

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

ТОБРАМИЦИН Дж, 60 мг/мл, раствор для ингаляций

ТОБРАМИЦИН Дж, 75 мг/мл, раствор для ингаляций

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тобрамицин.

ТОБРАМИЦИН Дж, 60 мг/мл, раствор для ингаляций

Каждый мл раствора содержит 60 мг тобрамицина (в виде тобрамицина сульфат).

Каждая ампула содержит 300 мг тобрамицина.

ТОБРАМИЦИН Дж, 75 мг/мл, раствор для ингаляций

Каждый мл раствора содержит 75 мг тобрамицина (в виде тобрамицина сульфат).

Каждая ампула содержит 300 мг тобрамицина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведён в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для ингаляций.

Прозрачный бесцветный или со слегка желтоватым оттенком раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Препарат ТОБРАМИЦИН Дж показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 6 до 18 лет для продолжительного лечения хронической легочной инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка), у пациентов с муковисцидозом.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат ТОБРАМИЦИН Дж предназначен только для ингаляционного применения у взрослых и детей старше 6 лет! Вводить препарат парентерально нельзя.

Лечение препаратом ТОБРАМИЦИН Дж должно проводиться врачом, имеющим опыт лечения пациентов с муковисцидозом, и в соответствии с официальными рекомендациями по применению антибактериальных препаратов.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза для взрослых и детей старше 6 лет

Небулайзерная ингаляция взрослым и детям - по 300 мг (содержимое ампулы) два раза в сутки в течение 28 дней, независимо от массы тела пациента. Интервал между ингаляциями

препарата должен быть около 12 часов. После проведения 28-дневного курса лечения препаратом ТОБРАМИЦИН Дж последующий перерыв в применении препарата должен составлять 28 дней. Следует строго соблюдать вышеуказанный режим лечения, чередуя 28-дневные курсы активной терапии с последующими 28-дневными перерывами (один цикл лечения: 28 дней лечения и 28 дней без лечения).

Терапия тобрамицином должна продолжаться циклами в течение того времени, когда по мнению врача пациент получает клиническую пользу от включения тобрамицина в стандартный режим лечения. При ухудшении легочной функции, необходимо рассмотреть вопрос о дополнительной антибактериальной терапии активной в отношении *Pseudomonas aeruginosa*.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

ТОБРАМИЦИН Дж следует применять с осторожностью у пациентов старшей возрастной группы, так как у них может быть снижена функция почек (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

ТОБРАМИЦИН Дж следует применять с осторожностью у пациентов с установленными или предполагаемыми нарушениями функции почек. В случае развития нефротоксического действия применение препарата ТОБРАМИЦИН Дж следует прекратить до тех пор, пока сывороточная концентрация тобрамицина не станет ниже 2 мкг/мл (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

Эффективность и безопасность применения тобрамицина у пациентов с нарушениями функции печени не изучались. Однако тобрамицин не метаболизируется ферментами печени, следовательно, изменения системной биодоступности препарата у пациентов с печеночной недостаточностью маловероятны.

Пациенты после трансплантации

Эффективность и безопасность применения тобрамицина у пациентов после трансплантации не изучались.

Масса тела

Доза препарата не зависит от массы тела. Все пациенты должны применять ингаляции содержимого ампулы препарата ТОБРАМИЦИН Дж (300 мг тобрамицина) 2 раза в сутки.

Дети

Безопасность и эффективность ТОБРАМИЦИН Дж у детей в возрасте от 0 до 6 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Ингаляционно.

Содержимое одной стеклянной ампулы (5 мл или 4 мл тобрамицина) используют однократно. Одноразовую стеклянную ампулу следует открывать непосредственно перед использованием.

Максимальная переносимая суточная доза

Максимальная переносимая суточная доза тобрамицина до настоящего времени не установлена.

