



ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тобрамицин-Гобби

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Тобрамицин-Гобби

Международное непатентованное наименование: тобрамицин

Лекарственная форма: раствор для ингаляций

Состав

1 мл раствора содержит:

активное вещество: тобрамицин 60 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид 2,25 мг, серная кислота или натрия гидроксид до pH 5,5-6,5, вода для инъекций до 1 мл.

Описание

Прозрачный бесцветный или слегка желтоватый раствор.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-аминогликозид

Код АТХ: J01GB01

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика:

Тобрамицин является аминогликозидным антибиотиком, продуцируемым грибами вида *Streptomyces tenebrarius*. Тобрамицин угнетает синтез белка в микробной клетке, что приводит к нарушению проницаемости клеточной мембраны, ее повреждению и гибели бактериальной клетки.

Активен в отношении широкого спектра грамотрицательных микроорганизмов, включая

Pseudomonas aeruginosa. Бактерицидные концентрации тобрамицина равны или немного превышают минимальные ингибирующие концентрации в отношении *Pseudomonas aeruginosa* (МИК).

При применении препарата Тобрамицин-Гобби у большинства больных с муковисцидозом концентрация тобрамицина в мокроте была в 25 раз выше МИК для *Pseudomonas aeruginosa*. В группу чувствительных к тобрамицину микроорганизмов входят: *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*. Нечувствительными являются: *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes xylosoxidans*.

Фармакокинетика:

Всасывание:

Тобрамицин не активно проникает через мембраны эпителиальных клеток. Системная доступность тобрамицина после ингаляции препарата Тобрамицин-Гобби зависит только от фракции препарата, достигнувшей дыхательных путей, так как тобрамицин не всасывается при приеме внутрь. Биодоступность тобрамицина индивидуальная и зависит от анатомических и функциональных особенностей дыхательных путей и от свойств небулайзера.

Концентрация в мокроте

Через десять минут после ингаляции 300 мг препарата, средняя концентрация тобрамицина в мокроте составляет 1237 мкг/г (35-7414 мкг/г). Тобрамицин не накапливается в мокроте. После 20 недель применения средняя концентрация препарата в мокроте через 10 минут после ингаляции составляет 1154 мкг/г (39-7414 мкг/г).

Спустя 2 часа после ингаляции содержание тобрамицина в мокроте составляет 14% от его концентрации в мокроте через 10 мин после ингаляции.

Концентрация в плазме крови

Средняя сывороточная концентрация тобрамицина через час после ингаляции 300 мг препарата у пациентов с муковисцидозом составляет 0,95 мкг/мл (максимально допустимое содержание тобрамицина в плазме крови – 3,62 мкг/мл). Через 20 недель после начала лечения препаратом средняя концентрация тобрамицина в плазме крови спустя 1 час после ингаляции составляет 1,05 мкг/мл.

Распределение:

После ингаляции тобрамицин, в основном, концентрируется в дыхательных путях. Связывание тобрамицина белками плазмы крови незначительно.

Метаболизм:

Тобрамицин не метаболизируется и в неизменном виде выводится почками.

Выведение:

Тобрамицин элиминируется из системного кровотока почками путем клубочковой филь-

трации в неизменном виде.

Период полувыведения тобрамицина из плазмы крови после ингаляции 300 мг препарата составляет 3 часа у пациентов с муковисцидозом.

Показания к применению

Лечение инфекций дыхательных путей, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* у больных с муковисцидозом.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к тобрамицину, вспомогательным веществам препарата и другим аминогликозидам;
- Детский возраст до 6 лет;
- У больных с тяжелыми нарушениями функции почек (содержание креатинина в плазме крови более 2 мг/дл или 176,8 ммоль/л) опыта применения тобрамицина нет.

С осторожностью

У пациентов с нарушениями функции слухового или вестибулярного аппаратов, с установленными или предполагаемыми заболеваниями почек, с нейромышечными патологиями (паркинсонизм или другие заболевания, сопровождающиеся мышечной слабостью, включая тяжелую псевдопаралитическую миастению – *myasthenia gravis*).

