

Tên sản phẩm: TOBRASTAD 80mg
Hoạt chất - hàm lượng: Tobramycin 80mg/2ml

Lần đầu: 19 / 9 / 2017



HUỖNH TẤN NAM
TỔNG GIÁM ĐỐC

Nhãn lọ

Tên sản phẩm: TOBRASTAD 80mg
Hoạt chất – hàm lượng: Tobramycin 80mg/2ml



Lô SX: ABMMYY

HD : Ngày / Tháng / Năm

TOBRASTAD 80mg
Tobramycin 80mg / 2ml
(Tobramycin sulfate)
Injectable solution I.M. / I.V. / I.V. Infusion
Dung dịch tiêm T.B. / T.M. / T.T.T.M.
CÔNG TY CỔ PHẦN PYMEPHARCO



HUYNH TẤN NAM
TỔNG GIÁM ĐỐC



Rx

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Thuốc bán theo đơn. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Để xa tầm tay của trẻ em.

TOBRASTAD 80mg (Tobramycin 80mg/2ml)

THÀNH PHẦN:

Mỗi lọ 2ml dung dịch tiêm chứa:

Tobramycin sulfat tương đương tobramycin 80mg

Tá dược: Natri disulfít, dinatri edetat, dung dịch H₂SO₄ 10%, nước cất pha tiêm.

DƯỢC LỰC HỌC

Tobramycin là một kháng sinh nhóm aminoglycosid thu được từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces tenebrarius*. Thuốc có tác dụng diệt khuẩn. Mặc dù cơ chế tác dụng chính xác chưa biết đầy đủ, nhưng có thể thuốc ức chế sự tổng hợp protein ở các vi khuẩn nhạy cảm bằng cách gắn không thuận nghịch với các tiểu đơn vị 30S và 50S của ribosom vi khuẩn.

Phổ tác dụng:

Tobramycin có tác dụng với nhiều vi khuẩn Gram âm hiếu khí và một số vi khuẩn Gram dương hiếu khí. Thuốc không có tác dụng với *Chlamydia*, nấm, virus và đa số các vi khuẩn kỵ khí. *In vitro*, tobramycin ức chế phần lớn các chủng nhạy cảm của *Acinetobacter calcoaceticus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus influenzae*, *H. aegyptius*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella lacunata*, *Morganella morganii*, một số loài *Neisseria*, *Proteus mirabilis*, phần lớn các chủng *P. vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* và các liên cầu khuẩn (bao gồm một số *Streptococcus pneumoniae*). Tuy nhiên, các loài khác nhau và các chủng khác nhau của cùng một loài có thể có những thay đổi lớn về tính nhạy cảm *in vivo*. *In vitro*, tobramycin thường tác dụng kém hơn gentamicin đối với một số vi khuẩn Gram âm bao gồm *E. coli* và *Serratia*. Nhưng *in vitro* tobramycin lại mạnh hơn gentamicin đối với vi khuẩn nhạy cảm *Ps. aeruginosa* và có thể có tác dụng với một số chủng của vi khuẩn kháng gentamicin. Có sự kháng chéo giữa tobramycin và gentamicin nhưng có khoảng 10% các chủng kháng gentamicin còn nhạy cảm với tobramycin.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Thuốc hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêm bắp. Đạt đỉnh trong huyết thanh sau tiêm bắp từ 30 – 90 phút, sau khi truyền tĩnh mạch 30 phút nồng độ đỉnh đạt được trong vòng 30 phút. Sau khi tiêm bắp 1 mg/kg, 1 liều duy nhất cho người có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh trong huyết thanh khoảng 4 mcg/ml đạt được trong vòng 30 - 90 phút. Nồng độ thuốc trong huyết tương bằng hoặc dưới 1 mcg/ml, 8 giờ sau khi tiêm bắp. Nồng độ điều trị trong huyết thanh thường nằm trong khoảng 4 - 6 mcg/ml. Sau khi tiêm tĩnh mạch chậm liều thường dùng, có thể đạt trong một thời gian ngắn nồng độ trong huyết tương quá 12 mcg/ml.

