МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001590 – 070513
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ТОБИ® ПОДХАЛЕР®

капсулы с порошком для ингаляций, 28 мг

Новартис Фармасьютикалз ЮК Лтд, Великобритания

Изменение №1
Дата внесения Изменения « » 070513 20___ г.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ***ФАРМАКОДИНАМИКА*** Тобрамицин представляет собой антибиотик группы аминогликозидов, синтезируемый грибами рода *Streptomyces tenebrarius*. Тобрамицин угнетает синтез белка, что приводит к изменению проницаемости клеточной мембраны, разрушению клеточной стенки и последующей гибели бактериальной клетки. В концентрациях, равных или слегка превышающих минимальные ингибирующие концентрации (МИК), тобрамицин оказывает бактерицидное действие в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. Применение препарата в течение 3-х циклов терапии не оказывает влияния на чувствительность большинства	**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** ***ФАРМАКОДИНАМИКА*** Тобрамицин представляет собой антибиотик группы аминогликозидов, синтезируемый грибами рода *Streptomyces tenebrarius*. Тобрамицин угнетает синтез белка, что приводит к изменению проницаемости клеточной мембраны, разрушению клеточной стенки и последующей гибели бактериальной клетки. В концентрациях, равных или слегка превышающих минимальные ингибирующие концентрации (МИК), тобрамицин оказывает бактерицидное действие в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. Применение препарата в течение 3-х циклов терапии не оказывает влияния на чувствительность большинства

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
исследованных штаммов *P. aeruginosa* к тобрамицину.	исследованных штаммов *P. aeruginosa* к тобрамицину.
В клинических исследованиях тобрамицина для ингаляционного применения было показано, что снижение чувствительности к тобрамицину *in vitro* не обязательно отражалось на клинической эффективности препарата. Максимально высокая концентрация тобрамицина в мокроте обеспечивается введением с помощью ингалятора, что приводит к существенному снижению концентрации *P.aeruginosa* в мокроте и значительному улучшению функции легких.	В клинических исследованиях тобрамицина для ингаляционного применения было показано, что снижение чувствительности к тобрамицину *in vitro* не обязательно отражалось на клинической эффективности препарата. Максимально высокая концентрация тобрамицина в мокроте обеспечивается введением с помощью ингалятора, что приводит к существенному снижению концентрации *P.aeruginosa* в мокроте и значительному улучшению функции легких. **В клинических исследованиях, у некоторых пациентов, получающих терапию препаратом ТОБИ® Подхалер®, было отмечено увеличение минимальных ингибирующих концентраций аминогликозидов в отношении *Pseudomonas aeruginosa*.**
ФАРМАКОКИНЕТИКА	***ФАРМАКОКИНЕТИКА***
ВСАСЫВАНИЕ	*ВСАСЫВАНИЕ*
Сывороточные концентрации: После ингаляции разовой дозы тобрамицина в 112 мг (4 капсулы по 28 мг) у пациентов с муковисцидозом максимальная сывороточная концентрация (C_{max}) тобрамицина составила 1.02 ± 0.53 мкг/мл, а среднее время достижения	*Сывороточные концентрации:* После ингаляции разовой дозы тобрамицина в 112 мг (4 капсулы по 28 мг) у пациентов с муковисцидозом максимальная сывороточная концентрация (C_{max}) тобрамицина составила 1.02 ± 0.53 мкг/мл, а среднее время достижения