Указания по правильному использованию

Содержимое одной ампулы (300 мг), перелитое в небулайзер, вводится путем ингаляции в течение 15 минут с помощью небулайзера для многократного использования PARI LC PLUS, оснащенного компрессором PARI TURBO BOY (скорость доставки препарата 6,2 мг/мин, полная доставка препарата 92,8 мг, масс-медианный аэродинамический диаметр частиц аэрозоля: D_{10} 0,65 мкм, D_{50} 3,15 мкм, D_{90} 8,99 мкм) или небулайзера PARI LC SPRINT, оснащенного компрессором PARI BOY Sx (скорость доставки препарата 6,7 мг/мин, полная доставка препарата 99,8 мг, масс-медианный аэродинамический диаметр частиц аэрозоля: D_{10} 0,70 мкм, D_{50} 3,36 мкм, D_{90} 9,41 мкм). При ингаляции препарата пациент должен сидеть или стоять прямо и спокойно дышать ртом через мундштук небулайзера. Использование носового зажима помогает пациенту правильно дышать через рот. Во время лечения препаратом ТОБРАМИЦИН Дж пациенту следует продолжать стандартную дыхательную физиотерапию. В случае клинической необходимости должно продолжаться применение соответствующих бронходилататоров. У пациентов, получающих несколько различных видов лечения дыхательных нарушений, рекомендуется следующий порядок их проведения: бронходилататор, дыхательная физиотерапия, другие ингаляционные препараты, последним вводится препарат ТОБРАМИЦИН Дж.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к тобрамицину, другим аминогликозидам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- детский возраст до 6 лет (эффективность и безопасность до настоящего времени не установлены);
- у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (концентрация креатинина в плазме крови более 2 мг/дл или 176,8 ммоль/л) опыта применения тобрамицина нет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

У пациентов с установленными или предполагаемыми нарушениями функции почек, нарушениями функции слухового и/или вестибулярного аппарата, с нейромышечными

расстройствами, такими как паркинсонизм или другими заболеваниями, сопровождающимися мышечной слабостью, включая тяжелую псевдопаралитическую миастению (myasthenia gravis), у пациентов с сильным активным кровохарканьем, у пациентов пожилого возраста.

Особые указания

Следует тщательно контролировать функцию почек и черепных нервов (восьмая пара черепно-мозговых нервов) у пациентов с установленными или предполагаемыми нарушениями функции почек, а также у тех пациентов, чья функция почек изначально была нормальной, но во время лечения у них появились признаки нарушения функции почек.

Подтверждение ухудшения функции почек, функций вестибулярного аппарата и/или снижение слуха требует отмены препарата или коррекции дозы.

Концентрацию тобрамицина в сыворотке крови следует определять только в крови, взятой из вены, а не в крови, взятой из пальца. Это связано с тем, что было установлено, что попадание на кожу пальцев препарата при подготовке и проведении ингаляции с помощью небулайзера может привести к ложному увеличению показателей при определении концентрации тобрамицина в крови, так как мытье рук перед проведением взятия крови не может полностью удалить попавший на пальцы тобрамицин.

Бронхоспазм

При ингаляционном введении лекарственных препаратов может развиваться бронхоспазм, о возникновении которого сообщалось также и при небулайзерной ингаляции тобрамицина. Небулайзерная ингаляция первой дозы препарата ТОБРАМИЦИН Дж должна проводиться под контролем врача и с введением бронходилататора до ингаляции тобрамицина в том случае, если применение бронходилататора уже входило в схему лечения пациента. До и после небулайзерной ингаляции препарата ТОБРАМИЦИН Дж следует определять объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁). Если развитие бронхоспазма после ингаляции тобрамицина наблюдается у пациентов, не получающих бронхолитическую терапию, то определение ОФВ₁ до и после ингаляции тобрамицина необходимо повторить с применением бронходилататора перед применением ингаляции тобрамицина. Появление бронхоспазма на фоне применения бронходилататора может указывать на аллергическую реакцию. При подозрении на аллергическую реакцию применение препарата ТОБРАМИЦИН Дж следует прекратить. Для купирования бронхоспазма следует проводить соответствующую общепринятую терапию.

Нервно-мышечные заболевания

Тобрамицин следует применять с большой осторожностью у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями, такими как паркинсонизм или другие состояния,

характеризующиеся мышечной слабостью, включая тяжелую псевдопаралитическую миастению (myasthenia gravis), поскольку аминогликозиды могут усиливать мышечную слабость из-за потенциального курареподобного эффекта на нервно-мышечную передачу.

