

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tobramycin VIOSER 1 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 1 mg tobramycinu.

Jedna lahvička s aplikovatelným objemem 80 ml obsahuje 80 mg tobramycinu.

Pomocná látka se známým účinkem:

100 ml infuzního roztoku obsahuje 15,49 mmol (354,2 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Roztok je čirý a bezbarvý s pH 3,0–6,5 a osmolalitou 280–320 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Tobramycin VIOSER je indikován k léčbě závažných infekcí způsobených patogeny citlivými na tobramycin (viz také bod 5.1) u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 1 týdne.

Hlavními indikacemi pro aminoglykosidy jsou infekce způsobené patogeny rezistentními k jiným, méně toxickým lékům, závažné infekce způsobené gramnegativními patogeny, nozokomiální infekce a infekce u imunokompromitovaných a pacientů s neutropenií.

Za těchto podmínek lze Tobramycin VIOSER použít k léčbě:

- komplikované infekce močových cest,
- nozokomiální pneumonie (vzhledem k tomu, u ambulantních pacientů je pneumonie většinou způsobena pneumokoky, není v těchto případech tobramycin lékem první volby),
- infekce dolních cest dýchacích, včetně nozokomiálních infekcí,
- intraabdominální infekce,
- endokarditidy,
- meningitidy způsobené gramnegativními patogeny,
- osteomyelitidy a purulentní artritidy,

- bakteriemie související s výše uvedenými infekcemi nebo při podezření na ni.

Při použití přípravku Tobramycin VIOSER je třeba dodržovat obvyklé a obecně přijímané pokyny pro vhodné použití antibiotik.

Poučení

Ve smyslu kalkulované chemoterapie se kombinovaná léčba nasazuje primárně s beta-laktamovým nebo jiným antibiotikem účinným proti anaerobním bakteriím v případě život ohrožujících infekcí způsobených původně neznámým patogenem, v případě smíšených anaerobních/aerobních infekcí, u bakteriální endokarditidy, systémových pseudomonádových infekcí a u imunokompromitovaných pacientů převážně s neutropenií. Obě antibiotika mohou být podávána v doporučených dávkách v závislosti na závažnosti infekce a stavu pacienta.

Funkce ledvin má být pečlivě monitorována, zejména pokud jsou antibiotika podávána ve vyšších dávkách. Jakmile jsou k dispozici výsledky kultivačních testů a rezistence, antibiotická léčba má být odpovídajícím způsobem upravena.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Tobramycin VIOSER se podává intravenózní infuzí. Obvyklá doba intravenózní infuze je 30 minut, ale lze ji prodloužit až na 60 minut (viz také bod 5.2).

Dávkování

Dospělí a dospívající (12–17 let)

Závažné infekce:

3 mg tobramycinu/kg tělesné hmotnosti (TH) denně v jedné dávce nebo ve 3 dílčích dávkách po 1 mg tobramycinu/kg TH každých 8 hodin.

Život ohrožující infekce:

Až 5 mg tobramycinu/kg TH/den v jedné dávce nebo ve 3 dílčích dávkách po 1,66 mg tobramycinu/kg TH každých 8 hodin (v některých případech také každých 6 hodin). Tato dávka má být snížena, jakmile je to klinicky indikováno.

Denní objemy infuze u dospělých a dospívajících (12 – 17 let) s normální funkcí ledvin

Tobramycin VIOSER:

Dávka na kg TH/den	Celkový denní objem infuze					
	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg
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
--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

Děti (starší než 1 týden)

Děti dostávají 6 až 7,5 mg tobramycinu/kg tělesné hmotnosti/den v jedné dávce nebo 2 až 2,5 mg každých 8 hodin nebo, ojedinele, 1,5 až 1,9 mg každých 6 hodin.

Podávání jednou denně

Konvenční dávkovací režim tobramycinu je rozdělen do několika denních dávek, např. po 8 hodinách. Naproti tomu se však v experimentálních a klinických studiích ukázalo, že jediná denní dávka je výhodná z hlediska účinnosti a bezpečnosti. Postntibiotický účinek tobramycinu je dlouhodobý. Podle nedávných studií *in vitro* a *in vivo* se při průniku aminoglykosidů do kůry ledvin objevuje saturační efekt. Proto se při vysokých maximálních sérových hladinách (po jednorázové dávce) ukládá v ledvinách méně aminoglykosidu než při běžném opakovaném podávání. Dokonce i při kombinaci např. s normální dávkou beta-laktamového antibiotika lze celou denní dávku podat najednou (viz bod 5.2).