Поскольку при ингаляции препарата с помощью небулайзера возможна активация кашлевого рефлекса, назначение препарата пациентам с кровохарканием возможно в тех случаях, когда ожидаемая польза от терапии превышает потенциальный риск развития легочного кровотечения.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Назначать препарат при беременности следует только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Применение препарата у беременных женщин не изучалось. В экспериментальных исследованиях тобрамицин не оказывал тератогенного эффекта. Однако при применении во время беременности аминогликозиды могут оказывать повреждающее действие на плод (врожденная глухота). Необходимо проинформировать пациенток, получающих терапию препаратом во время беременности или планирующих забеременеть, о потенциальном риске для плода.

Неизвестно, выделяется ли тобрамицин с грудным молоком после ингаляции препарата. Учитывая возможное ототоксическое и нефротоксическое действие тобрамицина, при

необходимости применения препарата в период лактации рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Препарат Тобрамицин-Гобби предназначен только для ингаляционного применения у взрослых и детей старше 6 лет!

Препарат назначают взрослым и детям по 300 мг (содержимое одной ампулы) 2 раза в сутки 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 28-дневные курсы терапии с 28-дневными перерывами.

Инструкции по проведению ингаляций

Содержимое одной полиэтиленовой ампулы следует перелить в емкость ручного компрессорного небулайзера многократного использования, в том числе PARI LC PLUS, и вдыхать приблизительно в течение 15 минут. Для ингаляций подбирают компрессор, обеспечивающий скорость потока в 4-6 л/мин и/или избыточное давление в 110-217 кПа при подсоединении к небулайзеру. Необходимо соблюдать инструкции производителя по эксплуатации и уходу за небулайзером и компрессором.

Поскольку раствор для ингаляций не содержит консервантов, его следует использовать сразу после вскрытия стерильной полиэтиленовой ампулы! Содержимое одной полиэтиленовой ампулы (5 мл стерильного, апиrogenного, водного раствора тобрамицина) используют однократно.

При ингаляции препарата пациент должен сидеть или стоять прямо и спокойно дышать ртом через мундштук небулайзера. Использование носовых зажимов помогает больному правильно дышать через рот.

Применение препарата в особых клинических случаях

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Не имеется достаточного опыта применения препарата у данной категории больных; режим дозирования препарата у пациентов старше 65 лет должен подбираться индивидуально. Необходимо учитывать состояние функции почек при назначении препарата Тобрамицин-Гобби пациентам старшей возрастной группы.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Эффективность и безопасность применения препарата Тобрамицин-Гобби у пациентов с

нарушением функции печени не изучались. Однако, тобрамицин не метаболизируется ферментами печени, следовательно, изменения системной биодоступности препарата у больных с печеночной недостаточностью маловероятны.

Пациенты после трансплантации

Эффективность и безопасность применения препарата Тобрамицин-Гобби у пациентов после трансплантации не изучались.

Побочное действие

При применении у пациентов с муковидозом наиболее часто сообщалось о возникновении следующих нежелательных явлений (НЯ): кашель, фарингит, продуктивный кашель, астения, ринит, одышка, лихорадка, нарушение функции легких, головная боль, боль в грудной клетке, изменение цвета мокроты, кровохарканье, анорексия, снижение показателей функции легких, бронхиальная астма, рвота, боль в животе, тошнота и снижение массы тела, боль в ротоглотке и гортани, вкусовые нарушения и дисфония. У детей и подростков кашель отмечали чаще, чем у взрослых, однако взрослые чаще, чем дети, прерывали лечение препаратом из-за кашля.

В клинических исследованиях наиболее частыми НЯ, связанными с приемом препарата, были дисфония и шум в ушах.

Дисфония была умеренно выражена и чаще возникала во время приема препарата. Все эпизоды шума в ушах имели временный характер, исчезали после прекращения терапии препаратом Тобрамицин-Гобби и не были связаны с ухудшением слуха. За время применения препарата в пострегистрационном периоде отмечались случаи ухудшения слуха (часто совместно с шумом в ушах) у пациентов, получающих терапию тобрамицином. Некоторые из описанных пациентов получали системные аминогликозиды.

