

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tobramycin B. Braun, 1 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 1 mg tobramycyny.
1 butelka 80 ml zawiera 80 mg tobramycyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
283 mg sodu (w postaci chlorku) na butelkę 80 ml

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 leczniczy Tobramycin B. Braun, 1 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 leczniczy Tobramycin B. Braun, 1 mg/ml, roztwór do infuzji zwykle stosuje się w leczeniu skojarzonym, głównie 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

Dawkowanie

Dawkowanie u pacjentów z prawidłową czynnością nerek

Dorośli i młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)

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 1,25 mg/kg masy ciała 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 równych dawkach podzielonych w celu osiągnięcia terapeutycznego stężenia w surowicy. Z uwagi na dużą osobniczą zmienność należy kontrolować stężenie tobramycyny w surowicy.

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

Dawka w kg masy ciała/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	150 ml	180 ml	210 ml	240 ml	270 ml	300 ml
3,5 mg	175 ml	210 ml	245 ml	280 ml	315 ml	350 ml
4,0 mg	200 ml	240 ml	280 ml	320 ml	360 ml	400 ml
4,5 mg	225 ml	270 ml	315 ml	360 ml	405 ml	450 ml
5,0 mg	250 ml	300 ml	350 ml	400 ml	450 ml	500 ml
5,5 mg	275 ml	330 ml	385 ml	440 ml	495 ml	550 ml
6,0 mg	300 ml	360 ml	420 ml	480 ml	540 ml	600 ml
6,5 mg	325 ml	390 ml	455 ml	520 ml	585 ml	650 ml
7,0 mg	350 ml	420 ml	490 ml	560 ml	630 ml	700 ml
7,5 mg	375 ml	450 ml	525 ml	600 ml	675 ml	750 ml
8,0 mg	400 ml	480 ml	560 ml	640 ml	720 ml	800 ml
8,5 mg	425 ml	510 ml	595 ml	680 ml	765 ml	850 ml
9,0 mg	450 ml	540 ml	630 ml	720 ml	805 ml	900 ml
9,5 mg	475 ml	570 ml	665 ml	760 ml	850 ml	950 ml
10,0 mg	500 ml	600 ml	700 ml	800 ml	895 ml	1 000 ml

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.

Podawana dawka oraz wielkość butelki, którą należy zastosować, zależą od masy ciała pacjenta. Podawana objętość nie może przekraczać określonej dawki. Należy mieć całkowitą pewność, że pacjent otrzyma właściwą objętość leku. Aby uniknąć przedawkowania, należy pobrać obliczoną dawkę z pojemnika przed podawaniem produktu leczniczego. Można również usunąć z butelki niepotrzebną część produktu leczniczego przed podaniem obliczonej dawki.

Dalsze zalecenia dotyczące dawkowania

Odpowiednie dawkowanie jest zapewnione, jeśli produkt leczniczy Tobramycin B. Braun, 1 mg/ml, roztwór do infuzji podaje się za pomocą pompy infuzyjnej.

Dawkowanie raz na dobę

Zaleca się podawanie produktu leczniczego Tobramycyn B. Braun, 1 mg/ml raz na dobę, z wyjątkiem pacjentów z osłabioną odpornością (np. neutropenią), ciężką niewydolnością nerek, wywiadem lub objawami wskazującymi na utratę słuchu lub zaburzenia czynności układu przedsionkowego, wodobrzuszem, pacjentów z rozległymi oparzeniami (ponad 20% skóry) oraz w ciąży (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z prawidłową czynnością nerek powinni otrzymywać dawkę 5 mg/kg masy ciała raz na dobę. Tradycyjnie tobramycynę podaje się w równych dawkach podzielonych 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). Wykazano również, że jej działanie bakteriobójcze zależy od stężenia. Ostatnie badania *in vitro* oraz *in vivo* wykazały, że przenikanie aminoglikozydów do kory nerek oraz ucha wewnętrznego ulega wysyceniu przy stosunkowo niewielkich stężeniach w surowicy, i w związku z tym, jeśli maksymalne stężenie tobramycyny w surowicy krwi jest większe (po dawkowaniu raz na dobę), mniej aminoglikozydów jest magazynowanych w nerkach/uchu wewnętrznym niż podczas tradycyjnego dawkowania kilka razy na dobę. Również podczas leczenia skojarzonego (np. z antybiotykiem beta-laktamowym w zwykłej dawce) możliwe jest podanie całkowitej dawki dobowej w jednej dawce.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Po podaniu dawki początkowej 1 mg/kg masy ciała 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.