Tobramycin VIOSER se proto doporučuje podávat jednou denně, s výjimkou pacientů s imunopresí (tj. neutropenií), těžkou poruchou funkce ledvin, ascitem, těžkými popáleninami (více než 20 % kůže) a těhotnými žen.

Porucha funkce ledvin

Po úvodní dávce 1 mg tobramycinu/kg těl. hmotnosti musí být dávka upravena buď snížením dávky podávané po osmi hodinách (režim 1, viz tabulka dále), nebo jejím zachováním, ale prodloužením intervalu (režim 2, viz tabulka dále).

Nelze-li hladiny tobramycinu v séru stanovit, má být úprava dávky provedena podle hladiny sérového kreatininu nebo jeho clearance, protože je mezi těmito parametry a poločasem tobramycinu úzká korelace.

U pacientů s poruchou funkce ledvin je udržovací dávka stanovena takto:

Udržovací dávka po úvodní dávce 1 mg/kg (*) v závislosti na funkci ledvin a tělesné hmotnosti (TH):

Renální funkce			Režim 1: Snížená dávka podávaná každých 8 hodin		Režim 2: Fixní dávka s prodlouženým intervalem
Močovina (mg/100 ml)	Sérová hladina kreatininu (mg/100 ml)	Clearance kreatininu (ml/min) **	Tělesná hmotnost: 50-60 kg	Tělesná hmotnost: 60-80 kg	Kg /dávka: 50-60 kg: 60 mg 60-80 kg: 80 mg
normální ≤ 20	≤ 1,3	≥ 70	60 mg	80 mg	po 8 hodinách
21-34	1,4-1,9	69-40	30-60 mg	50-80 mg	každých 12 hodin
35-49	2,0-3,3	39-20	20-25 mg	30-45 mg	každých 18 hodin

50–65	3,4–5,3	19–10	10-18 mg	15-24 mg	každých 24 hodin
66-74	5,4-7,5	9-5	5-9 mg	7-12 mg	každých 36 hodin
≥ 75	≥ 7,6	≤ 4	2,5-4,5 mg	3,5-6 mg	každých 48 hodin

(*) U život ohrožujících infekcí může být počáteční dávka až 50 % dávky doporučené při normální funkci ledvin. Po zlepšení stavu pacienta má být dávka snížena na normální hodnotu.

(**) K výpočtu clearance kreatininu je nezbytná stabilní funkce ledvin, tj. stabilní hladina močoviny v krvi.

Alternativně lze také vypočítat sníženou jednorázovou dávku s pevným intervalem 8 hodin (u pacientů se stabilní a známou hodnotou kreatininu v séru) vydělením normální doporučené dávky specifickou hladinou kreatininu (mg/100 ml) pacienta. K výpočtu intervalu podávání v hodinách obvykle stačí vynásobit hladinu kreatininu v séru pacienta (mg/100 ml) šesti.

Pokud je přítomna porucha funkce ledvin u pacientů léčených dlouhodobě a vysokými dávkami, malých dětí nebo pacientů s dalšími rizikovými faktory toxických reakcí, dávka má být zkontrolována změněním sérové hladiny tobramycinu a v případě potřeby upravena.

Maximální sérová koncentrace měřená 30 minut po ukončení infuze má být při (podávání v několika dílčích dávkách) mezi 4 a 10 µg/ml, minimální hladina těsně před podáním další dávky má být nižší než 2 µg/ml, aby se předešlo toxickým nežádoucím účinkům.

Hemodialýza

Po každé dialýze má být dávka individuálně upravena na základě sérových hladin tobramycinu. Obvykle se doporučuje jednorázová dávka ve výši 50 % počáteční dávky po každé dialýze.

Starší pacienti

U starších pacientů bude možná k udržení terapeutických koncentrací v plazmě zapotřebí nižších udržovacích dávek než u mladších dospělých.

Dávkování u obézních pacientů

Při výpočtu dávky je třeba odhadnout, jaká by byla normální tělesná hmotnost pacienta a navýšit ji o 40 % nadváhy. Tento součet se pak použije jako základ pro výpočet dávky v mg/kg.