НЯ сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, в пределах каждой группы перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), включая отдельные сообщения.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: очень часто – анорексия, рвота, боль в животе, тошнота, вкусовые нарушения.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – кашель, продуктивный кашель, одышка, нарушения функции легких, изменение цвета мокроты, кровохарканье, бронхиальная астма, боль в ротоглотке и гортани, дисфония.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – шум в ушах.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – астения, лихорадка, снижение массы тела; часто – недомогание.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – боль в грудной клетке; часто – миалгия.

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – фарингит, ринит; часто – инфекции верхних дыхательных путей.

Лабораторные и инструментальные данные: часто – снижение показателей функции легких.

Ниже представлены НЯ, выявленные у пациентов, применявших тобрамицин в ходе клинических исследований в пострегистрационном периоде, а также в клинической практике и лабораторных исследованиях. Для НЯ, выявленных в клинической практике и лабораторных исследованиях, установить частоту встречаемости невозможно, поэтому для этих НЯ указано: «частота неизвестна».

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: потеря слуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: реакции гиперчувствительности, кожный зуд, крапивница, сыпь.

Нарушения со стороны нервной системы: потеря голоса, изменение вкусового восприятия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: бронхоспазм, боль в ротоглотке, повышенное образование мокроты, боль в грудной клетке.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: снижение аппетита.

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

Одним из симптомов передозировки препарата является сильная охриплость.

При случайном введении тобрамицина внутривенно, симптомы передозировки могут включать: головокружение, шум в ушах, вертиго, снижение восприятия звуков высоких тонов, дыхательную недостаточность, блокаду нервно-мышечного проведения, а также нарушения функции почек.

Максимальная суточная доза препарата Тобрамицин-Гобби не установлена. Для оценки степени передозировки тобрамицином возможно измерять концентрацию препарата в

плазме крови.

В случае передозировки препарата необходимо обеспечить наблюдение за больным, а также назначить соответствующую симптоматическую терапию, при необходимости возможно применение гемодиализа.

При острой передозировке препарат следует немедленно отменить и провести контроль функции почек.

Поскольку тобрамицин плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта, при случайном приеме препарата внутрь токсическое действие препарата маловероятно.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В клинических исследованиях при совместном применении тобрамицина с дорназой альфа, муколитическими средствами, β_2 —агонистами, ингаляционными глюкокортикостероидами, пероральными или парентеральными антибиотиками, активными в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, профиль безопасности не отличался от такового в контрольной группе.

Следует избегать одновременного и/или последовательного применения препарата Тобрамицин-Гобби с препаратами, обладающими нефротоксичностью или ототоксичностью.

Некоторые диуретики могут усиливать токсичность аминогликозидов путем изменения концентрации антибиотика в плазме крови и тканях. Тобрамицин-Гобби не следует применять вместе с этакриновой кислотой, фуросемидом, мочевиной или маннитолом для внутривенного введения.

Перечисленные ниже препараты также могут увеличивать потенциальную токсичность вводимых парентерально аминогликозидов: амфотерицин В, цефалотин, циклоспорин, полимиксины (возможно усиление нефротоксического эффекта); соединения платины (возможно усиление нефротоксического и ототоксического действия); антихолинэстеразные препараты, ботулотоксин (воздействие на нейромышечную систему).

Особые указания

Терапию препаратом следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт лечения муковисцидоза. Препарат не следует разводить или смешивать с другими лекарственными средствами, в том числе в емкости небулайзера. Если после однократного ингаляционного применения в ампуле остался неиспользованный раствор препарата, его следует утилизировать надлежащим образом. Повторное применение неиспользованного раствора недопустимо.

Лечение препаратом, чередуя курсы терапии с перерывами, проводят до тех пор, пока сохраняется клинический эффект. При ухудшении течения заболевания на фоне лечения тобрамицином следует рассмотреть вопрос о назначении дополнительной антимикробной терапии, активной в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. При применении препарата продолжают соблюдать стандартный режим физиотерапевтических процедур. При необходимости лечение бронходилататорами может быть продолжено. Комплексную терапию рекомендуется проводить в следующем порядке: прием бронходилататоров, физиотерапевтические процедуры, ингаляции других лекарственных средств и в заключении - ингаляция тобрамицином.