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
максимальной концентрации (T_{max}) – 1 час. К окончанию 4-недельного цикла применения препарата (112 мг дважды в день) максимальная сывороточная концентрация тобрамицина через 1 час после ингаляции составляла 1.99 ± 0.59 мкг/мл.	максимальной концентрации (T_{max}) – 1 час. К окончанию 4-недельного цикла применения препарата (112 мг дважды в день) максимальная сывороточная концентрация тобрамицина через 1 час после ингаляции составляла 1.99 ± 0.59 мкг/мл.
Концентрации в мокроте: После ингаляции разовой дозы в 112 мг (4 капсулы по 28 мг) препарата у пациентов с муковисцидозом C_{max} тобрамицина в мокроте составила 1047 ± 1080 мкг/г.	*Концентрации в мокроте:* После ингаляции разовой дозы в 112 мг (4 капсулы по 28 мг) препарата у пациентов с муковисцидозом C_{max} тобрамицина в мокроте составила 1047 ± 1080 мкг/г.
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ	*РАСПРЕДЕЛЕНИЕ*
Кажущийся объем распределения тобрамицина в центральном кровотоке у больных муковисцидозом составляет 85.1 л. При изменении индекса массы тела (ИМТ) или показателей функции легких ($ОФВ_1$) существенно не меняются C_{max} и минимальная концентрация (C_{min}).	Кажущийся объем распределения тобрамицина в центральном кровотоке у больных муковисцидозом составляет 85.1 л. **Несмотря на то, что объем распределения меняется в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) и показателей функции легких ($ОФВ_1$), исследования показали, что при изменении ИМТ или $ОФВ_1$ C_{max} и минимальная концентрация (C_{min}) существенно не меняются.**
МЕТАБОЛИЗМ	*МЕТАБОЛИЗМ*
Тобрамицин не метаболизируется, и в основном выводится в неизмененном виде почками.	Тобрамицин не метаболизируется, и в основном выводится в неизмененном виде почками.
ВЫВЕДЕНИЕ	*ВЫВЕДЕНИЕ*
Тобрамицин выводится из системного	Тобрамицин выводится из системного

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
кровотока преимущественно путем клубочковой фильтрации в неизмененном виде. У пациентов с муковисцидозом кажущийся окончательный период полувыведения тобрамицина из сыворотки крови после ингаляционного введения разовой дозы равной 112 мг составляет около 3 часов. Кажущийся сывороточный клиренс тобрамицина составляет 14,5 л/ч.	кровотока преимущественно путем клубочковой фильтрации в неизмененном виде. У пациентов с муковисцидозом кажущийся окончательный период полувыведения тобрамицина из сыворотки крови после ингаляционного введения разовой дозы равной 112 мг составляет около 3 часов. Кажущийся сывороточный клиренс тобрамицина составляет 14,5 л/ч.
ФАРМАКОКИНЕТИКА В ОСОБЫХ СЛУЧАЯХ	*ФАРМАКОКИНЕТИКА В ОСОБЫХ СЛУЧАЯХ*
НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ	*НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ*
Фармакокинетические особенности применения препарата у больных с нарушениями функции печени не изучались. Поскольку тобрамицин не метаболизируется печенью, то не предполагается ухудшение ее функции при использовании препарата.	Фармакокинетические особенности применения препарата у больных с нарушениями функции печени не изучались. Поскольку тобрамицин не метаболизируется печенью, то не предполагается ухудшение ее функции при использовании препарата.
НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК	*НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК*
У пациентов с концентрацией креатинина сыворотки крови ≥2 мг/дл и концентрацией азота мочевины в крови ≥40 мг/дл фармакодинамика препарата не изучалась.	У пациентов с концентрацией креатинина сыворотки крови ≥2 мг/дл и концентрацией азота мочевины в крови ≥40 мг/дл фармакодинамика препарата не изучалась.
ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА, ПОЛА И РАСОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ	*ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА, ПОЛА И РАСОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ*
Фармакокинетика тобрамицина не зависит от возраста пациентов (данные по пациентам от 6 до 66 лет), пола и	Фармакокинетика тобрамицина не зависит от возраста пациентов (данные по пациентам от 6 до 66 лет), пола и

