

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТОБРАМИНЕР

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Тобраминер

Международное непатентованное или группировочное наименование: тобрамицин

Лекарственная форма: раствор для ингаляций

Состав:

1 мл раствора содержит:

Дозировка 60 мг/мл действующее вещество: тобрамицин – 60,0 мг; *вспомогательные вещества:* натрия хлорид, 1 М раствор натрия гидроксида или 1 М раствор серной кислоты до pH 5,5-6,5, вода для инъекций до 1,0 мл.

Дозировка 75 мг/мл действующее вещество: тобрамицин – 75,0 мг; *вспомогательные вещества:* натрия хлорид, 1 М раствор натрия гидроксида или 1 М раствор серной кислоты до pH 5,5-6,5, вода для инъекций до 1,0 мл.

Описание: прозрачный бесцветный или со слегка желтоватым оттенком раствор.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-аминогликозид.

Код АТХ: J01GB01

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

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. 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 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 течении 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.

Другая информация

В контролируемых клинических исследованиях лечение тобрамицином, проведенное с чередующимися циклами: 28 дней ингаляционного приема препарата (по 300 мг 2 раза в сутки) и 28 дней без приема 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.

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

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.

Фармакокинетика

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 препарата Тобраминер 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.

Показания к применению

Продолжительное лечение хронической легочной инфекции, вызванной *синегнойной* палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*), у пациентов с муковисцидозом в возрасте от 6 лет и старше.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к тобрамицину, другим аминогликозидам или любым вспомогательным веществам препарата;
- Детский возраст до 6 лет (из-за отсутствия опыта клинического применения).

Отсутствует опыт применения тобрамицина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (концентрация креатинина в плазме крови более 2 мг/мл или 176,8 ммоль/л).

С осторожностью

У пациентов с установленными или предполагаемыми нарушениями функции почек, нарушениями функций слухового и/или вестибулярного аппаратов, с нервно-мышечными 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 (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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 Тобраминер принимается во время беременности, или вовремя лечения препаратом Тобраминер 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.

Период грудного вскармливания

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 Тобраминер.

Способ применения и дозы

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

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

Рекомендуемая доза для взрослых и детей старше 6 лет

Небулайзерная ингаляция взрослым и детям – по 300 мг (содержимое одноразовой стеклянной 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 Тобраминер 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).

Особые группы пациентов

Пациенты старшей возрастной группы (≥ 65 лет)

Тобрамицин следует применять с осторожностью у пациентов старшей возрастной группы, так как у них может быть снижена функция почек (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с почечной недостаточностью

Тобрамицин следует применять с осторожностью у пациентов с установленными или предполагаемыми нарушениями функции почек. В случае развития нефротоксического действия прием препарата Тобраминер следует прекратить до тех пор, пока сывороточная концентрация тобрамицина не станет ниже 2 мкг/мл (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с печеночной недостаточностью

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 одноразовой пластиковой ампулы препарата Тобраминер (300 мг тобрамицина) 2 раза в сутки.

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*.

Способ применения

Содержимое одной стеклянной ампулы 5 мл или 4 мл тобрамицина используют однократно. Одноразовую стеклянную ампулу следует открывать непосредственно перед использованием. Поскольку препарат не содержит консервантов, его следует использовать сразу после вскрытия стерильной стеклянной ампулы. Любое количество неиспользованного раствора сразу должно быть утилизировано и не сохраняться для последующего применения.

Максимальная переносимая доза

Максимальная переносимая суточная доза препарата Тобраминер до настоящего времени не установлена.

Содержимое одной ампулы (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).

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 Тобраминер 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 Тобраминер.

Препарат Тобраминер нельзя смешивать с другими ингаляционными препаратами.

Применение препарата Тобраминер 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) ампулы с препаратом (в оригинальной упаковке или без нее) могут храниться до 3 месяцев при температуре не более 25 °С.

Раствор препарата Тобраминер в ампулах в норме может быть 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 «Условия хранения»).

Побочное действие

В клинических исследованиях препаратов тобрамицина наиболее частыми нежелательными реакциями были нежелательные реакции со стороны органов дыхания (кашель и дисфония). 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: часто: ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно по имеющимся данным определить частоту встречаемости нежелательной реакции). В таблице ниже представлены нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях препаратов тобрамицина.