Поскольку после ингаляции тобрамицина в редких случаях отмечалось развитие бронхоспазма, первую дозу препарата вдыхают под наблюдением врача. Назначенную бронхолитическую терапию следует провести до проведения первой ингаляции препарата. До и после вдыхания тобрамицина необходимо определить функцию внешнего дыхания – объем форсированного выдоха (ОФВ₁). При развитии бронхоспазма у больных, не получающих бронхолитическую терапию, определение ОФВ₁ необходимо повторить, в отдельных случаях с применением бронходилататоров. Если бронхоспазм не устраняется после использования бронходилататоров, то причиной его развития может быть повышенная чувствительность к препарату. При подозрении на аллергическую реакцию ингаляции тобрамицина следует прекратить и начать соответствующую бронхолитическую терапию.

Учитывая потенциальную нефротоксичность аминогликозидов при парентеральном использовании, перед началом терапии препаратом Тобрамицин-Гобби (несмотря на ингаляционный путь введения) необходимо провести оценку функции почек.

Через каждые 6 полных циклов терапии Тобрамицином-Гобби повторно определяют содержание мочевины и креатинина в плазме крови (1 цикл = 28-дневный курс лечения + 28-дневный перерыв).

Учитывая потенциальную ототоксичность аминогликозидов, во время лечения препаратом необходимо 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 аминогликозидами или при сопутствующей парентеральной терапии аминогликозидными антибиотиками).

У больных, получавших ранее длительное системное лечение аминогликозидами, до назначения препарата Тобрамицин-Гобби необходимо провести определение остроты слуха.

При наличии признаков нефротоксичности или ототоксичности лечение препаратом следу-

ет прекратить до тех пор, пока содержание тобрамицина в плазме крови не станет ниже 2 мкг/мл. После этого по усмотрению врача лечение может быть возобновлено. У пациентов с нормальной функцией почек через 1 час после ингаляции тобрамицина сывороточная концентрация препарата приблизительно равна 1 мкг/мл.

У больных с нарушением слуха и/или функции почек, а также получающих сопутствующую парентеральную терапию аминогликозидами необходимо регулярно определять концентрацию тобрамицина в плазме крови.

Учитывая риск развития кумулятивной токсичности, необходимо обеспечить наблюдение за больными, получающими сопутствующую парентеральную терапию другими аминогликозидными антибиотиками.

Аминогликозиды могут оказывать курареподобное действие на нейромышечную передачу и усиливать мышечную слабость.

Существует теоретически возможный риск, что у пациентов при лечении ингаляционным тобрамицином может развиться резистентность *Pseudomonas aeruginosa* к внутривенному тобрамицину.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Отсутствуют данные о влиянии препарата на способность управлять автотранспортом и осуществлять работу с механизмами. В связи с возможным возникновением головокружения или сонливости следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта или работе с механизмами.

Форма выпуска

Раствор для ингаляций 60 мг/мл.

По 5 мл (300 мг действующего вещества) препарата в ампулы из полиэтилена низкой плотности вместимостью 5 мл.

По 4 ампулы помещают в пакет из ламинированной фольги.

По 28 ампул (7 пакетов) или 56 ампул (14 пакетов) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную коробку.

Срок годности

3 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Лаборатория Тьютор С.А.С.И.Ф.И.А., Аргентина.

Производитель

Производитель готовой лекарственной формы / Фасовщик

Гобби Новаг С.А.,

Фабиан Онсари 498, де ла суидад де Вильде, провинция Буэнос-Айрес, Аргентина.

Упаковщик/ Организация, осуществляющая выпускающий контроль качества

1) Лаборатория Тьютор С.А.С.И.Ф.И.А.,

Аvenida Эва Перон 5824/30 и улица доктор Хосе-Игнасио де ла Роса 5921/23/25/27/33, Буэнос-Айрес, Аргентина,

или

2) ООО «Протера», Россия

640008, Курганская область, г. Курган, пр. Конституции, д. 7.

Наименование и адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата на принятие претензий от потребителя

ООО «Генфа»

119421, Москва, Ленинский пр., д.99.

Тел.: 8 (495) 662-50-65

Факс: 8 (495) 662-50-61

Телефон горячей линии: 8 (800) 234-02-14

Генеральный директор

ООО «Генфа»



О.В. Калашник