Thuốc có thể tích phân bố 0,2 – 0,3 lít/kg, thể tích phân bố ở trẻ em là 0,2 – 0,7 lít/kg. Thuốc phân bố vào dịch ngoại tế bào, bao gồm các dịch huyết thanh, áp xe, ổ trướng, ngoài màng tim, màng phổi, hoạt dịch, bạch huyết và màng bụng. Thuốc thâm nhập rất ít vào dịch não tủy, mắt, xương, tuyến tiền liệt. Tobramycin gắn kết dưới 30% với protein.

Nửa đời thải trừ của thuốc ở trẻ sơ sinh cân nặng bằng hoặc nhỏ hơn 1200 g là 11 giờ và nặng trên 1200 g là 2 – 9 giờ. Nửa đời của thuốc trong huyết thanh ở người bị suy giảm chức năng thận là 5 - 70 giờ và ở người có chức năng thận bình thường là 2 - 3 giờ, phụ thuộc trực tiếp vào tốc độ lọc cầu thận, có tới khoảng 90 - 95% liều được đào thải ra nước tiểu trong vòng 24 giờ dưới dạng không biến đổi.

CHỈ ĐỊNH

Được chỉ định để điều trị các nhiễm khuẩn nặng đã xác định hoặc nghi ngờ do các vi khuẩn Gram âm và một số vi khuẩn khác nhạy cảm, đặc biệt ở bộ phận tiết niệu.

Tobramycin phối hợp với một kháng sinh khác được chỉ định trong một số nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm (dựa vào nuôi cấy vi khuẩn) bao gồm:

- Nhiễm khuẩn sinh dục – tiết niệu
- Nhiễm khuẩn huyết và viêm nội tâm mạc
- Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới (viêm phổi, viêm tiểu phế quản, viêm phế quản)
- Nhiễm khuẩn da, phần mềm, kể cả bỏng
- Nhiễm khuẩn đường mật
- Nhiễm khuẩn xương, khớp
- Nhiễm khuẩn cấp tính phổi do *Pseudomonas aeruginosa* ở bệnh nhân xơ nang



[Handwritten signature]

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG

Cách dùng:

Tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch (pha loãng mỗi liều trong 50 đến 100 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để có nồng độ không vượt quá 1 mg (base) cho một ml, đối với trẻ em, cần pha loãng với thể tích nhỏ hơn theo tỷ lệ tương ứng). Với dung dịch thu được, truyền chậm trong vòng 20 - 60 phút để tránh chèn thần kinh cơ.

Thời gian điều trị không nên vượt quá 7 ngày.

Liều dùng:

Người lớn:

Liều thường dùng 3 mg/kg/ngày, chia làm 3 liều nhỏ cách nhau 8 giờ/lần hoặc cho 1 lần/ngày.

Nhiễm khuẩn nặng: 5 mg/kg/ngày, chia thành liều nhỏ cho cách nhau 6 - 8 giờ/lần hoặc cho 1 lần/ngày. Liều dùng cần giảm xuống còn 3 mg/kg/ngày ngay khi các triệu chứng lâm sàng cho phép tạm ổn định.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu: liều 2 - 3 mg/kg/ngày, tiêm bắp 1 lần.

Nhiễm khuẩn phổi do *Pseudomonas aeruginosa* ở bệnh nhân xơ nang: liều khởi đầu 10 - 15 mg/kg/ngày, chia làm 3 - 4 lần, sau đó liều được điều chỉnh dựa trên nồng độ tobramycin trong huyết thanh.

Trẻ em:

Nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh:

Dùng liều cho cách xa nhau (≥ 24 giờ/lần) tiêm tĩnh mạch trong 3 - 5 phút hoặc truyền tĩnh mạch:

- Trẻ sơ sinh < 32 tuần tuổi sau tắt kinh: 4 - 5 mg/kg, cách 36 giờ/lần.