Doba podávání

Intravenózní infuze

Obvyklá délka léčby je 7–10 dní. U přetrvávajících nebo komplikovaných infekcí může být zapotřebí dlouhodobá léčba. Doporučuje se sledovat renální, sluchové a vestibulární funkce pacientů – při podávání déle než 10 dnů stoupá riziko nefro- a neurotoxicity.

Způsob podání

Intravenózní infuze

Infuze nemá být podávána společně s jinými léčivy. Aby se zabránilo vysokým maximálním koncentracím, doporučuje se ji podávat 30-60 minut.

Dávka a velikost lahvičky závisí na tělesné hmotnosti pacienta. Podávaný objem nesmí překročit stanovenou dávku. Musí být naprosto jisté, že pacientovi bude podáno správné množství. Aby se zabránilo předávkování, má být vypočtená dávka před podáním odebrána z injekční lahvičky. Alternativně lze nepotřebný objem před podáním vypočtené dávky z lahvičky odstranit.

4.3. Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo jiné aminoglykosidy nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1
- Myasthenia gravis

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné informace

Vzhledem k nefrotoxickému a ototoxickému potenciálu aminoglykosidů mají pacienti během léčby zůstat pod přísným klinickým dohledem. U pacientů se stávajícím poškozením vestibulokochleárního nervu (tj. percepční nedoslýchavostí) má být tobramycin podáván pouze při život ohrožujících infekcích. Pokud je to možné, mají být prováděna pravidelná audiometrická vyšetření, a to zejména u vysoce rizikových pacientů. Porucha vestibulokochleárního nervu se může vyvinout u pacientů se stávající renální insuficiencí a při delším podávání nebo vyšších dávkách, než je doporučeno. Proto je třeba monitorovat funkci ledvin a vestibulokochleárního nervu u pacientů se stávající (nebo suspektní) renální insuficiencí, případně pokud se během léčby známky takové insuficience objeví.

Mezi další projevy neurotoxicity může patřit necitlivost, brnění kůže, svalové záškuby a křeče.

Porucha funkce ledvin

Sérové koncentrace tobramycinu mají být monitorovány, kdykoli je to možné, a to zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin. Minimální sérové koncentrace vyšší než 2 µg/ml mohou signalizovat kumulaci ve tkáních a je třeba se jim vyhnout buď snížením dávky, nebo prodloužením intervalu mezi nimi. Maximální sérové koncentrace vyšší než 12 µg/ml při dlouhodobém a opakovaném podávání mohou vyvolat známky toxicity a je třeba jim předejít (viz bod 4.2).

Vyšších maximálních hodnot lze dosáhnout podáváním jednou denně (viz body 4.2 a 5.2). Minimální hladiny nemají při podávání jednou denně překročit 1 µg/ml.

Sérové koncentrace tobramycinu mají být monitorovány pouze venepunkcí, nikoli odběrem krve z prstu. Kontaminace kůže prstů tobramycinem může vést k falešnému měření zvýšených sérových koncentrací léčivé látky. Této kontaminaci nelze zcela zabránit ani mytím rukou před odběrem.

Je třeba vyšetřit moč k vyloučení zvýšené exkrece bílkovin, buněk a močových válců. Mají být pravidelně měřeny sérové hladiny kreatininu a clearance kreatininu. Je třeba monitorovat sérové hladiny vápníku, hořčíku, sodíku a draslíku. V ojedinělých případech byl hlášen pseudo-Bartterův syndrom.

Ototoxicita

Riziko toxických účinků se zvyšuje u pacientů s poruchou funkce ledvin, u starších a dehydratovaných pacientů a u pacientů léčených vysokými dávkami nebo při dlouhodobé léčbě a opakovaných terapiích. Opatrnost se doporučuje u pacientů s poruchami kochleárního a vestibulárního aparátu. Pokud je to možné, je třeba se vyhnout současnému podávání vysoce účinných diuretik, ototoxických či nefrotoxických látek (viz bod 4.5). Pokud se objeví známky nefrotoxicity nebo ototoxicity, je nutno upravit dávku nebo léčbu přerušit.

Pacienti s mutacemi mitochondriální DNA, zejména se substitucí adenosinu guanidinem na pozici 1555 v genu 12S rRNA, mohou být vystaveni vyššímu riziku ototoxicity i přes sérové hladiny aminoglykosidů v doporučeném rozmezí. V případě hluchoty indukované aminoglykosidy v rodinné anamnéze nebo známých mutací v 12S rRNA u mitochondriální DNA může být zapotřebí zvážit alternativní léčbu.

