

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

Тобрамицин ПСК, 75 мг/мл, раствор для ингаляций.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тобрамицин.

Каждый мл раствора для ингаляций содержит 75 мг тобрамицина.

Каждый флакон объемом 4 мл содержит 300 мг тобрамицина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для ингаляций.

Прозрачный бесцветный или слегка желтоватый раствор.

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

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

Вводить препарат парентерально нельзя.

Лечение препаратом Тобрамицин ПСК 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 флакона) 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 ПСК 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* (*P. aeruginosa*).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Тобрамицин ПСК следует применять с осторожностью у пациентов старшей возрастной группы, так как у них может быть снижена функция почек.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Дети

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

Способ применения

Ингаляционно.

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

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

Максимальная переносимая суточная доза

Максимальная переносимая суточная доза тобрамицина до настоящего времени не установлена.

Содержимое флакона (300 мг), перелитое в небулайзер, применяется в виде 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).

Пациент вдыхает препарат Тобрамицин ПСК посредством ингаляции через мундштук небулайзера в положении сидя или стоя. Использование зажима на нос может помочь пациенту дышать через рот. При применении 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 ПСК.

Указания по правильному использованию

Вскрыть флакон. Вылить лекарственный препарат в стеклянное горлышко небулайзера.

Содержимое одного флакона (300 мг), перелитое в небулайзер, вводится путем ингаляции в течение приблизительно 15 мин с помощью небулайзера для многократного использования.

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 ПСК 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 ПСК. Тобрамицин ПСК нельзя смешивать с другими ингаляционными препаратами.

Применение препарата Тобрамицин ПСК 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.

Хранить при температуре 2–8 °С (в холодильнике) в оригинальной упаковке для защиты от воздействия света. При извлечении из холодильника, или когда охлаждение невозможно (например, при транспортировке) флаконы препарата (в оригинальной упаковке или без нее) могут храниться до 3 месяцев при температуре не более 25 °С.

Раствор препарата Тобрамицин ПСК в стеклянном флаконе в норме является желтоватым; возможны некоторые вариации цвета, которые не указывают на какую-либо потерю активности, если препарат хранился в соответствии с рекомендациями по его хранению (см. раздел 6.4.).

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

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 ПСК 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 ПСК 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 ПСК 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 других клинических исследованиях токсического воздействия на слух, определяемого по жалобам пациентов на снижение слуха или с помощью аудиометрии, не наблюдалось.

Кровохарканье

Ингаляция растворов с помощью небулайзера может вызвать кашлевой рефлекс. Лечение препаратом Тобрамицин ПСК 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 5.2.). 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 ПСК 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 ПСК принимается во время беременности, или во время лечения препаратом Тобрамицин ПСК 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 ПСК.

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 эффектами, 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 ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), 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
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	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

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	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 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом или медицинской сестрой. 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 (Росздравнадзор)

109012, 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>

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, район Байконур, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21-92-86

Электронная почта: vigilance@dlsmi.kg

Сайт: <https://www.dlsmi.kg>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: <http://pharm.am>

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 ПСК 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 ПСК 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 ПСК 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 *P. aeruginosa*. Бактерицидные концентрации тобрамицина в отношении *P. aeruginosa* равны или несколько превышают 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 *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*; нечувствительными являются *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*), *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*), *Alcaligenes xylosoxidans* (*A. 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 высеивались 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

Серная кислота (для коррекции pH)

Натрия гидроксид

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.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В оригинальной упаковке (флаконы в пакете) для защиты от света при температуре от 2 °C до 8 °C. Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 4 мл раствора во флакон из прозрачного бесцветного стекла I гидролитического класса, закупоренный бромбутилкаучуковой пробкой и обкатанный алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «флип-офф». На каждый флакон наклеивают этикетку.

По 14 флаконов с вкладышем картонным или без него в пакет из комбинированного материала ПЭТ/Ал/ПЭ. На каждый пакет наклеивают этикетку.

По 1, 2 или 4 пакета вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

Картонная пачка снабжена этикеткой контроля первого вскрытия.

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 стерильной ампулы. Любое количество неиспользованного раствора, сразу должно быть утилизировано и не сохраняться для последующего применения.

Применение препарата Тобрамицин ПСК 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 «ПСК Фарма»

141983, Московская область, г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: +7 (499) 400 16 99; +7 (496) 218 19 19

Электронная почта: office1@rusbiopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская область, г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: +7 (800) 234 16 99

Электронная почта: pv@rusbiopharm.ru

Республика Беларусь

ООО «ФармАссистенс»

220131, г. Минск, ул. Гамарника 30, офис 404 (6 этаж)

Телефон: +375 29 640 42 86

Электронная почта: pv@pharmassistance.by

Республика Казахстан

ТОО АЛДИМЕД

050051, г. Алматы, микрорайон Самал 1, дом 1

Телефон: +7-727-263-27-34

Электронная почта: aldimed@mail.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «Медсервис.КГ»

720051, г. Бишкек, ул. Курманжан Датка, д. 131-133

Телефон: +996 312 36-90-39

Электронная почта: medservice.kg@mail.ru

Республика Армения

ООО «Рудиум Традинг»

г. Ереван, ул. Кочарян, д. 18/52

Телефон: +3 749 566 36 68

Электронная почта: rudiumtrading@gmail.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ:

Дата первой регистрации

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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