Нефротоксичность

Несмотря на то, что при парентеральном введении аминогликозидов возможно их нефротоксическое действие, во время проведения клинических исследований с тобрамицином доказательств его нефротоксичности получено не было. У пациентов с установленными или предполагаемыми нарушениями функции почек препарат следует применять с осторожностью под контролем концентрации тобрамицина в сыворотке крови, например, определять концентрацию тобрамицина в сыворотке крови после ингаляции двух или трех доз, чтобы можно было при необходимости скорректировать дозу, а также с трех-четырехдневными интервалами во время лечения. В случае изменения функции почек необходимо чаще определять концентрации тобрамицина в сыворотке крови и корректировать либо дозу, либо интервалы между ингаляциями доз. Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью, т.е. с концентрацией креатинина в сыворотке крови > 2 мг/дл (176,8 мкмоль/л), в клинические исследования не включались.

Современная клиническая практика рекомендует проводить оценку исходной функции почек перед лечением. Кроме этого, следует периодически проводить повторную оценку функции почек, регулярно контролируя концентрации мочевины и креатинина в крови, по крайней мере, каждые 6 полных циклов терапии тобрамицином (180 дней лечения). Если есть доказательства нефротоксического действия, лечение тобрамицином следует прекратить до тех пор, пока минимальная сывороточная концентрация тобрамицина не станет ниже 2 мкг/мл. Затем терапию тобрамицином можно возобновить после консультации с врачом. Состояние пациентов, получающих одновременно парентеральную аминогликозидную терапию, должно строго контролироваться из-за риска кумулятивной токсичности.

Мониторинг функции почек особенно важен для пациентов пожилого возраста, у которых может иметься снижение функции почек, что может не проявляться в результатах обычных скрининговых тестов, таких как определение концентрации мочевины или креатинина в сыворотке крови. Более информативным может быть определение у пациентов этой возрастной категории клиренса креатинина.

Следует исследовать мочу на предмет увеличения экскреции белка, появления клеток и цилиндров. Следует периодически проводить определение концентрации креатинина в сыворотке крови или клиренса креатинина, что более предпочтительно, чем определение концентрации мочевины в крови.

Ототоксичность

При парентеральном введении аминогликозидов наблюдалась ототоксичность, проявляющаяся токсическим воздействием как на слух, так и на вестибулярный аппарат. Токсическое воздействие на вестибулярный аппарат может проявляться появлением вертиго, атаксии или головокружения.

Во время проведения контролируемых клинических исследований, проведенных с тобрамицином, наблюдались умеренно выраженная гипоакузия и вертиго, в то время как во время контролируемых клинических исследований с другими препаратами для небулайзерной терапии, содержащими тобрамицин, токсического воздействия на слух, определяемого по жалобам пациентов на снижение слуха или с помощью аудиометрии, не наблюдалось.

В открытых исследованиях и при пострегистрационном применении у нескольких пациентов, ранее длительно или одновременно получавших аминогликозиды внутривенно, развивалось снижение слуха.

Врач должен учитывать возможность того, что аминогликозиды могут вызывать вестибулярную и кохлеарную токсичность и должен оценивать функцию слуха на протяжении всего периода лечения препаратом ТОБРАМИЦИН Дж. У пациентов с повышенным риском ототоксического действия из-за предшествующей продолжительной системной терапии аминогликозидами может потребоваться проведение оценки слуха до начала терапии тобрамицином. Возникновение шума в ушах требует осторожности, поскольку оно представляет собой симптом ототоксического действия. Если пациент сообщает о шуме в ушах или снижении слуха во время терапии аминогликозидами, врач должен рассмотреть вопрос о необходимости проведения аудиометрии. Когда это возможно, рекомендуется, чтобы проводились периодические аудиометрические исследования пациентам, получающим постоянную терапию и, по этой причине, особенно пациентам с высоким риском ототоксического действия. Пациенты, получающие одновременно парентеральную терапию аминогликозидами, должны контролироваться, как пациенты повышенного риска, учитывая риск кумулятивной токсичности.

Кровохарканье

Ингаляция растворов с помощью небулайзера может вызвать кашлевой рефлекс. Лечение препаратом ТОБРАМИЦИН Дж пациентов с активным тяжелым кровохарканьем должно проводиться только в случае, если преимущества от лечения превышают потенциальные риски развития дополнительного кровотечения.