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
расовой принадлежности. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** *ЕСЛИ У ВАС ОДНО ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕРЕД ПРИЕМОМ ПРЕПАРАТА ОБЯЗАТЕЛЬНО ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.* Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Тоби® Подхалер® пациентам со следующими заболеваниями (текущими или в анамнезе): нарушения со стороны слухового или вестибулярного аппаратов, нарушения функции почек, нейромышечные расстройства, такие как паркинсонизм или другие заболевания, сопровождающиеся мышечной слабостью, включая тяжелую псевдопаралитическую миастению (*myastenia gravis)*. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам пожилого возраста. Отсутствуют данные о применении препарата у пациентов с кровохарканьем (>60 мл в сутки). Поскольку при ингаляции препарата возможна активация кашлевого рефлекса, решение о применении препарата Тоби® Подхалер® у пациентов с кровохарканьем возможно, только если польза от терапии превышает возможные риски, включая риск развития	расовой принадлежности. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** *ЕСЛИ У ВАС ОДНО ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕРЕД ПРИЕМОМ ПРЕПАРАТА ОБЯЗАТЕЛЬНО ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.* Следует соблюдать осторожность при **применении** препарата Тоби® Подхалер® пациентам со следующими заболеваниями (текущими или в анамнезе): нарушения со стороны слухового или вестибулярного аппаратов, нарушения функции почек, нейромышечные расстройства, такие как паркинсонизм или другие заболевания, сопровождающиеся мышечной слабостью, включая тяжелую псевдопаралитическую миастению (*myastenia gravis)*. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам пожилого возраста. Отсутствуют данные о применении препарата у пациентов с кровохарканьем (>60 мл в сутки). Поскольку при ингаляции препарата возможна активация кашлевого рефлекса, решение о применении препарата Тоби® Подхалер® у пациентов с кровохарканьем возможно, только если польза от терапии превышает возможные риски, включая риск развития

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
кровотечения. **Способ применения и дозы** **! Препарат Тоби® Подхалер® предназначен только для ингаляционного применения с помощью прилагаемого ингалятора (см. «Указания по применению»).** **! Препарат Тоби® Подхалер® нельзя вводить любым другим способом кроме ингаляционного.** **! Капсулы препарата нельзя проглатывать.** **! Для ингаляций препарата нельзя использовать какие-либо другие устройства кроме прилагаемого ингалятора.** Терапию препаратом следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт лечения муковисцидоза. Препарат Тоби® Подхалер® назначают взрослым и детям по 112 мг (содержимое 4 капсул) 2 раза в сутки (утром и вечером) в течение 28 дней независимо от массы тела пациента. Интервал между ингаляциями препарата должен составлять около 12 часов, но не менее 6 часов. После проведения 28-дневного курса терапии перерыв в применении препарата должен составлять 28 дней. Следует строго соблюдать вышеуказанный режим лечения, чередуя	кровотечения. **Способ применения и дозы** **! Препарат Тоби® Подхалер® предназначен только для ингаляционного применения с помощью прилагаемого ингалятора (см. «Указания по применению»).** **! Препарат Тоби® Подхалер® нельзя вводить любым другим способом кроме ингаляционного.** **! Капсулы препарата нельзя проглатывать.** **! Для ингаляций препарата нельзя использовать какие-либо другие устройства кроме прилагаемого ингалятора.** Терапию препаратом следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт лечения муковисцидоза. Препарат Тоби® Подхалер® назначают взрослым и детям **старше 6 лет** по 112 мг (содержимое 4 капсул) 2 раза в сутки (утром и вечером) в течение 28 дней независимо от массы тела пациента. Интервал между ингаляциями препарата должен составлять около 12 часов, но не менее 6 часов. После проведения 28-дневного курса терапии перерыв в применении препарата должен составлять 28 дней. Следует строго соблюдать вышеуказанный режим

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
28-дневные курсы терапии с 28-дневными перерывами. Если пациент пропустил утреннюю или вечернюю ингаляцию и до следующего применения препарата осталось более 6 часов, ему следует провести следующую ингаляцию препарата как можно быстрее. В случае если до следующего применения осталось менее 6 часов, больной должен провести следующую утреннюю или вечернюю ингаляцию в обычное время. При применении препарата продолжают соблюдать стандартный режим физиотерапевтических процедур. При необходимости лечение бронходилятаторами может быть продолжено. Комплексную терапию рекомендуется проводить в следующем порядке: прием бронходилятаторов, физиотерапевтические процедуры, ингаляции других лекарственных средств и в заключении - ингаляция препарата Тоби® Подхалер®. Лечение препаратом, чередуя курсы терапии с перерывами, проводят до тех пор, пока сохраняется клинический эффект. При ухудшении течения заболевания на фоне лечения препаратом Тоби® Подхалер® следует рассмотреть вопрос о назначении дополнительной	лечения, чередуя 28-дневные курсы терапии с 28-дневными перерывами. При применении препарата продолжают соблюдать стандартный режим физиотерапевтических процедур. При необходимости лечение бронходилятаторами может быть продолжено. Комплексную терапию рекомендуется проводить в следующем порядке: прием бронходилятаторов, физиотерапевтические процедуры, ингаляции других лекарственных средств и в заключении - ингаляция препарата Тоби® Подхалер®. Лечение препаратом, чередуя курсы терапии с перерывами, проводят до тех пор, пока сохраняется клинический эффект. При ухудшении течения заболевания на фоне лечения препаратом Тоби® Подхалер® следует рассмотреть вопрос о назначении дополнительной