Neuromuskulární blokáda

Při pokusech na zvířatech byl hlášen vznik neuromuskulární blokády a respirační paralýzy po dávkách několikanásobně převyšujících terapeutickou dávku. Výskyt takových reakcí u lidí nelze vyloučit, a to zejména v případě současného podávání myorelaxancií, anestetik nebo masivních transfuzí nesrážlivé krve ošetřené citrátem. Neuromuskulární blokádu lze zvrátit injekcí solí vápníku. Vzhledem k neuromuskulárnímu blokujícímu účinku mají být aminoglykosidy u pacientů s neuromuskulárními poruchami (např. Parkinsonovou chorobou) používány s opatrností.

Gastrointestinální poruchy

U tobramycinu byl hlášen výskyt průjmu a pseudomembranózní kolitidy. Tyto diagnózy je třeba vzít v úvahu, pokud se u pacienta během léčby nebo do dvou měsíců po ní objeví průjem. Pokud se během léčby vyskytne průjem těžký nebo krvavý, je třeba tobramycin vysadit a zahájit odpovídající léčbu. Nelze podávat antiperistaltika.

Pacienti s popáleninami

Farmakokinetika aminoglykosidů může být u pacientů s těžkými popáleninami změněna (dojde ke snížení sérové hladiny). Proto je důležité sérovou koncentraci látky sledovat.

Pacienti léčení aminoglykosidy

Pacienti léčení aminoglykosidy musí pít dostatek tekutin.

Aminoglykosidy aplikované lokálně nebo formou výplachu mohou být ve významném množství z tělesných povrchů absorbovány a způsobit neurotoxicitu nebo nefrotoxicitu. Tento jev nutno vzít v úvahu při výpočtu celkové dávky v případě současného systémového podání.

Jsou možné zkřížené alergie a zkřížená rezistence s jinými aminoglykosidy.

Pediatrická populace

Tobramycin má být používán s opatrností u předčasně narozených a novorozenců s ohledem na nezralost ledvin. Ta vede k prodloužení poločasu léčivé látky v séru.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 590,1 mg sodíku v 166,6 ml, což odpovídá 29,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Tobramycin a myorelaxancia (včetně botulotoxinu), ether či citrát v krvi (viz bod 4.4)

Neuromuskulární blokující účinky aminoglykosidů jsou silnější při podání etheru, myorelaxancií nebo velkého množství krve ošetřené citrátem. Neuromuskulární blokádu způsobenou aminoglykosidy lze zvrátit injekcí solí vápníku.

Anestezie s kombinací tobramycin/methoxyfluran

Aminoglykosidy mohou zvýšit nefrotoxické účinky methoxyfluranu. Při současném použití může dojít k těžké nefropatii. Před chirurgickým výkonem je třeba informovat anesteziologa o aplikaci aminoglykosidů.

Tobramycin a jiné potenciálně nefrotoxické nebo ototoxické léky (viz bod 4.4)

Vzhledem ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků je třeba věnovat zvláštní pozornost pacientům, kteří jsou současně nebo následně léčeni potenciálně oto- nebo nefrotoxickými léky, jako je amfotericin B, kolistin, cyklosporin, takrolimus, cisplatina, vankomycin, polymyxin B, aminoglykosidy, cefalotin nebo kličková diuretika (kyselina etakrynová a furosemid).

V případě léčivých přípravků obsahujících cisplatinu je třeba ve 3 až 4 týdnech po jejich podání počítat s možným zesílením nefrotoxických účinků tobramycinu.

Tobramycin a jiná antibiotika

Kombinovaná terapie vhodnými antibiotiky (například beta-laktamovými) může mít synergické účinky. Tobramycin a beta-laktamová antibiotika mohou vzájemně chemicky reagovat za vzniku neaktivních amidů. Proto nemají být podávány stejnou infuzní linkou. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin může být tobramycin beta-laktamovými antibiotiky inaktivován. Tato inaktivace není pozorována, pokud mají pacienti normální funkci ledvin a obě antibiotika jsou podávána různými cestami.