Микробная резистентность

В клинических исследованиях у некоторых пациентов, получавших лечение небулайзерными ингаляциями тобрамицина, развивалось повышение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) аминогликозидов для тестируемых штаммов *P. aeruginosa*. Имеется теоретический риск того, что у пациентов, получающих лечение небулайзерными ингаляциями тобрамицина, может развиться резистентность штаммов *P. aeruginosa* к внутривенно вводимому тобрамицину (см. раздел 5.1). В клинических исследованиях не было получено данных о пациентах с инфекциями, вызываемыми *Burkholderia cepacia*.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В клинических исследованиях при совместном применении небулайзерных ингаляций тобрамицина с лечением дорназой альфа, муколитиками, β_2 -адреномиметиками, ингаляционными глюкокортикостероидами, другими пероральными и парентеральными антибиотиками, активными в отношении *P. aeruginosa*, профиль безопасности тобрамицина не отличался от такового в контрольной группе.

Следует избегать одновременного и/или последовательного применения ингаляционного тобрамицина с препаратами, обладающими нефротоксичностью или ототоксичностью.

Некоторые диуретики могут усиливать токсичность аминогликозидов путем изменения их концентраций в сыворотке крови и тканях. Препарат ТОБРАМИЦИН Дж не следует применять одновременно с фуросемидом, этакриновой кислотой; а также с внутривенным введением мочевины или внутривенным введением и пероральным приёмом маннитола.

Перечисленные ниже препараты также могут увеличивать потенциальную токсичность вводимых парентерально аминогликозидов: амфотерицин В, цефалотин, циклоспорин, такролимус, полимиксины (возможно усиление нефротоксичного эффекта), соединения платины (возможно усиление нефротоксичного и ототоксичного действия), а также антихолинэстеразные препараты и ботулотоксин (воздействие на нервно-мышечную передачу).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Отсутствуют достаточные данные по применению ингаляций тобрамицина у беременных женщин. Исследования, проведенные на животных с применением ингаляций тобрамицина, не выявили у него тератогенного действия. Однако при достижении высоких концентраций аминогликозидов в крови беременных женщин возможно неблагоприятное воздействие на плод (например, развитие врожденной глухоты). Если препарат ТОБРАМИЦИН Дж применяется во время беременности, или во время лечения препаратом ТОБРАМИЦИН Дж

у пациентки наступает беременность, пациентка должна быть проинформирована о существовании потенциального риска для плода.

Применять препарат при беременности следует только в тех случаях, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Находящийся в системном кровотоке тобрамицин при его парентеральном введении экскретируется в грудное молоко. Неизвестно, приводит ли ингаляционное применение тобрамицина к созданию концентраций тобрамицина в крови, достаточных для того, чтобы он определялся в грудном молоке. Однако из-за потенциального риска развития ототоксического и нефротоксического действия тобрамицина у грудных детей, следует принять решение или прекратить грудное вскармливание, или прекратить лечение препаратом ТОБРАМИЦИН Дж.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не проводилось исследований по влиянию препарата на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами.

На основании данных о наблюдавшихся нежелательных лекарственных реакциях маловероятно, что тобрамицин может повлиять на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами. Тем не менее в связи с возможностью возникновения головокружения и/или вертиго, сонливости при управлении автотранспортом или работе с механизмами следует соблюдать осторожность.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях, проведенных с тобрамицином, наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями были нежелательные реакции со стороны органов дыхания (кашель и дисфония). В других контролируемых клинических исследованиях дисфония и шум в ушах были единственными нежелательными реакциями, наблюдавшимися у достоверно большего процента пациентов, получавших лечение тобрамицином (13% в группе тобрамицина против 7% в контрольной группе) и (13% в группе тобрамицина против 0% в контрольной группе), соответственно. Эти эпизоды шума в ушах были преходящими, разрешались без прекращения терапии тобрамицином и не ассоциировались с постоянным снижением слуха, определяемым на аудиограмме. Риск возникновения шума в ушах не увеличивался при повторных циклах лечения тобрамицином. В открытом исследовании и при пострегистрационном применении у нескольких пациентов с анамнезом предшествующего длительного применения или

одновременного внутривенного введения аминогликозидов наблюдалось снижение слуха (см. раздел 4.4). Парентеральное введение аминогликозидов ассоциировалось с гиперчувствительностью, ототоксичностью и нефротоксичностью (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции были сгруппированы по системно-органным классам в соответствии с классификацией медицинского словаря по нормативно-правовой деятельности (MedDRA) и классифицированы по частоте возникновения следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В таблице ниже представлены нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях тобрамицина.