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

Czynność nerek		Schemat 1.			Schemat 2.	
		Dawki zmodyfikowane, podawane co 8 godzin		Dawki stałe, podawane w zmodyfikowanych odstępach czasu		
Azot mocznikowy [mg/100 ml]	Stężenie kreatyniny w surowicy [mg/100 ml]	Klirens kreatyniny [ml/min]**	Masa ciała		Masa ciała: dawka	
			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 normalnej, 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.

W przypadku zaburzeń czynności nerek, leczenia długotrwałego i w dużych dawkach, niemowląt i małych dzieci oraz 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 hemodializie równa jest połowie dawki nasycającej.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Pacjenci w podeszłym wieku mogą wymagać niższych dawek podtrzymujących niż młodszy dorośli pacjenci w celu osiągnięcia stężenia leczniczego w surowicy.

Otyłość:

Odpowiednią dawkę dobową można obliczyć na podstawie szacowanej idealnej masy ciała pacjenta 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.

Sposób podawania

Podanie dożylnie

Produkt leczniczy Tobramycin B. Braun, 1 mg/ml, roztwór do infuzji podaje się wyłącznie w infuzji dożylniej. Zalecany czas podawania wynosi 30 minut, ale może wynosić maksymalnie 60 minut (patrz punkty 5.1 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne aminoglikozydy, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Miastenia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na potencjalne działanie nefrotoksyczne i ototoksyczne aminoglikozydów należy ściśle obserwować pacjentów podczas leczenia. U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami ósmego nerwu czaszkowego (np. niedosłuch ucha środkowego lub zaburzenia układu przedsionkowego) 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 zaburzenia 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 stwierdzonymi zaburzeniami czynności nerek. Stężenie minimalne (zmierzone pod koniec okresu pomiędzy poszczególnymi dawkami) 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 (zmierzonego bezpośrednio po zakończeniu infuzji) 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 wykrycia zwiększonego wydalania białka, komórek i wałeczków nerkowych. Należy okresowo oznaczać stężenie kreatyniny w surowicy lub 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 jednoczesnego stosowania 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.

U pacjentów z mutacjami mitochondrialnymi DNA, zwłaszcza z nukleotydem 1555 A do G w genie rRNA 12S, ryzyko ototoksyczności może być większe, nawet jeśli stężenie aminoglikozydów w surowicy mieści się w zalecanych zakresie. Jeśli w rodzinie występowały przypadki głuchoty wywołanej przez aminoglikozydy lub znane mutacje mitochondrialne DNA w genie 12S rRNA, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków, innych niż aminoglikozydy.

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

Podczas stosowania tobramycyny notowano przypadki wywołanej działaniem antybiotyków biegunki. 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 i młodzież

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 krzyżowe reakcje alergiczne i oporność.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 283 mg sodu na butelkę, co odpowiada 14,2% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Roztwór jest izotoniczny. Zawartość sodu i chlorków w produkcie leczniczym Tobramycin B. Braun, 1 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 dożylnych, szczególnie u dzieci, należy brać pod uwagę całkowitą objętość podanego roztworu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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.

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.

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 lub 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 do czterech tygodni po podaniu tych leków.

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 ciężkimi zaburzeniami 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.

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 niepożądananej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

Tobramycyna przenika w małych ilościach do mleka ludzkiego. Z uwagi na ryzyko wywołania ototoksyczności i nefrotoksyczności u niemowląt należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie tobramycyny. Tobramycyna może niekorzystnie wpływać na florę jelitową dziecka. Jeśli wystąpią zaburzenia żołądkowo-jelitowe u dziecka karmionego piersią (kandydoza jelit, biegunka), należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie tobramycyny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów 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				Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>					nadkażenie czynnikami chorobotwórczym i opornymi na tobramycynę
<i>Zaburzenia krwi i układu</i>	eozynofilia	leukopenia	niedokrwistość,		

