свръхчувствителност или наличие на сериозни токсични реакции в миналото спрямо аминогликозидни антибиотици, поради известна кръстосана свръхчувствителност към антибиотици от тази група. При липса на алергична анамнеза се прави скарификационна кожна проба. Пробата се отчита след 30 минути.

Поради потенциална опасност от ототоксични и нефротоксични реакции се препоръчва употребата на Tobramycin Actavis да става под пряко клинично наблюдение, особено при пациенти в напреднала възраст и такива с бъбречна недостатъчност.

При пациенти с миастения гравис, паркинсонизъм или други заболявания в анамнезата, характеризиращи се с мускулна слабост, Tobramycin Actavis се прилага с повишено внимание поради опасност от потенциране на нервномускулния блок и дихателна парализа.

При болни с обширни изгаряния променената фармакокинетика може да предизвика намалени серумни концентрации на Tobramycin Actavis, което налага коригиране на дозировката.

Препоръчва се периодично изследване на урината за епителни клетки, цилиндри, остатъчен азот, белтък, кръвна урея, серумен креатинин; количество диурезата. При наличие на доказателства за нефротоксичност се изисква промяна на дозировката или прекъсване на лечението с Tobramycin Actavis.

При болни с хронични чернодробни заболявания съществува риск от невротоксичност. В такива случаи се препоръчва оценка на слуха и бъбречната функция преди започване на терапията.

По време на лечение с Tobramycin Actavis трябва да се приемат достатъчно течности с цел добра хидратация.

Лечението с Tobramycin Actavis може да промени резултатите от лабораторните тестове - повишени нива на серумните трансаминази (SGOT, SGPT), серумния LDH и билирубин; намаляване на серумния калций, магнезий, натрий и калий; левкопения, гранулоцитопения, еозинофилия.

Както и при другите антибактериални средства продължителната употреба на Tobramycin Actavis може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми. Това налага да се направи повторна оценка на състоянието на пациента и при наличие на суперинфекция да се предприемат подходящи мерки.

Tobramycin Actavis инжекционен разтвор съдържа натриев метабисулфит, който в редки случаи може да предизвика алергични реакции (включително анафилаксия), тежки или по-леки астматични пристъпи при свръхчувствителни и пациенти с астма. Алергични реакции спрямо сулфити са възможни и при неастматици.

4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Препоръчва се Tobramycin Actavis да не се прилага едновременно с потенциално ототоксични и нефротоксични продукти като



colistin, cefaloridin, ethacrinic acid, furosemide, други аминогликозидни антибиотици, vancomycin.

При пациенти, на които се прилагат нервно-мускулно блокиращи продукти (succinylcholine, tubocurarin, decamethonium), полипептидни антибиотици (polymixin B, colistin) или получаващи масивна трансфузия с цитратна кръв е възможна продължителна или вторична апнея при прилагане на Tobramycin Actavis.

Пред- и следоперативното прилагане на Tobramycin Actavis в по-големи дози на пациенти, лекувани с миорелаксанти, трябва да се извършва с повишено внимание поради възможността от засилване и удължаване на нервно-мускулния блок и дихателна парализа. В такъв случай се прилагат интравенозно продукти, съдържащи калций.

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Tobramycin Actavis (както и другите аминогликозиди) не се препоръчва по време на бременност, освен когато ползата за майката надвишава риска.

Tobramycin Actavis не се препоръчва в периода на кърмене, поради излъчването му в кърмата и възможна опасност от токсични реакции у кърмачето.

4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

Tobramycin Actavis не влияе върху способността за шофиране и работа с машини

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Могат да се наблюдават:

- *Нефротоксичност* - поява на белтък в урината, олигурия, повишаване на серумния креатинин и BUN, цилиндрурия. Тези увреждания най-често се наблюдават при болни с бъбречни заболявания в анамнезата, третирани продължително с по-големи от препоръчаните дози, но са възможни и при болни с нормална бъбречна функция.
- *Невротоксичност* - обикновено при пациенти на високи дози или продължително лечение и в случаи на дехидратация; симптомите включват замаяване, световъртеж, шум в ушите, загуба на слуха за високи тонове до пълна глухота (обикновено необратима);
- *Други* - рядко се наблюдава повишение на серумните трансаминази, повишение на серумната LDH и билирубин, намаление на серумния калций, магнезий, натрий, калий, левкопения, левкоцитоза, еозинофилия, анемия, зрителни смущения, кожни обриви, сърбеж, треска, гадене, повръщане, болезненост в мястото на инжекцията.

