

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

Тобрамицин, 300 мг, раствор для ингаляций.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тобрамицин.

Каждый флакон содержит 300 мг тобрамицина (в виде сульфата) в 4 мл раствора для ингаляций.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для ингаляций.

Прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

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

Тобрамицин показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 6 до 18 лет для продолжительного лечения хронической легочной инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, у пациентов с муковисцидозом.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Не предназначен для парентерального применения.

Лечение препаратом Тобрамицин 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 одного флакона) два раза в сутки в течение 28 дней, независимо от массы тела пациента. Интервал между ингаляциями должен быть около 12 часов. После проведения 28-дневного курса лечения препаратом Тобрамицин последующий перерыв в применении препарата должен

составлять 28 дней. Следует строго соблюдать вышеуказанный режим лечения, чередуя 28-дневные курсы активной терапии с последующим 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 необходимость применения дополнительной антибактериальной терапии активной в отношении *Pseudomonas aeruginosa*.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Тобрамицин 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 следует применять с осторожностью у пациентов с установленными или предполагаемыми нарушениями функции почек. В случае развития нефротоксического действия применение препарата Тобрамицин 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 флакона препарата Тобрамицин (300 мг тобрамицина) 2 раза в сутки.

Дети

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

Способ применения

Ингаляционно.

Содержимое одного флакона используют однократно. Флакон следует открывать непосредственно перед использованием.

Максимальная переносимая суточная доза

Максимальная переносимая суточная доза тобрамицина до настоящего времени не установлена.

Указания по правильному использованию

Содержимое одного флакона (300 мг), перелитое в небулайзер, вводится путем ингаляции в течение приблизительно 15 мин 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: D10 0,65 мкм, D50 3,15 мкм, D90 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: D10 0,70 мкм, D50 3,36 мкм, D90 9,41 мкм).

Перед использованием лекарственного препарата необходимо прочесть инструкцию производителя небулайзера и компрессора.

Пациент вдыхает препарат Тобрамицин посредством ингаляции через мундштук небулайзера в положении сидя или стоя. Использование зажима на нос может помочь пациенту дышать через рот. При приеме тобрамицина важно, чтобы пациент продолжал проведение физиотерапии органов грудной клетки. По мере необходимости могут применяться соответствующие бронходилататоры. Если пациенты получают одновременно несколько препаратов по терапии органов дыхания, рекомендуется применять их в следующем порядке: бронходилататор, физиотерапия органов грудной клетки, иные лекарственные препараты, применяемые посредством ингаляций и Тобрамицин.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к тобрамицину, другим аминогликозидам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Общие предупреждения

Тобрамицин следует применять с осторожностью у пациентов с установленными или предполагаемыми нарушениями функции почек, слухового и/или вестибулярного аппарата, нарушениями нервно-мышечной передачи, а также с сильным активным кровохарканьем. 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 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 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 ингаляцией тобрамицина. Появление бронхоспазма на фоне применения бронходилататора может указывать на аллергическую реакцию. При подозрении на аллергическую реакцию применение препарата Тобрамицин 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

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 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. 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 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 данных о пациентах с инфекциями, вызываемыми *Burkholderia cepacia*.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одном флаконе, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействия 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 не следует применять одновременно с фуросемидом, этакриновой кислотой; а также с внутривенным введением мочевины или внутривенным введением и пероральным приемом 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 принимается во время беременности, или во время лечения препаратом Тобрамицин 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.

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 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. разделы 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
<i>Инфекции и инвазии</i>	Грибковые инфекции, кандидоз полости рта	Нечасто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Головная боль	Нечасто
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	Вертиго, гипоакузия (снижение слуха), нейросенсорная тугоухость (см. раздел 4.4.)	Нечасто
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Кашель, дисфония	Часто
	Уменьшение объема форсированного выдоха, диспноэ (одышка), хрипы при дыхании, кровохарканье, боли в ротоглотке, продуктивный кашель (кашель с мокротой)	Нечасто
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Гиперсекреция слюны (повышенное слюноотделение), глоссит, боли в верхних отделах живота, тошнота	Нечасто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Сыпь	Нечасто
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Астения, чувство дискомфорта в грудной клетке, сухость слизистых оболочек	Нечасто
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	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
<i>Инфекции и инвазии</i>	Ларингит	Редко
	Грибковые инфекции, кандидоз полости рта	Очень редко
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Лимфоаденопатия	Очень редко
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Реакции гиперчувствительности	Очень редко
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Анорексия	Редко
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Головокружение, головная боль, афония (потеря голоса)	Редко
	Сомноленция (патологическая сонливость)	Очень редко
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	Шум в ушах, снижение слуха (см. раздел 4.4.)	Редко
	Заболевания уха, ушные боли	Очень редко
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы,</i>	Кашель, фарингит, дисфония, диспноэ (одышка)	Нечасто