- Trẻ sơ sinh ≥ 32 tuần tuổi sau tắt kinh: 4 - 5 mg/kg, cách 24 giờ/lần.

Dùng nhiều liều/ngày, tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch:

- Trẻ sơ sinh < 7 ngày tuổi: 2 mg/kg, cách 12 giờ/lần.

- Trẻ sơ sinh 7 - 28 ngày tuổi: 2 - 2,5 mg/kg, cách 8 giờ/lần.

Nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não và các nhiễm khuẩn thần kinh trung ương khác, nhiễm khuẩn đường mật, viêm thận bể thận cấp, viêm phổi mắc phải tại bệnh viện:

Phác đồ nhiều liều/ngày, tiêm tĩnh mạch chậm 3 - 5 phút:

- Trẻ nhỏ 1 tháng tuổi - 12 tuổi: 2 - 2,5 mg/kg, cách 8 giờ/lần.

- Trẻ em 12 - 18 tuổi: 1 mg/kg, cách 8 giờ/lần; nhiễm khuẩn nặng: tối đa 5 mg/kg/ngày, chia làm nhiều liều nhỏ, cách 6 - 8 giờ/lần (giảm xuống 3 mg/kg/ngày ngay khi có thể).

Phác đồ 1 liều/ngày, tiêm truyền tĩnh mạch:

- Trẻ 1 tháng tuổi - 18 tuổi: ban đầu 7 mg/kg, sau đó điều chỉnh tùy theo nồng độ tobramycin huyết thanh.

Nhiễm khuẩn phổi do *Pseudomonas aeruginosa* ở trẻ em bị xơ nang:

Phác đồ nhiều liều/ngày, tiêm tĩnh mạch chậm 3 - 5 phút:

- Trẻ 1 tháng tuổi - 18 tuổi: 8 - 10 mg/kg/ngày, chia làm 3 liều nhỏ.

Phác đồ 1 liều/ngày, tiêm truyền tĩnh mạch trong 30 phút:

- Trẻ 1 tháng tuổi - 18 tuổi: ban đầu 10 mg/kg (tối đa 660 mg), sau đó điều chỉnh tùy theo nồng độ tobramycin huyết thanh.

Bệnh nhân suy thận:

Nếu có suy thận, khoảng cách giữa các liều phải tăng lên; nếu suy thận nặng, bản thân liều cũng phải giảm. Phải đo nồng độ tobramycin huyết thanh khi suy thận. Tránh dùng phác đồ 1 lần/ngày (phác đồ liều cao) cho người suy thận có $Cl_{cr} < 20$ ml/phút.

Nếu dùng phác đồ thông thường (nhiều liều/ngày):

- $Cl_{cr} \geq 60$ ml/phút: cho cách 8 giờ/lần.

- $Cl_{cr} 40 - 60$ ml/phút: cho cách 12 giờ/lần.

- $Cl_{cr} 20 - 40$ ml/phút: cho cách 24 giờ/lần.

- $Cl_{cr} 10 - 20$ ml/phút: cho cách 48 giờ/lần.

- $Cl_{cr} < 10$ ml/phút: cho cách 72 giờ/lần.

Phác đồ liều cao (1 liều/ngày hoặc trên 1 ngày): cách 48 giờ/lần cho người suy thận có $Cl_{cr} 30 - 59$ ml/phút và điều chỉnh liều theo nồng độ thuốc huyết thanh.

Bệnh nhân suy gan: không cần phải điều chỉnh liều. Giám sát nồng độ thuốc trong huyết thanh.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân mẫn cảm với thành phần của thuốc hay kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Suy thận nặng.

THẬN TRỌNG

Tác dụng phụ của aminoglycosid (bao gồm tobramycin) liên quan đến liều, phải thận trọng dùng đúng liều, điều trị tiêm không được vượt quá 7 ngày.

