МИНЗДРАВ РОССИИ
№ П014197/01- 210814
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Бруламицин
наименование лекарственного препарата

раствор для внутривенного и внутримышечного введения 40 мг/мл
лекарственная форма, дозировка

Фармацевтический завод Тева Прайвэт Ко. Лтд., Венгрия
наименование фирмы-производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 210814 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства **Фармакодинамика.** Антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов. Действует бактериостатически (блокирует 30S субъединицу рибосом и нарушает синтез белка). Высокоактивен в отношении грамотрицательных микроорганизмов (*Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp., Escherichia coli, Klebsiella spp., Serratia spp., Providencia spp., Enterobacter spp., Proteus spp., Salmonella spp., Shigella spp.*), а также некоторых грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus spp.* (в том числе устойчивых к пенициллинам, цефалоспоринам), некоторых штаммов *Streptococcus spp.*	**Фармакологические свойства** ***Фармакодинамика*** Антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов. Действует бактериостатически (блокирует 30S субъединицу рибосом и нарушает синтез белка). Высокоактивен в отношении грамотрицательных микроорганизмов (*Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp., Escherichia coli, Klebsiella spp., Serratia spp., Providencia spp., Enterobacter spp., Proteus spp., Salmonella spp., Shigella spp.*), а также некоторых грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus spp.* (в том числе устойчивых к пенициллинам, цефалоспоринам), некоторых штаммов *Streptococcus spp.*

Старая редакция	Новая редакция
Аминогликозиды в сочетании с пенициллинами или некоторыми цефалоспоринами эффективны для лечения инфекций, вызываемых *Pseudomonas aeruginosa* или *Enterococcus faecalis*.	Аминогликозиды в сочетании с пенициллинами или некоторыми цефалоспоринами эффективны для лечения инфекций, вызываемых *Pseudomonas aeruginosa* или *Enterococcus faecalis*.
Фармакокинетика.	***Фармакокинетика***
После внутримышечного введения препарат быстро распределяется по органам и тканям. Проникает через плаценту. Максимальная концентрация в сыворотке крови обнаруживается через 40–90 минут после введения; при внутримышечном введении препарата в дозе 1 мг/кг массы тела больного максимальная концентрация в плазме 3–7 мг/л. Терапевтическая концентрация сохраняется на протяжении 8 ч. Период полувыведения ($T_{1/2}$) при нормальной функции почек - 2 часа. 80–84% введенной дозы выводится через почки в неизменном виде, 10-20% - через кишечник.	После внутримышечного введения препарат быстро распределяется по органам и тканям. Проникает через плаценту. Максимальная концентрация в сыворотке крови обнаруживается через 40-90 минут после введения; при внутримышечном введении препарата в дозе 1 мг/кг максимальная концентрация в плазме крови 3-7 мг/л. Терапевтическая концентрация сохраняется на протяжении 8 ч. Период полувыведения ($T_{1/2}$) при нормальной функции почек - 2 ч. 80-84% введенной дозы выводится почками в неизменном виде, 10-20% - через кишечник.
T1/2 у новорожденных – 5-8 ч, у детей более старшего возраста – 2.5-4 ч. Конечный T1/2 - более 100 ч (высвобождение из внутриклеточных депо). У больных с почечной недостаточностью T1/2 варьирует в зависимости от степени недостаточности – до 100 ч, у больных с муковисцидозом – 1-2 ч, у больных с ожогами и гипертермией может быть короче по сравнению со средними показателями вследствие повышенного клиренса. При гемодиализе удаляется 25-70%	После внутривенного введения той же дозы аналогичные концентрации тобрамицина в плазме крови достигаются через 30-60 минут. У новорожденных средние максимальные концентрации тобрамицина в плазме крови примерно 5 мкг/мл достигаются через 30-60 мин после разовой внутримышечной инъекции 2 мг/кг; средние концентрации в плазме крови составляют 1-2 мкг/мл через 12 ч. $T_{1/2}$ у новорожденных - 5-8 ч, у детей более старшего возраста – 2.5-4 ч. Конечный $T_{1/2}$ -