<i>органов грудной клетки и средостения</i>	Бронхоспазм, дискомфорт в грудной клетке, нарушение функции легких, кровохарканье, носовое кровотечение, ринит, бронхиальная астма, продуктивный кашель (кашель с мокротой)	Редко
	Гипервентиляция, гипоксия, синусит	Очень редко
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Дисгевзия (искажение вкуса), изъязвления в полости рта, рвота, тошнота	Редко
	Диарея, боли в животе	Очень редко
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Сыпь	Редко
	Крапивница, зуд	Очень редко
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Боль в спине	Очень редко
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Астения, пирексия (повышение температуры тела), боли в грудной клетке, боли, тошнота	Редко
	Чувство общего недомогания	Очень редко
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Снижение показателей функции легких	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.

Сообщения 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 системы 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, стр. 1

Телефон: + 7 (800) 550–99–03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <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 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 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 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, ее повреждению и последующей гибели бактериальной клетки.

Фармакодинамические эффекты

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

Предельные значения 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.

Чувствительность микроорганизмов

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 детей 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 минут после ингаляции составляла 716,9 мкг/г (диапазон от 40 до 2530 мкг/г). Наблюдалась высокая вариабельность концентраций тобрамицина в мокроте. Через 2 часа после ингаляции концентрация тобрамицина в мокроте снижалась приблизительно до 14 % от его концентрации, определяемой через 10 минут после ингаляции.

Концентрация в сыворотке крови

Среднее значение сывороточной концентрации тобрамицина через 1 час 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 крови через 1 час после введения тобрамицина составляло 1,05 мкг/мл (диапазон: от нижнего 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

Натрия гидроксида раствор 1 М или серной кислоты 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)

Невскрытый флакон

3 года.

Временное хранение

Допустимо хранить препарат в оригинальной упаковке (флакон в пачке или коробке) при температуре 25 °С в течение 28 дней.

После вскрытия

Поскольку препарат не содержит консервантов, его следует использовать сразу после вскрытия стерильного флакона. Любое количество неиспользованного раствора сразу должно быть утилизировано и не сохраняться для последующего применения (см. раздел 6.6.)

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (флакон в пачке или коробке) в холодильнике (2 – 8 °С). Условия хранения после временного хранения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 4 мл препарата во флаконы из темного стекла I гидролитического класса, герметично закупоренные пробками бромбутиловыми, обжатые алюминиевыми колпачками или колпачками алюминиевыми комбинированными, или комбинированными колпачками из алюминия и пластмассы.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

По 5 флаконов помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

По 1, 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров

10 контурных ячейковых упаковок с флаконами вместе с 5 – 10 листками-вкладышами помещают в коробку из картона гофрированного.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

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

Применение препарата Тобрамицин следует проводить с соблюдением общепринятых гигиенических стандартов. Небулайзер должен использоваться только одним пациентом и быть чистым и исправным. Его необходимо регулярно очищать и дезинфицировать. Информацию по очищению и дезинфекции небулайзера см. инструкцию по использованию, прилагаемую к небулайзеру.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АльТро»

107078, г. Москва, ул. Новорязанская, д. 18, стр. 21, этаж 1, пом. 14А.

Телефон: +7 (909) 906–28–04

Электронная почта: r.farmakonadzor@yandex.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АльТро»

107078, г. Москва, ул. Новорязанская, д. 18, стр. 21, этаж 1, пом. 14А.

Телефон: +7 (909) 906–28–04

Электронная почта: r.farmakonadzor@yandex.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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