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
антимикробной терапии, активной в отношении *P. aeruginosa.*	антимикробной терапии, активной в отношении *P. aeruginosa.*
Пациенты в возрасте ≥65 лет	*Пациенты в возрасте ≥65 лет*
Опыт применения препарата у пациентов в возрасте ≥65 лет недостаточен для разработки каких-либо рекомендаций по применению препарата у данной категории больных.	Опыт применения препарата у пациентов в возрасте ≥65 лет недостаточен для разработки каких-либо рекомендаций по применению препарата у данной категории больных.
Пациенты с нарушениями функции почек	*Пациенты с нарушениями функции почек*
Опыт применения препарата Тоби® Подхалер® у пациентов с концентрацией креатинина ≥2 мг/дл и содержанием азота мочевины крови ≥40 мг/дл отсутствует.	Опыт применения препарата Тоби® Подхалер® у пациентов с концентрацией креатинина ≥2 мг/дл и содержанием азота мочевины крови ≥40 мг/дл отсутствует.
Пациенты с нарушениями функции печени	*Пациенты с нарушениями функции печени*
Опыт применения препарата Тоби® Подхалер® у пациентов с нарушением функции печени отсутствует. Поскольку тобрамицин не метаболизируется в печени, то ухудшение ее функции на фоне терапии препаратом маловероятно.	Опыт применения препарата Тоби® Подхалер® у пациентов с нарушением функции печени отсутствует. Поскольку тобрамицин не метаболизируется в печени, то ухудшение ее функции на фоне терапии препаратом маловероятно.
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**
При применении у пациентов с муковисцидозом, инфицированных *P. aeruginosa*, наиболее часто сообщалось о возникновении следующих побочных действий (ПД): кашель, нарушение функции легких, продуктивный кашель, лихорадка, одышка, боль в ротоглотке и гортани, вкусовые нарушения и	При применении у пациентов с муковисцидозом, инфицированных *P. aeruginosa*, наиболее часто сообщалось о возникновении следующих побочных действий (ПД): кашель, нарушение функции легких, продуктивный кашель, лихорадка, одышка, боль в ротоглотке и гортани, вкусовые нарушения и

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
дисфония.	дисфония. **У детей и подростков кашель отмечали чаще, чем у взрослых, однако взрослые чаще, чем дети, прерывали лечение препаратом из-за кашля.**
Большинство ПД, описанных на фоне применения препарата Тоби® Подхалер®, имели легкий или умеренный характер. Степень выраженности ПД не отличалась между циклами терапии.	Большинство ПД, описанных на фоне применения препарата Тоби® Подхалер®, имели легкий или умеренный характер. Степень выраженности ПД не отличалась между циклами терапии.
Побочные действия, выявленные в ходе клинических исследований препарата перечислены по органам и системам с указанием частоты их возникновения: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1 000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1 000); очень редко (<1/10 000), включая отдельные сообщения.	Побочные действия, выявленные в ходе клинических исследований препарата перечислены по органам и системам с указанием частоты их возникновения: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1 000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1 000); очень редко (<1/10 000), включая отдельные сообщения.
Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – инфекции верхних дыхательных путей.	*Инфекционные и паразитарные заболевания:* часто – инфекции верхних дыхательных путей.
Со стороны нервной системы: очень часто - головная боль.	*Со стороны нервной системы:* очень часто - головная боль.
со стороны органа слуха: часто – снижение слуха (частота - 1%), звон и шум в ушах (частота - 1,9%).	*со стороны органа слуха*: часто – снижение слуха (частота - 1%), звон и шум в ушах (частота - 1,9%).
Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - носовые кровотечения.	*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто - носовые кровотечения.
Со стороны дыхательной системы: очень часто – одышка, нарушения	*Со стороны дыхательной системы:* очень часто – одышка, нарушения