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Тежестта и характерът на симптомите при предозиране на Tobramycin Actavis са в зависимост от прилаганата доза, бъбречната



хидратацията, възрастта и комбинираното прилагане с други лекарства с подобна токсичност. Токсични реакции могат да се наблюдават при възрастни пациенти, лекувани повече от 10 дни с доза, по-голяма от 5 mg/kg/24 часа и при деца - с повече от 7,5 mg/kg/24 часа или при болни с увредена бъбречна функция, лекувани с неподходящи дози. В такива случаи болният се лекува симптоматично. При парализа на дишането се прилага вентилация, кислород, обдишване. При нормална бъбречна функция се прилага подобряване на хидратацията, въвеждане на течности, контрол на креатининовия клирънс. При необходимост се назначава хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

АТС код J01GB01

Tobramycin е широкоспектърен аминогликозиден антибиотик с бактерициден тип на действие. Потиска протеиновия синтез на ниво 30 S - субединица на рибозомите при пролифериращи микроорганизми и микроорганизми в стационарен стадий.

Антибактериалният спектър на Tobramycin включва:

- *Грам-отрицателни микроорганизми:* Citrobacter sp., Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter sp., Escherichia coli, Klebsiella sp., Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia sp., Serratia sp., Acinetobacter sp.,

- *Грам-положителни микроорганизми:* Staphylococcus sp., включително бета-лактамаза продуциращи, метицилин резистентни и коагулазонегативни щамове, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis; Streptococcus sp.; Streptococcus гр. А-бетахемолитични и нехемолитични.

Аминогликозидите имат ниска активност по отношение на повечето Грам-положителни микроорганизми, вкл. Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae и ентерококи.

Alkaligenes, Flavobacterium sp. и Mycobacterium sp. са резистентни на Tobramycin. Повечето анаеробни микроорганизми, дрожди и фунги са резистентни на аминогликозидни антибиотици.

Комбинацията на Tobramycin с пеницилини и цефалоспорини е синергична. Възможна е кръстосана резистентност между Tobramycin и гентамицин, но около 10 % от щамовете, резистентни на гентамицин са чувствителни на Tobramycin.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

При интрамускулно приложение на продукта максимални серумни концентрации на Tobramycin се достигат след около 30-90 минути, а при интравенозно - след около 30 минути. Биологичният полуживот на Tobramycin е около 1,5-3 часа, но се удължава при бъбречна недостатъчност, у новородени и при пациенти, третирани многократно или в продължение на няколко седмици. Около 0-20 % от антибиотика се свързва с плазмените протеини. Прониква в перитонеалната, синовиалната



и плевралната течности, яйчници, простата. Доказва се в бронхиалния секрет, абсцесния ексудат, храчките. В ниски концентрации прониква в цереброспиналната течност, като концентрациите зависят от приложената доза и степента на възпаление на менингите. Концентрациите на Tobramycin в бъбречния кортекс са няколко пъти по-високи от серумните. В ниски концентрации прониква в жлъчката. Преминава през плацентата. Tobramycin се метаболизира в незначителна степен. Елиминира се през бъбреците главно чрез гломерулна филтрация. При болни с нормална бъбречна функция около 80 % от приложената доза се излъчва в урината до 8-ия час и около 90 % до 24-ия час. При увредена бъбречна функция, екскретирането на Tobramycin намалява и кумулацията му може да причини токсични реакции. Екскрецията през жлъчката е минимална. В ниски концентрации Tobramycin се излъчва с кърмата. Пробенецид не влияе на бъбречното елиминиране на Tobramycin. Около 20 % до 70 % от приложената доза може да се изведе при диализа в зависимост от типа и продължителността ѝ.