Phải đánh giá chức năng thận trước và trong khi điều trị.

Để tối ưu hóa liều dùng và tránh nhiễm độc, phải giám sát nồng độ tobramycin trong huyết thanh.

Phải dùng thận trọng aminoglycosid ở người cao tuổi vì nhiễm độc tai và thận thường xảy ra nhất. Cần giảm liều.

4001
NG TY C
MEPH
HÒA -
LY

Handwritten signature

Nếu có thể, không dùng aminoglycosid cùng với một thuốc có tiềm năng gây độc cho tai (như cisplatin) hoặc thuốc lợi tiểu mạnh độc cho tai (furosemid). Dùng 2 thuốc càng xa nhau càng tốt.

Trong quá trình điều trị, cần định kỳ đo nồng độ đỉnh và đáy của thuốc trong huyết thanh.

Cần theo dõi thính giác, tiền đình và chức năng thận ở người bệnh đã biết hoặc nghi ngờ bị suy giảm chức năng thận. Tobramycin làm tăng khả năng độc về thính giác trong trường hợp phối hợp với cephalosporin. Người ta đã chứng minh không phải nồng độ đỉnh cao gây ra độc tính với cơ quan thính giác và với thận. Độc tính có lẽ liên quan đến diện tích dưới đường cong chứ không phải đỉnh đường cong. Vì vậy dùng 1 liều duy nhất/ngày tiêm tĩnh mạch có thể tốt hơn là dùng liều chia nhỏ.

Trẻ sơ sinh chỉ được dùng tobramycin khi mắc bệnh nặng đe dọa tính mạng. Tobramycin phải dùng thận trọng đối với phụ nữ có thai, người bệnh bị suy thận, bị rối loạn tiền đình, bị thiếu năng ở ốc tai, giảm calci huyết, nhược cơ nặng và các điều kiện khác làm giảm dẫn truyền thần kinh cơ. Cần thay đổi liều ở người bệnh suy giảm chức năng thận và ở trẻ sơ sinh đang có oxy hóa màng ngoài thân thể.

Cần theo dõi nồng độ calci, magnesi và natri máu. Đặc biệt theo dõi sát ở bệnh nhân bị suy thận.

Đối với bệnh nhân bị bông nặng, được động học bị thay đổi có thể dẫn đến giảm nồng độ thuốc trong huyết thanh. Do đó liều dùng nên được tính toán dựa trên nồng độ thuốc đo được.

Nguy cơ hoại tử võng mạc sau tiêm.

Dùng thận trọng ở bệnh nhân rối loạn cơ như chứng nhược cơ nặng hoặc hội chứng liệt rung Parkinson do thuốc có thể làm nặng thêm tình trạng yếu cơ.

Sự phong bế thần kinh cơ và liệt hô hấp có thể xảy ra sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh các aminoglycosid. Nguy cơ ngưng thở thứ phát kéo dài cần được xem xét nếu dùng thuốc ở bệnh nhân gây mê đang dùng thuốc chẹn thần kinh cơ như succinylcholin, tubocurarin hoặc decamethonium hoặc ở những bệnh nhân đang nhận truyền máu citrat ở ạt. Nếu sự phong bế thần kinh cơ xảy ra nó có thể hồi phục khi dùng muối calci.

Nếu có sự phát triển quá mức các vi sinh vật không nhạy cảm, nên tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp.

Trong thành phần thuốc có chứa tá dược natri disulfid do đó cần thận trọng khi sử dụng thuốc vì thuốc có thể gây phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và co thắt phế quản.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Thời kỳ mang thai: Thuốc có thể qua nhau thai. Tobramycin tập trung ở thận thai nhi và đã được chứng minh gây diếc bẩm sinh cả hai bên tai không hồi phục. Vì vậy, phải cân nhắc lợi hại thật cẩn thận khi phải dùng thuốc này trong những tình trạng đe dọa tính mạng hoặc trong những bệnh nặng mà các thuốc khác không dùng được hoặc không có hiệu lực.