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
функции легких, дисфония, кашель, кровохарканье; часто - хрипы, бронхоспазм (частота - 1,6%), свистящее дыхание, дискомфорт в груди, заложенность носа.	функции легких, дисфония, кашель, кровохарканье; часто - хрипы, бронхоспазм (частота - 1,6%), свистящее дыхание, дискомфорт в груди, заложенность носа.
Со стороны пищеварительной системы: очень часто – боль в ротоглотке; часто – тошнота, рвота, диарея, раздражение слизистой оболочки глотки, нарушения вкуса.	*Со стороны пищеварительной системы:* очень часто – боль в ротоглотке; часто – тошнота, рвота, диарея, раздражение слизистой оболочки глотки, нарушения вкуса.
Со стороны кожи, подкожной клетчатки и кожных придатков: часто – сыпь.	*Со стороны кожи, подкожной клетчатки и кожных придатков:* часто – сыпь.
Со стороны костно-мышечной системы: часто – костно-мышечная боль в грудной клетке.	*Со стороны костно-мышечной системы:* часто – костно-мышечная боль в грудной клетке.
Общие расстройства: очень часто – повышение температуры тела.	*Общие расстройства:* очень часто – повышение температуры тела.
Лабораторные и инструментальные данные: часто – снижение $ОФВ_1$, снижение других показателей функции легких, гипергликемия.	*Лабораторные и инструментальные данные:* часто – снижение $ОФВ_1$, снижение других показателей функции легких, гипергликемия.
На фоне терапии препаратом Тоби® Подхалер® частота развития кашля была выше в группе пациентов 6-13 лет. При ингаляции препарата частота развития тяжелого кашля (2.6%) была выше по сравнению с группой пациентов, получавших тобрамицин в виде раствора для ингаляций, вводимого с помощью	На фоне терапии препаратом Тоби® Подхалер® частота развития кашля была выше в группе пациентов 6-13 лет. При ингаляции препарата частота развития тяжелого кашля (2.6%) была выше по сравнению с группой пациентов, получавших тобрамицин в виде раствора для ингаляций, вводимого с помощью

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
небулайзера (1.9%). *Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции,* ***сообщите об этом врачу.*** **Передозировка** Данных по передозировке препарата Тоби® Подхалер® нет. Максимальная переносимая суточная доза препарата не установлена. Для выявления передозировки используется определение концентрации тобрамицина в сыворотке крови. При случайном приеме внутрь капсулы препарата токсическое действие тобрамицина маловероятно, поскольку тобрамицин плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте. *Лечение*: При появлении признаков острого токсического поражения необходимо немедленно отменить препарат и исследовать функцию почек. Для выведения тобрамицина из организма можно использовать гемодиализ. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и**	небулайзера (1.9%). *Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции,* ***сообщите об этом врачу.*** **Передозировка** Данных по передозировке препарата Тоби® Подхалер® нет. Максимальная переносимая суточная доза препарата не установлена. Для выявления передозировки используется определение концентрации тобрамицина в сыворотке крови. При случайном приеме внутрь капсулы препарата токсическое действие тобрамицина маловероятно, поскольку тобрамицин **характеризуется низкой абсорбцией**. *Лечение*: При появлении признаков острого токсического поражения необходимо немедленно отменить препарат и исследовать функцию почек. Для выведения тобрамицина из организма можно использовать гемодиализ. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и**