5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

Изследванията за токсичност върху бели мишки и плъхове характеризират Tobramycin като средно токсичен антибиотик.

Остра токсичност на Tobramycin (средни стойности и граници на достоверност) в mg/kg.

| животни | начин на прилагане | LD ₅₀ (mg/kg) |
|---------|--------------------|--------------------------|
| плъхове | i.v. | 195 |
| | i.m. | 645 (503 - 829) |
| | s.c. | 888 (798 - 989) |
| мишки | i.v. | 134 |
| | i.m. | 422 (364 - 488) |
| | s.c. | 367 |

Изследвания с многократно дозиране

Подостра токсичност

При бели плъхове "Wistar", третирани мускулно 30 дни с дози 40 и 80 mg/kg телесна маса, са установени дегенеративно-некротични промени в тубулите на бъбреците, които не са свързани със значими отклонения в рутинните клиничко-биохимични параметри на кръвта и урината. Останалите органи са без особености.

При кучета, третирани 30 дни с 25 mg/kg Tobramycin, не са установени морфологични промени в бъбреците, характерни за токсично увреждане.

Нефротоксичното действие на антибиотика е възвратимо: 30 дни след прекратяване третирането на животните, бъбреците възстановяват нормалната си структура.

Ототоксичният ефект на Tobramycin, подобно на нефротоксичния, е базиран на кумулация в организма.

Субхронична токсичност



90- дневното мускулно прилагане на плъхове на дози 20 и 40 mg/kg предизвиква дегенеративно-некротични промени в бъбреците с преходен характер.

След субкутанно тримесечно прилагане на плъхове в дози от 15 до 120 mg/kg също се установяват бъбречни увреждания, чиято степен е в зависимост от дозата.

Репродуктивност

Тератогенност и ембриотоксичност

Изследванията са проведени върху плъхове след интрамускулно прилагане на 100 mg/kg Tobramycin. Проследените показатели показват отсъствие на ембриотоксичен и тератогенен ефект.

При опити със зайци е установена по-висока чувствителност.

Възможни са увреждания на плода поради преминаване на продукта през плацентата. Затова прилагането на Tobramycin не се препоръчва при бременни жени, освен когато бактериалните инфекции не се поддават на лечение с други нетоксични антибиотици.

Мутагенност

Tobramycin, както и останалите аминогликозидни антибиотици не притежава мутагенни свойства.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев метабисулфит
Динатриев едетат
Фенол
Вода за инжекции

6.2. ФИЗИКО-ХИМИЧНИ НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Несъвместимост и загуба на активността е наблюдавана при смесване *in vitro* на Tobramycin с пеницилинови и цефалоспоринови антибиотици. Tobramycin е несъвместим с инфузионни разтвори, съдържащи алкохол, хепарин натрий и клиндамицин фосфат, ако е добавен към глюкоза. Tobramycin инжекционен разтвор е с кисело рН и е несъвместим с алкални продукти и нестабилни при кисело рН продукти. Поради възможни физико-химични взаимодействия на Tobramycin *in vitro* не е желателно смесването му в една спринцовка или инфузионен разтвор с други продукти.

6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

Две години.

6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

При температура до 25 °С.



6.5. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И ОПАКОВКА

Tobramycin Actavis инжекционен разтвор в безцветни стъклени флакони от 6,3 ml.

5 флакона в опаковка.

6.6. ПРЕПОРЪКИ ПРИ УПОТРЕБА

За интравенозна инфузия на Tobramycin Actavis всяка доза от 80 mg се разрежда с 50-100 ml 0,9 % разтвор на натриев хлорид или 5 % разтвор на глюкоза. Продължителността на инфузията е 20-60 минути.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Актавис ЕАД

ул. "Атанас Дуков " 29

1407 София, България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛАХМ

20020115/06.02.2002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Протокол на КЛС 485/10.03.1989г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Ноември 2008 г.