Thời kỳ cho con bú: Tobramycin có tiết vào sữa mẹ, khuyến cáo không nên dùng thuốc khi đang cho con bú, hoặc không cho con bú khi đang dùng thuốc. Tuy nhiên chưa có thông báo về tác dụng có hại đối với trẻ đang bú mẹ.

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Thuốc có thể gây tác dụng không mong muốn như nhức đầu, chóng mặt. Do đó, không nên lái xe và vận hành máy móc khi gặp phải các tác dụng không mong muốn này.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Dùng đồng thời với các thuốc khác gây độc cơ quan thính giác và thận, có thể làm tăng độc tính của các aminoglycosid.

Dùng tobramycin đồng thời với thuốc chẹn thần kinh-cơ sẽ phong bế thần kinh cơ và gây liệt hô hấp.

Tránh dùng đồng thời với vắc xin BCG, gali nitrat.

Tăng tác dụng/độc tính:

- Tăng nồng độ tobramycin trong huyết tương và mô, tăng độc tính ở tai và/hoặc ở thận khi dùng đồng thời với acid ethacrynic, furosemid.
- Tăng nồng độ phospho trong huyết tương khi dùng đồng thời với cefotaxim.
- Gây độc ở tai và độc ở thận/rối loạn chức năng thận khi dùng đồng thời với indomethacin.
- Gây rối loạn chức năng thận hoặc tăng nguy cơ gây độc ở thận khi dùng đồng thời với cidofovir, cisplatin, cyclosporin, lysin.
- Gây độc ở tai khi dùng đồng thời với bumetanid, carboplatin, piretanid.
- Hợp lực và tăng thêm suy chức năng thận khi dùng đồng thời với tacrolimus.
- Tăng thêm độc tính ở tai, gây độc ở tai và/hoặc gây độc ở thận khi dùng đồng thời với capreomycin, vancomycin.

Tăng độc tính của các chất tương tác:

- Gây ức chế hô hấp, ngạt, liệt hô hấp khi dùng đồng thời với các chất phong bế thần kinh cơ không khử cực, natri colistimethat, succinylcholin.
- Gây yếu thần kinh cơ khi dùng đồng thời với magnesi clorid.

Giảm tác dụng của các chất tương tác:

- Giảm đáp ứng miễn dịch khi dùng đồng thời với vắc xin thương hàn sống.
- Giảm tác dụng điều trị trong bàng quang hoặc niêm mạc khi dùng đồng thời với BCG.
- Giảm hiệu lực của các aminoglycosid khi dùng đồng thời với các penicilin.

Tương tác khác: Tác dụng đối kháng với neostigmin và pyridostigmin. Tobramycin được biết có thể làm tăng tác dụng của warfarin và phenindion.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tác dụng không mong muốn (ARD) thường phụ thuộc theo liều, quan trọng nhất là độc tính ở thận và ở cơ quan thính giác. Người có chức năng thận suy yếu có nguy cơ cao và cần phải giảm liều tương ứng với chức năng thận.

Thần kinh trung ương: lú lẫn, mất định hướng, choáng váng, sốt, nhức đầu, ngủ lịm, chóng mặt.

Da: viêm da tróc, ngứa, ban da, mề đay.

Nội tiết và chuyển hóa: giảm calci, magesi, kali và/hoặc natri huyết thanh.

Tiêu hóa: tiêu chảy, buồn nôn, nôn.

Huyết học: thiếu máu, tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu hạt, tăng bạch cầu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Gan: tăng ALT, tăng AST, tăng bilirubin, tăng LDH.

Tại chỗ: đau tại chỗ tiêm.

Tai: tổn thất thính giác, nặng tai, độc tính với cơ quan thính giác, độc tính với tai (tiền đình), tiếng lùng bùng trong tai, ù tai.

Thận: trụ - niệu, tăng BUN, tăng creatinin huyết thanh, giảm niệu, protein - niệu.