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
Инфекции и инвазии	Грибковые инфекции, кандидоз полости рта	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Нечасто
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Вертиго, гипоакузия (снижение слуха), нейросенсорная тугоухость (см. раздел 4.4)	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель, дисфония	Часто
	Уменьшение объема форсированного выдоха, диспноэ (одышка), хрипы при дыхании, кровохаркание, боли в ротоглотке, продуктивный кашель (кашель с мокротой)	Нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	Гиперсекреция слюны (повышенное слюноотделение), глоссит, боли в верхних отделах живота, тошнота	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения, чувство дискомфорта в грудной клетке, сухость слизистых оболочек	Нечасто

Лабораторные и инструментальные данные	Повышение активности трансаминаз в крови	Нечасто
--	--	---------

Нежелательные реакции, представленные в таблице ниже, основаны на объединенных пострегистрационных данных, полученных с препаратами для небулайзерной терапии, содержащими тобрамицин.

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
Инфекции и инвазии	Ларингит	Редко
	Грибковые инфекции, кандидоз полости рта	Очень редко
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лимфоаденопатия	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакция гиперчувствительности	Очень редко
Нарушения метаболизма и питания	Анорексия	Редко
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль, афония (потеря голоса)	Редко
	Сомноленция (патологическая сонливость)	Очень редко
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Шум в ушах, снижение слуха (см. раздел 4.4)	Редко
	Заболевания уха, ушные боли	Очень редко
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель, фарингит, дисфония, диспноэ (одышка)	Нечасто
	Бронхоспазм, чувство дискомфорта в грудной клетке, нарушение функции легких, кровохаркание, носовое кровотечение, ринит, бронхиальная астма, продуктивный кашель (кашель с мокротой)	Редко
	Гипервентиляция, гипоксия, синусит	Очень редко

Желудочно-кишечные нарушения	Дисгевзия (извращение вкуса), изъязвления в полости рта, рвота, тошнота	Редко
	Диарея, боли в животе	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь	Редко
	Крапивница, зуд	Очень редко
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в спине	Очень редко
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения, пирексия (повышение температуры тела), боли в грудной клетке, боли, тошнота	Редко
	Чувство общего недомогания	Очень редко
Лабораторные и инструментальные данные	Снижение показателей функции лёгких	Редко

Наблюдались следующие дополнительные нежелательные реакции, некоторые из которых также являются часто встречающимися последствиями основного заболевания, но при возникновении которых не было возможности исключить причинно-следственную связь с ингаляционным введением тобрамицина: изменение цвета мокроты, инфекции дыхательных путей, миалгия, полипы носа и воспаление среднего уха.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>.

4.9. Передозировка

Симптомы

При ингаляционном введении тобрамицин имеет низкую системную биодоступность. Симптомом передозировки может быть сильная осиплость голоса.

При случайном внутривенном введении препарата ТОБРАМИЦИН Дж могут развиваться симптомы и признаки передозировки парентерально вводимого тобрамицина такие как головокружение, шум в ушах, вертиго, снижение слуха, в частности снижение восприятия звуков высоких тонов, респираторный дистресс-синдром с дыхательной недостаточностью, блокада нервно-мышечной передачи, а также нарушение функции почек.

Для оценки степени передозировки тобрамицина возможно определение концентрации тобрамицина в плазме крови.

Поскольку тобрамицин плохо всасывается из неповрежденного желудочно-кишечного тракта, при случайном проглатывании препарата ТОБРАМИЦИН Дж его токсическое действие маловероятно.

Лечение

В случае передозировки тобрамицина необходимо обеспечить наблюдение за пациентом, а также назначить соответствующую симптоматическую терапию, возможно проведение гемодиализа.

В случае острого развития токсического действия надо немедленно прекратить применение препарата ТОБРАМИЦИН Дж и провести исследование функции почек. В случае развития передозировки ингаляционного тобрамицина следует учитывать возможность того, что она может быть связана с его взаимодействием с препаратами, изменяющими (замедляющими) выведение тобрамицина из системного кровотока, или с другими лекарственными препаратами (см. раздел 4.5).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; аминогликозиды; другие аминогликозиды.

Код АТХ: J01GB01

Механизм действия

Тобрамицин является аминогликозидным антибиотиком, продуцируемым грибами вида *Streptomyces tenebrarius*. Основной механизм его действия – угнетение синтеза белка в микробной клетке, что приводит к нарушению проницаемости клеточной мембраны, её повреждению и последующей гибели бактериальной клетки.