Tobramycin a diuretika

Intravenózně podávaná diuretika mohou měnit sérové a tkáňové hladiny aminoglykosidů, a tak zvyšovat jejich toxicitu. Některá diuretika mohou být navíc sama ototoxická a současné používání tak může zvýšit riziko těchto nežádoucích účinků.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Tobramycin prochází placentou. Adekvátní data o podávání tobramycinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nenaznačují teratogenní účinek tobramycinu (viz bod 5.3). Aminoglykosidy však mohou způsobit poškození plodu (např. vrozenou hluchotu nebo nefrotoxicitu), pokud jsou podávány těhotným ženám ve vysokých systémových koncentracích. Vzhledem k možnému riziku pro plod nemá být tobramycin během těhotenství podáván, pokud přínos pro matku nepřeváží riziko pro plod. V případě expozice během těhotenství je vhodné zkontrolovat sluch a funkci ledvin novorozence.

Kojení

Vylučování do mateřského mléka je nízké. Vzhledem k potenciální ototoxicitě a nefrotoxicitě tobramycinu pro kojené dítě však je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit tobramycin. Tobramycin může poškodit střevní flóru dítěte. Pokud se u kojeného dítěte objeví zažívací potíže (střevní kandidóza, průjem), je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit tobramycin.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou k dispozici žádné studie o účincích na řízení a obsluhu strojů. V případě ambulantního použití doporučujeme zvýšenou opatrnost při řízení dopravních prostředků a obsluze strojů vzhledem k nežádoucím účinkům, jako jsou závratě.

4.8. Nežádoucí účinky

Tobramycin vykazuje ototoxické a nefrotoxické účinky. Občas je pozorována porucha funkce ledvin, která obvykle vymizí po jeho vysazení. Riziko toxických účinků se zvyšuje při renální insuficienci, používání jiných ototoxických nebo nefrotoxických látek, dlouhodobé či opakované léčbě nebo při překročení doporučené dávky. Zdá se, že riziko ototoxicity se zvyšuje s věkem a dehydratací.

Nežádoucí účinky, u nichž je přinejmenším možná souvislost s léčbou, jsou uvedeny dále s rozdělením podle orgánových systémů a frekvencí.

Frekvence nežádoucích účinků je klasifikována podle těchto kategorií:

velmi časté: ($\geq 1/10$)

časté: ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

méně časté: ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

vzácné: ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\,000$)

velmi vzácné: ($< 1/10\ 000$)

Není známo: (z dostupných údajů nelze určit)

<i>Infekce a infestace</i>	
Velmi vzácné:	orální kandidóza, mykotické infekce
Není známo:	superinfekce choroboplodnými zárodky rezistentními na tobramycin, infekce dýchacích cest, pseudomembranózní kolitida (viz také bod 4.4)
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	
Časté:	eozinofilie
Méně časté:	leukopenie, anémie, granulocytopenie, trombocytopenie, leukocytóza
Velmi vzácné:	lymfadenopatie

Poruchy imunitního systému	
Vzácné:	Hypersenzitivní reakce ¹
Velmi vzácné:	závažné formy hypersenzitivních reakcí ¹
Poruchy metabolismu a výživy	
Vzácné:	anorexie
Není známo:	pseudo-Bartterův syndrom (viz také bod 4.4)
Psychiatrické poruchy	
Vzácné:	zmatenost, dezorientace
Poruchy nervového systému	
Méně časté:	bolest hlavy
Vzácné:	závrať
Velmi vzácné:	parestezie, brnění kůže, svalové záškuby, epileptické záchvaty (viz také bod 4.4), somnolence
Není známo:	ospalost
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	poruchy kochleárního a vestibulárního aparátu ² (u pacientů s poruchou funkce ledvin)
Méně časté:	poruchy kochleárního a vestibulárního aparátu ² (u pacientů s normální funkcí ledvin)
Velmi vzácné:	bolest ucha
Není známo:	otitis media
Cévní poruchy	
Časté:	tromboflebitida
Gastrointestinální poruchy	
Méně časté:	nauzea, zvracení
Vzácné:	přůjem, poruchy chuti
Velmi vzácné:	bolest břicha
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi vzácné:	neuromuskulární blokáda, bolest zad
Není známo:	myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	

Časté:	porucha funkce ledvin ³ (u pacientů s poruchou funkce ledvin)
Méně časté:	porucha funkce ledvin ³ (u pacientů s normální funkcí ledvin)
Velmi vzácné:	akutní renální selhání
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Časté:	bolest a lokální reakce v místě vpichu
Vzácné:	horečka, letargie, astenie, bolest
Velmi vzácné:	malátnost
<i>Vyšetření</i>	
Časté:	zvýšení hladin aspartátaminotransferázy (AST) a alaninaminotransferázy (ALT)
Méně časté:	zvýšení hladin alkalické fosfatázy, laktátdehydrogenázy a sérového bilirubinu
Vzácné:	snížení hladin sérového vápníku, hořčíku, sodíku a draslíku (viz také bod 4.4)

¹ Mohou se objevit hypersenzitivní reakce různé intenzity, například jako exantém, kopřivka, pruritus a léková horečka, ale i anafylaktický šok, exfoliativní dermatitida, erythema multiforme, toxická epidermální nekrolýza nebo Stevensův-Johnsonův syndrom.