Hướng dẫn xử trí ADR: Ngừng dùng thuốc.

Thông báo cho thấy thuốc tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

TƯƠNG KÝ

Trộn đồng thời các kháng sinh beta-lactam (penicilin và cephalosporin) với tobramycin có thể gây mất hoạt tính lẫn nhau. Nếu dùng đồng thời các thuốc này, phải tiêm ở các vị trí khác nhau và cách nhau. Không trộn những thuốc này trong cùng một bình hoặc túi để tiêm tĩnh mạch.

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

Mức độ nghiêm trọng của các biểu hiện quá liều tobramycin phụ thuộc vào liều, tình trạng chức năng thận của bệnh nhân, lượng dịch trong cơ thể, tuổi tác và liệu có dùng chung với các thuốc có độc tính tương tự hay không. Độc tính có thể xảy ra ở bệnh nhân được điều trị trên 10 ngày, được chỉ định liều trên 5mg/kg/ngày, ở trẻ em với liều trên 7,5mg/kg/ngày hoặc ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận mà liều dùng chưa được điều chỉnh phù hợp.

Tính độc thận sau khi tiêm aminoglycosid có liên quan chặt chẽ đến diện tích dưới đường cong của nồng độ thuốc trong huyết thanh. Bệnh nhân cao tuổi bị suy thận, người đang dùng các thuốc khác gây độc thận hoặc gây độc đối với dây thần kinh sọ thứ 8, người bị giảm thể tích, có nhiều nguy cơ bị hoại tử ống thận cấp tính hoặc độc tính thính giác và tiền đình. Những độc tính này xảy ra ở bệnh nhân điều trị kéo dài hơn 10 ngày, ở bệnh nhân có chức năng thận bất thường, ở bệnh nhân bị mất nước hoặc ở bệnh nhân đang dùng các thuốc gây độc đối với dây thần kinh sọ thứ 8.

Các bệnh nhân này thường có biểu hiện chóng mặt, ù tai, hoa mắt, xanh xao. Sự phong bế thần kinh cơ và liệt hô hấp có thể xảy ra sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh các aminoglycosid. Những phản ứng này và tình trạng tê liệt hô hấp kéo dài có thể xảy ra thường hơn ở những bệnh nhân bị chứng nhược cơ nặng hoặc hội chứng liệt rung Parkinson hoặc những người đang dùng thuốc decamethonium, tubocurarin or succinylcholin.

Vì không có thuốc giải độc đặc hiệu, việc điều trị chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Cách điều trị: Truyền dịch tĩnh mạch để duy trì hiệu suất tiết niệu thích hợp (3 – 6 ml/kg/giờ). Điều trị các phản ứng dị ứng nhẹ bằng thuốc kháng histamin; trường hợp nặng phải cho thông khí (đặt ống nội khí quản và thông khí cơ học), dùng epinephrin, truyền dịch tĩnh mạch, theo dõi điện tâm đồ. Lọc máu hoặc thẩm tách phúc mạc để loại aminoglycosid ra khỏi máu của người bệnh suy thận. Dùng các thuốc kháng cholinesterase, muối calci hoặc hô hấp nhân tạo cơ học để điều trị chẹn thần kinh cơ gây yếu cơ kéo dài và suy hoặc liệt hô hấp (ngừng thở) có thể xảy ra khi dùng đồng thời hai aminoglycosid.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

BẢO QUẢN: Nơi khô, mát (dưới 30°C). Tránh ánh sáng.

TIÊU CHUẨN: TCCS.

TRÌNH BÀY: Hộp 10 lọ 2ml dung dịch tiêm.

CÔNG TY CỔ PHẦN PYMEPHARCO

166 - 170 Nguyễn Huệ, Tuy Hòa, Phú Yên, Việt Nam



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Lê Minh Hùng



HUYNH TẤN NAM
TỔNG GIÁM ĐỐC