Фармакодинамические эффекты

Активен в отношении широкого спектра грамотрицательных микроорганизмов, включая *Pseudomonas aeruginosa*. Бактерицидные концентрации тобрамицина в отношении *Pseudomonas aeruginosa* равны или несколько превышают минимальные ингибирующие концентрации (МИК).

Установленные предельные значения МИК для парентерального введения тобрамицина неприменимы для его ингаляционного введения. При муковисцидозе мокрота обладает ингибирующим действием на местную биологическую активность аминогликозидов при их небулайзерном введении. В связи с этим при ингаляции тобрамицина для развития его бактериостатического и бактерицидного действия на *P. aeruginosa* необходимо, чтобы концентрация тобрамицина в мокроте приблизительно в 10 и 25 раз, соответственно, превышала МИК, установленные для его парентерального введения. Установлено, что у 90 % и у 84 % пациентов, получавших ингаляции тобрамицина, достигались его концентрации в мокроте, соответственно в 10 раз и 25 раз, превышающие МИК для выделенных у них штаммов *P. aeruginosa*.

У большинства пациентов, у которых выделялись штаммы с величинами МИК для парентерального введения тобрамицина выше предельных значений, все же достигалась клиническая польза при ингаляциях тобрамицина.

В связи с отсутствием общепринятых предельных значений МИК тобрамицина для его ингаляций следует с осторожностью подходить к определению чувствительности или нечувствительности микроорганизмов в случае применения небулайзерной терапии тобрамицином.

В клинических исследованиях с ингаляционным тобрамицином большинство пациентов (88 %) с клиническими изолятами *P. aeruginosa* с исходными значениями МИК тобрамицина <128 мкг/мл показали улучшение легочной функции после лечения тобрамицином. У пациентов со штаммами *P. aeruginosa* с исходными значениями МИК тобрамицина ≥ 128 мкг/мл имелась меньшая вероятность его клинической эффективности.

На основании данных *in vitro* и/или опыта клинических исследований можно ожидать следующую чувствительность к тобрамицину у микроорганизмов, ассоциирующихся с легочными инфекциями при муковисцидозе: в группу чувствительных к тобрамицину микроорганизмов входят *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus*

aureus; нечувствительными являются *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes xylosoxidans*.

Лечение тобрамицином в клинических исследованиях показало небольшое, но четкое увеличение МИК тобрамицина, амикацина и гентамицина для протестированных клинических изолятов *P. aeruginosa*. Каждые дополнительные 6 месяцев лечения приводили к постепенному увеличению МИК, подобному по величине таковому, наблюдавшемуся в течение 6 месяцев в контролируемых клинических исследованиях.

Наиболее распространенным механизмом резистентности к аминогликозидам, наблюдаемым у изолятов *P. aeruginosa*, выделенных у хронически инфицированных пациентов с муковисцидозом, является развитие непроницаемости ее клеточной мембраны, приводящее к общей потере чувствительности микроорганизма ко всем аминогликозидам. Также было показано, что изоляты *P. aeruginosa*, выделенные у пациентов с муковисцидозом, проявляли адаптивную резистентность к аминогликозидам, для которой характерно восстановление чувствительности микроорганизмов после удаления антибиотика.

Клиническая эффективность и безопасность

В контролируемых клинических исследованиях лечение тобрамицином, проведенное с чередующимися циклами: 28 дней ингаляционного применения препарата (по 300 мг 2 раза в сутки) и 28 дней без применения препарата, приводило к улучшению легочной функции, при этом результаты поддерживались выше исходного уровня как во время 28-дневных периодов терапии, так и во время 28-дневных периодов без терапии.

Нет доказательств того, что пациенты, получавшие тобрамицин до 18 месяцев, подвергались большему риску инфицирования *B. cepacia*, *S. maltophilia* или *A. xylosoxidans*, чем могло бы ожидаться у пациентов, не получавших лечения тобрамицином. Из мокроты пациентов, получавших тобрамицин, чаще высевались микроорганизмы вида *Aspergillus*; однако клинические осложнения, такие как аллергический бронхолегочный аспергиллез, регистрировались редко и были сопоставимы по частоте с таковыми в контрольной группе.