² Byly pozorovány nežádoucí účinky postihující vestibulární i kochleární větve vestibulokochleárního. Ty se projevují závratěmi nebo pocitem točení, tinitem a poruchou sluchu. Ztráta sluchu je obvykle ireverzibilní a zpočátku se projevuje sníženou percepcí vysokých frekvencí.

³ Porucha funkce ledvin se projevuje postupným nárůstem sérových hladin kreatininu, močoviny a reziduálního dusíku a také oligurií, cylindrurií a progresivní proteinurií. Byla pozorována zejména u pacientů s onemocněním ledvin v anamnéze, kteří byli léčeni dlouhodobě nebo neobvykle vysokými dávkami. K poruše funkce ledvin může dojít i u pacientů s jejich normální funkcí.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky

.

4.9. Předávkování

Tobramycin má úzký terapeutický index. Jeho kumulace (např. v důsledku poruchy funkce ledvin) může vést k poškození ledvin a vestibulokochleárního nervu. Kromě toho může dojít k neuromuskulární bloádě nebo respirační paralýze.

Terapeutická opatření v případech předávkování

Léčbu je nutné ukončit. Specifické antidotum neexistuje. Tobramycin lze odstranit hemodialýzou (při peritoneální dialýze je jeho eliminace pomalejší a nerovnoměrnější).

Terapie u neuromuskulární bloády

V případě neuromuskulární bloády (obvykle způsobené interakcemi, viz bod 4.5) doporučujeme intravenózní podání chloridu vápenatého a v případě potřeby zavedení umělého dýchání.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, jiné aminoglykosidy

ATC kód: J01GB01

Mechanismus účinku

Tobramycin je aminoglykosidové antibiotikum, produkované bakteriemi *Streptomyces tenebrarius*. Účinkuje narušením proteosyntézy na ribozomu bakterie, a to prostřednictvím interakce s rRNA s následnou inhibicí translace. Tím dochází k baktericidnímu účinku.

Vztah mezi farmakokinetikou a farmakodynamikou

Účinnost v zásadě závisí na podílu maximální sérové (C_{max}) a minimální inhibiční koncentrace (MIC) patogenu.

Mechanismy rezistence

Rezistence na tobramycin je způsobena následujícími mechanismy:

– Enzymatická inaktivace: Nejčastějším mechanismem rezistence je enzymatická modifikace a molekuly aminoglykosidu. Zodpovídají za ni acetyltransferázy, fosfotransferázy nebo nukleotidyltransferázy, kódované většinou v plazmidech.

– Snížená penetrace a aktivní eflux: Tyto mechanismy rezistence se vyskytují především u bakterie *Pseudomonas aeruginosa*.

– Změna cílové struktury: Další příčinou rezistence jsou modifikace v ribozomech vzniklé buď mutací, nebo tvorbou methyltransferáz. Mezi tobramycinem a jinými aminoglykosidovými antibiotiky existuje extenzivní zkřížená rezistence.

Hraniční hodnoty

Definice – S: citlivý při standardní expozici; I: citlivý při zvýšené expozici; R: rezistentní

Tobramycin se testuje pomocí obvyklých řad ředění.

Pro citlivé a rezistentní patogeny byly definovány dále uvedené minimální inhibiční koncentrace:

Aktuální hraniční hodnoty k posouzení citlivosti patogenů (platné od června 2023) jsou uvedeny v následující tabulce

Limity EUCAST (Evropské komise pro testování antimikrobiální citlivosti), v. 13.1