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ	**ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ**
Исследований лекарственного взаимодействия препарата Тоби® Подхалер® не проводилось. На основании профиля взаимодействия тобрамицина при внутривенном и ингаляционном введении не рекомендуется одновременное и/или последовательное применение препарата с другими лекарственными средствами, обладающими нефротоксическим и ототоксическим действием.	Исследований лекарственного взаимодействия препарата Тоби® Подхалер® не проводилось. Не рекомендуется одновременное и/или последовательное применение препарата с другими лекарственными средствами, обладающими нефротоксическим и ототоксическим действием.
При применении препарата одновременно с лекарственными средствами, обладающими нефротоксическим действием, необходимо тщательно контролировать концентрацию тобрамицина в плазме крови, поскольку повышается риск токсического действия препарата.	
Не рекомендуется одновременное применение препарата с диуретическими средствами (этакриновая кислота, фуросемид, мочевина или маннитол) из-за возможного усиления токсического действия аминогликозидов вследствие изменения концентраций антибиотика в сыворотке крови и тканях.	Не рекомендуется одновременное применение препарата с диуретическими средствами (этакриновая кислота, фуросемид, мочевина или маннитол) из-за возможного усиления токсического действия аминогликозидов вследствие изменения концентраций антибиотика в сыворотке крови и тканях.
Ниже перечислены лекарственные средства, усиливающие токсичность парентерально вводимых	

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
аминогликозидов: • амфотерицин В, цефалотин, циклоспорин, такролимус, полимиксины (риск увеличения нефротоксичности); • соединения платины (риск повышения нефротоксичности и ототоксичности); • антихолинэстераза, ботулотоксин (нейромышечная токсичность). Не выявлено признаков лекарственного взаимодействия при совместном применении препарата Тоби® Подхалер® с дорназой альфа, бронходилататорами, глюкокортикостероидами для ингаляционного применения и макролидами. **Особые указания** *Ототоксичность и нефротоксичность* Учитывая потенциальную ототоксичность аминогликозидов, до начала лечения препаратом Тоби® Подхалер® и периодически во время терапии следует проводить определение остроты слуха у больных с любыми нарушениями слуха (шум в ушах, снижение остроты слуха), а также при риске появления таких осложнений (особенно при наличии предшествующей длительной системной терапии	Не выявлено признаков лекарственного взаимодействия при совместном применении препарата Тоби® Подхалер® с дорназой альфа, бронходилататорами, глюкокортикостероидами для ингаляционного применения и макролидами. **Особые указания** *Ототоксичность и нефротоксичность* Учитывая потенциальную ототоксичность аминогликозидов, до начала лечения препаратом Тоби® Подхалер® и периодически во время терапии следует проводить определение остроты слуха у больных с любыми нарушениями слуха (шум в ушах, снижение остроты слуха), а также при риске появления таких осложнений (особенно при наличии предшествующей

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
аминогликозидами). У больных, получавших ранее длительное системное лечение аминогликозидами, до назначения препарата необходимо провести определение остроты слуха. При развитии нарушений со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата терапию препаратом следует прекратить. До начала лечения препаратом Тоби® Подхалер®, и после каждых 6 циклов лечения препаратом, следует контролировать функцию почек, включая измерения концентрации азота мочевины крови или содержания креатинина в сыворотке крови. У пациентов с наличием или предполагаемым нарушением функции органа слуха или почек следует контролировать концентрации тобрамицина в сыворотке крови. Токсическое действие тобрамицина развивается при концентрации тобрамицина в сыворотке крови ≥12 мкг/мл, что требует отмены терапии с возможностью дальнейшего возобновления при снижении до значений <2 мкг/мл. Необходимо контролировать концентрацию тобрамицина в сыворотке крови только при помощи утвержденных методов.	длительной системной терапии аминогликозидами). До начала лечения препаратом Тоби® Подхалер®, **и далее так часто, как это необходимо,** следует контролировать функцию почек, включая измерения концентрации азота мочевины крови или содержания креатинина в сыворотке крови. У пациентов с наличием или предполагаемым нарушением функции органа слуха или почек следует контролировать концентрации тобрамицина в сыворотке крови. **При развитии нарушений со стороны органа слуха, вестибулярного аппарата или почек терапию препаратом следует прекратить,** с возможностью дальнейшего возобновления при снижении **концентрации тобрамицина в сыворотке крови** до значений <2 мкг/мл. Необходимо контролировать концентрацию тобрамицина в сыворотке крови только при помощи утвержденных