Дети

В клинических исследованиях, проведенных с тобрамицином, отсутствуют данные о применении препарата у пациентов младше 6 лет.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

После небулайзерного введения у 6 пациентов с муковисцидозом среднее значение абсолютной биодоступности составляло около 9,1 % от дозы. Системная абсорбция при ингаляции тобрамицина является очень низкой с незначительным поступлением

ингалируемого тобрамицина в системный кровоток. Примерно 10 % массы тобрамицина, первоначально распыленного с помощью небулайзера, осаждается в легких, а остальные 90 % либо остаются в небулайзере, либо в ротоглотке и проглатываются, либо выдыхаются в окружающую среду.

Концентрация в мокроте

Через десять минут после ингаляции первой дозы 300 мг тобрамицина среднее значение концентрации тобрамицина в мокроте составляло 695,6 мкг/г (диапазон от 36 до 2638 мкг/г). Тобрамицин не накапливается в мокроте; после 20 недель терапии тобрамицином по вышеуказанной схеме средняя концентрация тобрамицина в мокроте в течение 10 мин после ингаляции составляла 716,9 мкг/г (диапазон от 40 до 2530 мкг/г). Наблюдалась высокая вариабельность концентраций тобрамицина в мокроте. Через 2 ч после ингаляции концентрация тобрамицина в мокроте снижалась приблизительно до 14 % от его концентрации, определяемой через 10 мин после ингаляции.

Концентрация в сыворотке крови

Среднее значение сывороточной концентрации тобрамицина через 1 ч после ингаляции одной дозы 300 мг тобрамицина у пациентов с муковисцидозом составляла 0,68 мкг/мл (диапазон: от 0,06 мкг/мл до 1,89 мкг/мл). После 20 недель терапии тобрамицином по вышеуказанной схеме среднее значение концентрации тобрамицина в сыворотке через 1 ч после введения препарата составляло 1,05 мкг/мл (диапазон: от ниже предела количественного определения до 3,41 мкг/мл).

Элиминация

Элиминация тобрамицина, вводимого с помощью ингаляции, не изучалась. Неабсорбированный тобрамицин после его ингаляции, по-видимому, выводится с откашливаемой мокротой.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Серной кислоты раствор 1 М или натрия гидроксида раствор 1 М (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами в небулайзере.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Поскольку препарат не содержит консервантов, его следует использовать сразу после вскрытия стерильной стеклянной ампулы. Любое количество неиспользованного раствора должно быть незамедлительно утилизировано и не сохраняться для последующего применения.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

При извлечении из холодильника, или когда охлаждение невозможно (например, при транспортировке) ампулы препарата (в оригинальной упаковке или без нее) могут храниться до 3 месяцев при температуре не более 25 °С.

Условия хранения после первого вскрытия см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл (для концентрации 60 мг/мл) и 4 мл (для концентрации 75 мг/мл) препарата в ампулы из прозрачного бесцветного стекла (гидролитический тип I). На каждую ампулу наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 4, 16, 28, 56 ампул вместе с инструкцией по медицинскому применению и ножом для вскрытия ампул или скарификатором ампульным вкладывают в пачку картонную с гофрированным вкладышем.

По 4 ампулы в контурную ячейковую упаковку из ПВХ. 1, 4, 7, 14 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению и ножом для вскрытия ампул или скарификатором ампульным вкладывают в пачку картонную.

Для стационаров: по 5 или 10 ампул вместе с инструкцией по медицинскому применению и ножом для вскрытия ампул или скарификатором ампульным вкладывают в коробку картонную с гофрированным вкладышем.

По 5 ампул в контурную ячейковую упаковку из ПВХ. Одну или две контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению и ножом для вскрытия ампул или скарификатором ампульным вкладывают в пачку картонную.

При использовании ампул с точкой или кольцом излома нож для вскрытия ампул и скарификатор ампульный не вкладывают.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Применение препарата ТОБРАМИЦИН Дж следует проводить с соблюдением общепринятых гигиенических стандартов. Небулайзер должен использоваться только одним пациентом и быть чистым и исправным. Его необходимо регулярно очищать и

дезинфицировать. Информация по очищению и дезинфекции небулайзера находится в инструкции по использованию, прилагаемой к небулайзеру.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Московская обл., Воскресенский р-он, г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м,
офис 4

Телефон: +7 (499) 503-01-92, +7 (980) 194-89-33

E-mail: info@jodas.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Московская обл., Воскресенский р-он, г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м,
офис 4

Телефон: +7 (499) 503-01-92, +7 (980) 194-89-33

E-mail: info@jodas.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ТОБРАМИЦИН Дж доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>