Patogen	S	R
<i>Enterobacterales</i> (systémové infekce)	(≤ 2 mg/l) ¹⁾	(> 2 mg/l) ¹⁾
<i>Enterobacterales</i> (infekce močových cest)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp. (systémové infekce)	(≤ 2 mg/l) ¹⁾	(> 2 mg/l) ¹⁾
<i>Pseudomonas</i> spp. (infekce močových cest)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp. (systémové infekce)	(≤ 4 mg/l) ¹⁾	(> 4 mg/l) ¹⁾
<i>Acinetobacter</i> spp. (infekce močových cest)	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i>	(≤ 2 mg/l) ¹⁾	(> 2 mg/l) ¹⁾
Koaguláza-negativní stafylokoky	(≤ 2 mg/l) ¹⁾	(> 2 mg/l) ¹⁾
Druhově nespecifické hraniční hodnoty	$\leq 0,5$ mg/l	> 0,5 mg/l

¹⁾ Informace o tom, jak interpretovat limity v závorkách najdete na adrese <https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments>

* Stanoveno zejména na základě sérové farmakokinetiky

Prevalence získané rezistence jednotlivých druhů se může lišit podle místa a času. Proto jsou (zejména k adekvátní léčbě těžkých infekcí) nutné místní informace o stavu rezistence. Pokud je účinnost tobramycinu v důsledku lokální rezistence pochybná, je třeba se o terapii poradit s odborníky. Zejména v případech těžkých infekcí nebo selhání léčby je třeba zjistit mikrobiologickou diagnózu, tj. prokázat patogen a jeho citlivost na tobramycin.

Běžně citlivé druhy (podle EUCAST)
<i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</i>
<i>Corynebacterium</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)
<i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</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>
Druhy, u nichž by získaná rezistence mohla představovat problém
<i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) ⁺
<i>Koaguláza negativní stafylokok</i> ⁺⁺
<i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</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>
Inherentně rezistentní organismy
<i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
<i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</i>
<i>Alcaligenes denitrificans</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Providencia stuartii</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Anaerobní mikroorganismy</i>
<i>Všechny anaerobní mikroorganismy</i>
<i>Jiné mikroorganismy</i>
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Rickettsia spp.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

Zkratky:

MRSA = meticilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*
MSSA = *Staphylococcus aureus* citlivý na meticilin
+V jedné nebo více oblastech EU byla pozorována vysoká míra rezistence (> 50 %).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Stejně jako všechna aminoglykosidová antibiotika, ani tobramycin není po perorálním podání absorbován zdravou střevní sliznicí. Po intramuskulárním podání tobramycinu v dávce 1 mg/kg těl. hmotnosti byly po 30-60 minutách naměřeny průměrné maximální koncentrace tobramycinu 4-6 µg/ml. Srovnatelné sérové koncentrace byly naměřeny po krátké intravenózní infuzi (15-30 minut). U závažných infekcí gramnegativními bakteriemi, kdy se celková denní dávka podává v několika dílčích dávkách, má být maximální sérové koncentrace mezi 4 a 10 µg/ml a minimální hladina nižší než 2 µg/ml. Při jediné denní dávce má být minimální hladina nižší než 1 µg/ml.

Distribuce

Po parenterálním podání tobramycin jen v malé míře prochází neporušenou hematoencefalickou bariérou, proto byly ve sklivci, komorové vodě a spojivkách nalezeny pouze jeho nízké koncentrace.

Průměrný distribuční objem tobramycinu 0,22 l/kg odpovídá přibližně objemu extracelulárního prostoru. Nejvyšší koncentrace jsou ve tkáni ledvin.

Selektivní vychytávání a opožděné uvolňování vede ke kumulaci, a to zejména v tubulárních buňkách a v lymfatické tekutině vnitřního ucha.

Nejnižší tkáňové koncentrace jsou naměřeny v CNS. Přestup tobramycinu do mozkomíšního moku je nízký i při zanícení mozkových blan. Jeho koncentrace jsou také nízké ve žluči. V případě zánětlivých procesů lze po opakovaných dávkách detekovat terapeuticky účinné koncentrace v peritoneální, pleurální a synoviální tekutině.

Tobramycin se neváže na plazmatické bílkoviny.

Tobramycin prochází placentou; koncentrace u plodu mohou dosáhnout 20 % plazmatické koncentrace matky. Do mateřského mléka přechází pouze malé množství aminoglykosidů.

Biotransformace

Tobramycin není v organismu metabolizován.

Eliminace

Tobramycin je vylučován téměř výhradně ledvinami, a to glomerulární filtrací a v nezměněné, mikrobiologicky aktivní formě. Poločas během eliminační fáze činí 2 až 3 hodiny. Uvolnění z hlubokých kompartmentů, např. z kůry ledvin, následuje po 8 až 12 hodinách. Do 24 hodin se močí vyloučí 93 % dávky tobramycinu.