Старая редакция	Новая редакция
введенной дозы.	более 100 ч (высвобождение из внутриклеточных депо). У пациентов с почечной недостаточностью $T_{1/2}$ варьирует в зависимости от степени недостаточности - до 100 ч, у пациентов с муковисцидозом - 1-2 ч, у пациентов с ожогами и гипертермией может быть короче по сравнению со средними показателями вследствие повышенного клиренса. При гемодиализе удаляется 25-70% введенной дозы.
Способ применения и дозы Препарат применяется внутримышечно (в/м) и внутривенно (в/в) капельно. Для в/м введения соответствующую дозу препарата извлекают непосредственно из ампул. Для в/в введения раствор разводят в 100-200 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы, вводят в течение 20-60 мин. Разовая доза для взрослых и детей старше 1 года - 1 мг/кг, суточная - 3 мг/кг/сут; максимальная суточная доза - 5 мг/кг/сут. Дети от 1 недели до 1 года: 6-7,5 мг/кг/сут, разделенные на 3-4 одинаковые дозы (по 2-2,5 мг/кг каждые 8 ч или 1,5-1,89 мг/кг каждые 6 ч). Недоношенные или новорожденные до 1 недели жизни: до 4 мг/кг/сут, поделенные на 2 равные дозы каждые 12 ч. Обычная продолжительность лечения - 7-10 дней. При тяже-	**Способ применения и дозы** Для внутримышечных (в/м) инъекций и внутривенных (в/в) инфузий. Для в/м введения необходимую дозу препарата набирают непосредственно из ампул. В/в препарат Бруламицин вводиться в виде инфузии. При введении в виде инфузии для взрослых раствор разводят в 100-200 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы, вводят в течение 20-60 мин. Доза препарата Бруламицин одинакова как для в/м применения, так и для в/в применения. Для расчёта дозы необходимо использовать показатель массы тела пациента. <u>Применение у пациентов с нормальной функцией почек</u> *Взрослые и дети старше 1 года* При тяжелых инфекциях рекомендуемая суточная доза 3 мг/кг/сут, вводится тремя рав-

Старая редакция	Новая редакция
лых и осложненных инфекциях возможен более длительный курс терапии (под контролем функции почек, состояния слуха и вестибулярного аппарата, т.к. проявление нейротоксичности наиболее вероятно при продолжительности курса лечения более 10 дней). При хронической почечной недостаточности и у пациентов в пожилом возрасте следует уменьшить дозу и увеличить интервалы между введениями. Расчет дозы производится следующим образом: интервал между введениями в часах равен концентрации креатинина в сыворотке крови умноженной на 8; дозы остаются такими же, как при нормальной функции почек; первоначальная разовая доза препарата аналогична дозе, вводимой пациентам с нормальной функцией почек, и составляет 1 мг/кг.	ными разовыми дозами каждые 8 ч (см. таблицу №1). При инфекциях, представляющих угрозу жизни, необходимо ввести суточную дозу до 5 мг/кг/сут тремя или четырьмя равными разовыми дозами. Дозу следует сократить до 3 мг/кг/сут как только это станет возможно по клиническим показаниям. В том случае, если нет возможности контролировать концентрацию тобрамицина в сыворотке крови во время его применения с целью предупреждения развитие токсического действия, максимальная суточная доза не должна превышать 5 мг/кг/сут. Может возникнуть необходимость применения дозы 8-10 мг/кг/сут, вводимой равными разовыми дозами, для достижения терапевтических концентраций в сыворотке крови у пациентов с муковисцидозом. В этом случае концентрации тобрамицина в сыворотке крови должны постоянно контролироваться, потому что концентрации сывороточного тобрамицина могут варьировать у разных пациентов. У взрослых с нормальной функцией почек при лечении инфекции мочевыводящих путей легкой и средней степени тяжести применяют суточную дозу 2-3 мг/кг/сут в виде однократной в/м инъекции (см. табл. 1). ***Таблица 1.*** *Расчет дозы препарата Брулами*цин для взрослых пациентов с нормальной

Старая редакция	Новая редакция

функцией почек (интервал между введением 8 ч).

Масса тела	При тяжелых инфекциях разовая доза 1 мг/кг каждые 8 ч (суточная доза 3 мг/кг/сут)		При инфекциях, угрожающих жизни (с обязательным снижением дозы, как только представится возможность) разовая доза 1,66 мг/кг каждые 8 ч (суточная доза 5 мг/кг/сут - без контроля концентрации торбамицина в сыворотке крови)	
кг	мг/ доза	мл/ доза*	мг/ доза	мл/ доза*
120	120	3,0	200	5,0
115	115	2,9	191	4,75
110	110	2,75	183	4,5
105	105	2,6	175	4,4
100	100	2,5	166	4,2
95	95	2,4	158	4,0
90	90	2,25	150	3,75
85	85	2,1	141	3,5
80	80	2,0	133	3,0
75	75	1,9	125	3,1
70	70	1,75	116	2,9
65	65	1,6	108	2,7
60	60	1,5	100	2,5