<i>chłonnego</i>			granulocytopenia, trombocytopenia, leukocytoza		
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości, w tym świąd, gorączka polekowa oraz zmiany skórne opisane poniżej w punkcie „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”	ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym zmiany skórne opisane poniżej w punkcie „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” , oraz reakcje ogólne, aż do wstrząsu anafilaktycznego	
Zaburzenia psychiczne			splątanie, dezorientacja		
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy	ospałość		parestezje, cierpienie skóry, drżenia mięśni, drgawki (objawy neurotoksyczności), senność porażenie mięśni oddechowych, drżenie, zaburzenia równowagi blokada nerwowo-mięśniowa – patrz również punkt 4.4
Zaburzenia ucha i błędnika	uszkodzenie przedsionka i ślimaka (u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek)*	uszkodzenie przedsionka i ślimaka (u pacjentów z prawidłową czynnością nerek)*			zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Zaburzenia naczyniowe	zakrzepowe zapalenie żył				niskie ciśnienie krwi
Zaburzenia żołądka i jelit		nudności, wymioty	biegunka – patrz również punkt 4.4		
Zaburzenia skóry i tkanki		alergiczna wysypka	zaczerwienienie skóry	martwica toksyczno-	

<i>podskórnej</i>		skórna		rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zaburzenia czynności nerek (u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek) patrz również punkt 4.4	zaburzenia czynności nerek (u pacjentów z prawidłową czynnością nerek) patrz również punkt 4.4		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		
Badania diagnostyczne	zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT)	zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej, zwiększone stężenie bilirubiny w surowicy			

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			hipokalcemia, hipomagnezemia, hiponatremia, hipokaliemia – patrz również punkt 4.4		
--	--	--	--	--	--

* 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 leczniczy Tobramycyn B. Braun, 1 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.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedział terapeutyczny tobramycyny jest wąski. W razie kumulacji (np. w wyniku zaburzeń czynności nerek) może wystąpić uszkodzenie nerek lub uszkodzenie nerwu przedsionkowo-ślimakowego. Oprócz tego może wystąpić blokada nerwowo-mięśniowa lub porażenie oddechowe.

Leczenie

Leczenie przedawkowania

Zaprzestać podawania leku. Nie jest znane swoiste antidotum. Z tego powodu niezbędne jest utrzymanie produkcji moczu u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. 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 poantybiotyczny *in vitro* i *in vivo*. Efekt poantybiotyczny 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 (mg/l)	
	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 odporności 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 odporności 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 (MSSA)</i>
<i>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</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 (MRSA)⁺</i>
<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.

Synergizm pomiędzy różnymi antybiotykami

Tobramycyna może również działać synergicznie w skojarzeniu z cefalosporyną na określone drobnoustroje Gram-ujemnym (*Pseudomonas aeruginosa*). Penicylina G i tobramycyny podawane w skojarzeniu 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 leczniczy Tobramycin B. Braun, 1 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 prowadzi 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 ludzkiego.

Metabolizm

Tobramycyna nie jest metabolizowana w organizmie.

Eliminacja

Tobramycyna jest wydalana prawie wyłącznie przez nerki w wyniku przesączania kłębuszkowego w postaci niezmięnionej, 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 zaburzeniami 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 LD₅₀ 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 po podaniu wielokrotnym

W badaniach toksyczności podostrej i (lub) przewlekłej, przeprowadzonych na szczurach, psach, kotach i świnkach morskich, objawy nefrotoksyczności 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 (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 przed otwarciem opakowania.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie zużyty natychmiast, za okres i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. W warunkach prawidłowych nie powinny one przekraczać 24 godzin przechowywania w temperaturze 2–8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE), zawierające 80 ml, dostępne w opakowaniach
10 × 80 ml
20 × 80 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Tylko do jednorazowego użycia. Po użyciu należy wyrzucić pojemnik i pozostałą zawartość.

Resztki niewykorzystanego roztworu należy usunąć.

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

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.

Produkt leczniczy Tobramycyn B. Braun, 1 mg/ml, roztwór do infuzji jest roztworem gotowym do użycia. Nie należy go rozcieńczać przed podaniem.

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 POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17626

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.12.2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2015-08-13

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

2021-11-11