


МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към 11-4805/11-4806  
разрешение за употреба № 06.02.2002г.

616/18.12.01



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА TOBRAMYCIN

### 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ TOBRAMYCIN

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество в 1 флакон Tobramycin 40 mg/2 ml: Tobramycin sulfate  
60,98 mg, екв. на 40 mg Tobramycin

Активно вещество в 1 флакон Tobramycin 80 mg/2 ml: Tobramycin sulfate  
131,95 mg, екв. на 80 mg Tobramycin

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор инжекционен

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. ПОКАЗАНИЯ

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

- *Урогенитални инфекции* (усложнени и рецидивиращи) - епидидимит, простатит, ендометрит, салпингит, аднексит, уретрит, цистит, хидро- и пионефроза, инфектирана нефролитиаза;
- *Тежки инфекции на централната нервна система* – менингити;
- *Септицемия при новородени, деца и възрастни*;
- *Интраабдоминални инфекции* - перитонит, гастроентерит;
- *Инфекции на кожата, кожните структури, костите, ставите и меките тъкани* - язви и вторично инфектирани изгаряния, остеомиелит, остеоит;
- *Инфекции на дихателните пътища* - пневмония, плеврит, белодробен абсцес, емпием;
- *Други* - ендокардит (терапевтично и профилактично); cystic fibrosis; при болни с имунен дефицит.

**Tobramycin** 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 ~~къремни~~ операции и болни в реанимация.



#### 4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА УПОТРЕБА

**Tobramycin** 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/24 часа, на всеки 6-12 часа в зависимост от тежестта на инфекцията.

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

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

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

При нарушена бъбречна функция **Tobramycin** 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 g/l	Креатинин, mg/l	Креатининов, клирънс ml/min	50-60 kg	60-80 kg
			Доза тобрамицин	
< 0,45	< 13	> 70	50 mg	75 mg
0,45-0,75	13-19	70-40	30-50 mg	50-75 mg
0,76-1,09	20-33	40-20	20-25 mg	30-45 mg
1,10-1,44	34-53	20-10	10-18 mg	15-24 mg
1,45-1,65	54-76	10-5	5-9 mg	7-12 mg
> 1,65	> 76	< 5	2,5-4,5 mg	3,5-6 mg

Посочените дози **Tobramycin** 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 g/l	Креатинин mg/l	Креатининов клирънс ml/min	50-60 kg	= 50 mg = 75 mg
			60-80 kg	
< 0,45	< 13	> 70	Интервал: през 8 часа	
0,45-0,75	13-19	70-40	през 12 часа	

0,76-1,09	20-33	40-20	през 18 часа
1,10-1,44	34-53	20-10	през 24 часа
1,45-1,65	54-76	10-5	през 36 часа
> 1,65	> 76	< 5	през 48 часа

Обикновено лечението с **Tobramycin** продължава не повече от 7-10 дни, но при лечение на ендокардит може да продължи 3-6 седмици.

#### 4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Свръхчувствителност спрямо **Tobramycin**, други аминогликозидни антибиотици или някои от помощните вещества на лекарствения продукт.

#### 4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Преди всеки нов курс на лечение с **Tobramycin** 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 се установи 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** 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** се прилага с повишено внимание поради опасност от потенциране на нервномускулния блок и дихателна парализа.

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

При болни с обширни изгаряния, променената фармакокинетика може да предизвика намалени серумни концентрации на **Tobramycin**, 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**.

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** трябва да се приемат достатъчно течности с цел добра хидратация.

Лечението с **Tobramycin** 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** 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** 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.

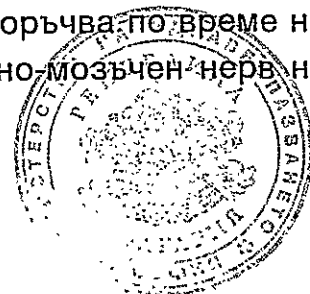
#### 4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Препоръчва се **Tobramycin** да не се прилага едновременно с други потенциално ототоксични и нефротоксични продукти: полимиксин В, колистин, цефалоридин, етакринова киселина, фуроземид, други аминогликозидни антибиотици, ванкомицин.

При пациенти, на които се прилагат нервномускулно блокиращи продукти (сукцинилхолин, тубокурарин, декаметониум), полипептидни антибиотици (полимиксин В, колистин) или получаващи масивна трансфузия с цитратна кръв е възможна продължителна или вторична апнея при прилагане на **Tobramycin**.

#### 4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

**Tobramycin** (както и другите аминогликозиди) не се препоръчва по време на бременност, поради риск от увреждане на осмия черепно-мозъчен нерв на плода.



**Tobramycin** 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** 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* - увреждане на 8-ия черепномозъчен нерв, обикновено при пациенти на високи дози или продължително лечение и в случаи на дехидратация. Симптомите включват замайване, световъртеж, шум в ушите, загуба на слуха за високи тонове до пълна глухота (обикновено необратима);
- *Други* - рядко се наблюдава повишение на серумните трансминази, 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 предозирание на **Tobramycin** са в зависимост от прилаганата доза, бъбречната функция, 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, третирани 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., Legionella;

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

Alkaligenes, Flavobacterium sp. и Mycobacterium sp. са резистентни на **Tobramycin**. Повечето анаеробни микроорганизми, дрожди и fungi 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 й.

### 5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

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

Табл.1 Остра токсичност на **Tobramycin** (средни стойности и граници на достоверност) в mg/kg.

животни	начин на прилагане	LD <sub>50</sub> (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 клинично-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, се базира 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**

Sodium Metabisulfite

Disodium Edetate

Phenol

Water for Injections

### **6.2. ФИЗИКО-ХИМИЧНИ НЕСЪВМЕСТИМОСТИ**

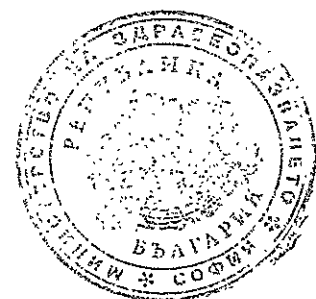
Несъвместимост и загуба на активността е наблюдавана при смесване *in vitro* на **Tobramycin** с пеницилинови и цефалоспоринови антибиотици. **Tobramycin** е несъвместим с инфузионни разтвори, съдържащи алкохол, хепарин натрий и клиндамицин фосфат, ако е добавен към глюкоза. **Tobramycin** инжекционен 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**

Да се съхранява при температура до 25 °С.





#### **6.5. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И ОПАКОВКА**

**Tobramycin** инжекционен разтвор в безцветни стъклени флакони от 5ml.  
5 флакона в опаковка.

#### **6.6. ПРЕПОРЪКИ ПРИ УПОТРЕБА**

При интравенозно инфузионно приложение на **Tobramycin** всяка доза от 40 mg и 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**

Балканфарма - Разград АД  
бул. "Априлско въстание" 68  
Разград, 7200

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

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Протокол на КЛС 485/10.03.1989г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Ноември 2001 г.