Старая редакция	Новая редакция
	55 | 55 | 1,4 | 91 | 2,25 50 | 50 | 1,25 | 83 | 2,1 45 | 45 | 1,1 | 75 | 1,9 40 | 40 | 1,0 | 66 | 1,6 *Для лекарственной формы раствор для в/в и в/м введения 40 мг/мл *Пожилые пациенты* У пожилых пациентов следует вводить дозы, рекомендуемые для применения у пациентов с нарушением функции почек. *Дети в возрасте от 1 недели до 1 года* Рекомендуемая доза 6-7,5 мг/кг/сут, вводимая в виде трех или четырех равных разовых дозах (по 2-2,5 мг/кг каждые 8 ч или 1,5-1,89 мг/кг каждые 6 ч). *Недоношенные или новорожденные дети в возрасте менее 1 недели* Детям массой тела от 1,5 до 2,5 кг можно вводить до 4 мг/кг/сут двумя равными разовыми дозами каждые 12 ч. Обычная продолжительность лечения - 7-10 дней. При тяжелых и осложненных инфекциях возможен более длительный курс терапии (под контролем функции почек, состояния слуха и вестибулярного аппарата, т.к. проявление нейротоксичности наиболее вероятно при продолжительности курса лечения более 10 дней). Для обеспечения правильного дозирования препарата рекомендуется контролировать концентрацию тобрамицина в сыворотке крови. Концентрацию

Старая редакция	Новая редакция
	тобрамицина в сыворотке крови следует проверять у пациентов с хроническими инфекциями, возникающими при муковисцидозе, при продолжительном лечении, при нарушении функции почек. Применение у пациентов с нарушением функции почек После применения нагрузочной разовой дозы 1 мг/кг, введение последующих доз должно быть скорректировано. Должны вводиться либо уменьшенные разовые дозы через каждые 8 ч, либо нормальные разовые дозы через увеличенные интервалы времени (см. табл. 2). Оба эти режима дозирования рекомендованы для применения в случае, когда нет возможности контролировать концентрацию тобрамицина непосредственно во время лечения. Расчет рекомендуемых доз проведен с использованием показателей концентрации креатинина или клиренса креатинина (КК) в сыворотке крови, поскольку эти показатели коррелируют с периодом полувыведения тобрамицина. Не следует применять эти режимы дозирования при проведении диализа. *Режим I - введение уменьшенных разовых доз через каждые 8 ч* Необходимое уменьшение разовой дозы для каждого пациента, у которого известны КК или концентрация креатинина, можно найти

Старая редакция	Новая редакция
	в прилагаемой табл. 2. Выбор дозы в пределах указанного диапазона должен основываться на оценке степени тяжести инфекции, чувствительности возбудителя к тобрамицину и индивидуальных особенностей пациента, особенно состояния функции почек. Еще одним показателем, на котором можно приблизительно основывать расчет уменьшенных разовых доз каждые 8 ч - это частное от деления нормальной рекомендуемой дозы на концентрацию креатинина в сыворотке крови пациента (мг/100 мл), например, у пациентов с известной равновесной концентрацией креатинина в сыворотке крови. *Режим II - введение нормальной разовой дозы через увеличенные интервалы между введениями* В табл. 2 смотрите рекомендуемые интервалы времени при введении нормальной разовой дозы. Как правило, интервал между введениями в часах можно определить умножив концентрацию креатинина в сыворотке крови (мг/100 мл) на 6. Графики дозирования разовых доз, полученные при применении любого режима дозирования в комплексе с тщательными клиническими и лабораторными наблюдениями, следует использовать для анализа состояния пациента и при необходимости должны быть изменены. ***Таблица 2.*** *Два поддерживающих режима*

Старая редакция	Новая редакция

дозирования, основанных на функции почек и массе тела после введения нагрузочной разовой дозы 1 мг/кг[*]

			Режим I		Режим II
Функция почек[**]			Уменьшенные разовые дозы через каждые 8 ч		Нормальные разовые дозы через увеличенные интервалы
Сывороточный креатинин		Клиренс креатинина	Масса тела		Масса тела/Доза 50-60 кг/ 60 мг
мг/ 100 мл	ммоль/ л	мл/ мин	50-60 кг	60-80 кг	60-80 кг/ 80 мг
< 1,3	< 114,9	> 70	60 мг	80 мг	каждые 8 ч
1,4 – 1,9	123,8 - 167	69 - 40	30 – 60 мг	50 – 80 мг	каждые 12 ч
2,0 – 3,3	176,8-291,7	39- 20	20-25 мг	30-45 мг	каждые

Старая редакция	Новая редакция

					18 ч
3,4 – 5,3	300,6-468,5	19-10	10-18 мг	15-24 мг	каждые 24 ч
5,3 – 7,5	477,4-663	9-5	5-9 мг	7-12 мг	каждые 36 ч
> 7,6	> 671,8	< 4	2,5-4,5 мг	3,5-6 мг	каждые 48 ч***

* Для инфекций, угрожающих жизни, можно применять дозы на 50% выше обычно рекомендуемых. Дозировку необходимо снижать как можно скорее после того, как отмечается улучшение состояния.

** Если этот показатель используется для оценки степени поражения почек, концентрация сывороточного креатинина должна отражать равновесное состояние почечной азотемии.

*** Когда не проводится диализ.

Рекомендуется при каждой возможности устанавливать как максимальную, так и минимальную концентрацию тобрамицина в сыворотке крови, чтобы гарантировать введение необходимой дозы.

Представитель фирмы

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ «ТЕВА» «Teva» LLC МОСКВА

И.С. Уланова