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
	методов. **У пациентов, получавших предшествующую длительную системную терапию аминогликозидами (или другими препаратами, способными вызывать нарушения функции почек), необходимо определять концентрацию тобрамицина в сыворотке крови так часто, как это необходимо.**
Бронхоспазм На фоне терапии препаратом Тоби® Подхалер® возможно развитие бронхоспазма, поэтому первую дозу препарата необходимо применять под контролем врача. До и после ингаляции препарата проводится измерение показателей функции легких ($ОФВ_1$). При подозрении на развитие у пациента бронхоспазма, как аллергической реакции, следует отменить лечение препаратом.	*Бронхоспазм* На фоне терапии препаратом Тоби® Подхалер® возможно развитие бронхоспазма, поэтому первую дозу препарата необходимо применять под контролем врача. До и после ингаляции препарата проводится измерение показателей функции легких ($ОФВ_1$). При подозрении на развитие у пациента бронхоспазма, как аллергической реакции, следует отменить лечение препаратом.
Кашель У детей младше 13 лет при использовании препарата Тоби® Подхалер® возникновение кашля более вероятно, чем у взрослых пациентов. Возникновение кашля может потребовать применения в качестве альтернативного способа терапии тобрамицина в виде раствора для ингаляций 300 мг/5 мл. При сохранении	*Кашель* У детей младше 13 лет при использовании препарата Тоби® Подхалер® возникновение кашля более вероятно, чем у взрослых пациентов. Возникновение кашля может потребовать применения в качестве альтернативного способа терапии тобрамицина в виде раствора для ингаляций 300 мг/5 мл. При сохранении

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
кашля рекомендуется рассмотреть возможность назначения других антибиотиков.	кашля рекомендуется рассмотреть возможность назначения других антибиотиков.
НЕЙРОМЫШЕЧНЫЕ РАССТРОЙСТВА	*НЕЙРОМЫШЕЧНЫЕ РАССТРОЙСТВА*
Аминогликозиды могут оказывать кураreподобное действие на нейромышечную передачу и усиливать мышечную слабость.	Аминогликозиды могут оказывать кураreподобное действие на нейромышечную передачу и усиливать мышечную слабость.
СНИЖЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*	СНИЖЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*
На фоне терапии препаратом Тоби® Подхалер® возможно обратимое увеличение МИК тобрамицина в отношении отдельных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*.	На фоне терапии препаратом Тоби® Подхалер® возможно обратимое увеличение МИК тобрамицина в отношении отдельных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*.
Методы определения антимикробной чувствительности *in vitro* к тобрамицину могут быть использованы для мониторирования чувствительности штаммов *Pseudomonas aeruginosa,* выделенных у пациентов с муковисцидозом.	Методы определения антимикробной чувствительности *in vitro* к тобрамицину могут быть использованы для мониторирования чувствительности штаммов *Pseudomonas aeruginosa,* выделенных у пациентов с муковисцидозом.
Эффективность и безопасность применения препарата у пациентов с $ОФВ_1$<25% и >75% от должного или у больных с инфекцией, вызванной *Burkholderia cepacia*, не установлены	Эффективность и безопасность применения препарата у пациентов с $ОФВ_1$<25% и >75% от должного или у больных с инфекцией, вызванной *Burkholderia cepacia*, не установлены.
ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И/ИЛИ РАБОТАТЬ С	*ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И/ИЛИ РАБОТАТЬ С*

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
МЕХАНИЗМАМИ Влияние препарата на способность управлять автотранспортом и/или работать с механизмами не изучалось. Влияние препарата Тоби® Подхалер® на способность управления автомобилем и работы с механизмами маловероятно.	*МЕХАНИЗМАМИ* Влияние препарата на способность управлять автотранспортом и/или работать с механизмами не изучалось. Влияние препарата Тоби® Подхалер® на способность управления автомобилем и работы с механизмами маловероятно.

О.В. Широкова

Директор Департамента
вывода препаратов на рынок
ООО «Новартис Фарма»