U dialyzovaných pacientů se při dialýze odstraní 25 až 70 % podané dávky v závislosti na délce a typu dialýzy.

Zvláštní skupiny pacientů

V závislosti na gestačním věku mají předčasně i v termínu narozené děti výrazně větší distribuční objem, který se s věkem zmenšuje. Eliminační poločas činí v průměru 4,6 hodiny u donošených dětí a 8,7 hodiny u novorozenců s podvážou.

U pacientů s poruchou funkce ledvin jsou sérové koncentrace antibiotika obvykle vyšší. U těchto pacientů musí být dávka odpovídajícím způsobem upravena (viz bod 4.2).

Sérový poločas může být u pacientů s těžkými popáleninami nižší, což vede k nižším než očekávaným sérovým koncentracím.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

U myši, potkanů a koček byly hodnoty LD₅₀ po intravenózním podání tobramycinu 53–107 mg/kg tělesné hmotnosti, 133 mg/kg tělesné hmotnosti, resp. 50–100 mg/kg tělesné hmotnosti.

Chronická toxicita

Ve studiích subchronické a chronické toxicity u potkanů, psů, koček a morčat byly po parenterálním podání tobramycinu pozorovány nefrotoxické příznaky (zvýšení hladiny močoviny v krvi, proteinurie, kortikální – tubulární nekróza, změny na tubulárním epitelu) úměrné dávce. U potkanů byl po vysokých dávkách pozorován mírný pokles hematokritu, obsahu hemoglobinu a počtu erytrocytů.

Kochleární ototoxicita se vyskytla u morčat po dávkách tobramycinu 25 – 150 mg/kg tělesné hmotnosti. Účinek byl úměrný dávce. U jednoho ze psů, kterým bylo intramuskulárně podán tobramycin v dávce 15 mg u/kg tělesné hmotnosti, byla také pozorována ztráta sluchu. U koček se po dávkách tobramycinu 40 mg/kg tělesné hmotnosti objevila svalová a respirační paralýza, po dávce 50 mg/kg pak těžké poškození vestibulárního aparátu.

Mutagenní a tumorigenní potenciál

Adekvátní testy mutagenního účinku tobramycinu nebyly provedeny. Výsledky předchozích testů na mikroorganismech byly negativní. Žádné studie k ověření tumorigenního potenciálu tobramycinu nebyly provedeny.

Reprodukční toxicita

Při podávání vysokých dávek tobramycinu březím samicím morčat v druhé polovině březosti byly zjištěny známky ototoxicity u matek i novorozených mláďat. Studie na jiných živočišných druzích nepřinesly žádný důkaz teratogenity, embryotoxicity nebo postnatálních vývojových poruch způsobených tobramycinem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Chlorid sodný

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Voda pro injekci

6.2. Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6. Aminoglykosidy v žádném případě nelze v infuzním roztoku mísit s beta-laktamovými antibiotiky (například peniciliny, cefalosporiny) – mohlo by dojít k fyzikálně chemické inaktivaci. Pokud je tobramycin podáván společně s penicilinem nebo cefalosporinem, musí být obě látky podávány separátně a v doporučené dávce pro každou látku.

Tobramycin není kompatibilní s heparinem.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

Přípravek je určen k okamžitému podání po otevření.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Tobramycin VIOSER se dodává v aplikovatelném objemu 80 ml v průhledných lahvičkách z nízkohustotního polyethylenu (LDPE) o objemu 100 ml. polyethylenovým dvouportovým uzávěrem.

Velikost balení: 10 lahviček

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

K jednorázovému použití. Po použití zlikvidujte obal a veškerý nespotřebovaný obsah.

Nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

Má být použit pouze čirý roztok bez částic.

Roztok má být podáván za aseptických podmínek s použitím sterilních nástrojů. Infuzní soupravu je třeba roztokem předem naplnit, aby se do krevního oběhu pacienta nedostal vzduch.

Tobramycin VIOSER je ve formulaci připravené k bezprostřednímu použití. Nemá být před podáním ředěn.

Další informace najdete v bodu 4.2

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

VIOSER S.A. PARENTERAL SOLUTIONS INDUSTRY

9th km National Road Trikala-Larisa

42100 Taxiarches Trikala

Řecko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/290/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

12.11. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 11. 2024