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
Инфекционные и паразитарные заболевания	Грибковые инфекции, кандидоз полости рта	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Нечасто
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Вертиго, гипоакузия (снижение слуха), нейросенсорная тугоухость (см. раздел «Особые указания»)	Нечасто
	Кашель, дисфония	Часто

Нарушения со стороны дыхательных путей органов грудной клетки и средостения	Уменьшение объема форсированного выдоха, диспноэ (одышка), хрипы при дыхании, кровохарканье, 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 расстройства и нарушения в месте введения	Астения, чувство дискомфорта в грудной клетке, сухость слизистых оболочек	Нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение активности трансаминаз в крови	Нечасто

В контролируемых клинических исследованиях, проведенных с другими лекарственными препаратами для небулайзерной терапии, содержащими тобрамицин, 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.

Наблюдались следующие дополнительные нежелательные эффекты, 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.

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
Инфекционные и паразитарные заболевания	Ларингит	Редко
	Грибковые инфекции, кандидоз полости рта	Очень редко
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лимфоаденопатия	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности	Очень редко
Нарушения со стороны обмена веществ 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 лабиринтные нарушения	Шум в ушах, снижение слуха (см. раздел «Особые указания»)	Редко
	Заболевания уха, ушные боли	Очень редко
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	Кашель, фарингит, дисфония, диспноэ (одышка)	Нечасто
	Бронхоспазм, чувство дискомфорта в грудной клетке, нарушение функции легких, кровохарканье, носовое кровотечение, ринит, бронхиальная астма, продуктивный кашель (кашель с мокротой)	Редко
	Гипервентиляция, гипоксия, синусит	Очень редко
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 скелетно-мышечной и соединительной ткани и костной ткани.	Боль в спине	Очень редко
Общие расстройства и нарушения 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

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 «Особые указания»).

Парентеральное введение аминогликозидов ассоциировалось с гиперчувствительностью, ототоксичностью и нефротоксичностью (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Передозировка

Симптомы

При ингаляционном введении тобрамицин имеет низкую системную биодоступность.

Симптомом передозировки может быть сильная осиплость голоса.

При случайном внутривенном введении препарата Тобраминер 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 тобрамицина 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 прием препарата Тобраминер 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 «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами»).

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

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. Тобрамицин не следует применять одновременно с фуросемидом, этакриновой кислотой; а также с внутривенным введением мочевины или внутривенным введением и пероральным приемом маннитола.

Перечисленные 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).

Особые указания

Общие предупреждения

Тобраминер 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 Тобраминер 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 Тобраминер 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 Тобраминер следует прекратить. Для купирования бронхоспазма следует проводить соответствующую общепринятую терапию.

Нервно-мышечные заболевания

Тобрамицин следует применять с большой осторожностью у пациентов с невромышечными 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-четырёхдневными 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 Тобраминер. 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.

Кровохаркание

Ингаляция растворов с помощью небулайзера может вызвать кашлевой рефлекс. Лечение препаратом Тобраминер пациентов с активным тяжелым кровохарканием 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 «Фармакодинамика»). В клинических исследованиях не было данных о пациентах с инфекциями, вызываемыми *Burkholderia cerasia*.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и 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.

Форма выпуска

Раствор для ингаляций 60 мг/мл, 75 мг/мл.

По 5 мл (дозировка 60 мг/мл) или 4 мл (дозировка 75 мг/мл) раствора в ампулы прозрачного бесцветного стекла типа I без/с цветной точкой или кольцом перелома. По 4 ампулы в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

По 1, 4, 7 или 14 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению и ножом для вскрытия ампул (скарификатором ампульным)* помещают в пачку картонную.

* при использовании ампул с точкой или кольцом перелома нож для вскрытия ампул и/или скарификатор ампульный не вкладывают.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.10.2023 № 20250
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «АлФарма», Россия

127247, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Восточное Дегунино,

ш. Дмитровское, д. 100, стр. 2, помещ. 4541R4

Производитель

ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО», Россия

Тверская обл., Вышневолоцкий район, пос. Зеленоградский, ул. Советская, д. 6а.

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Агентство по фармаконадзору «ФАРМКОМПЛАЕНС», Россия

117186, г. Москва, ул. Нагорная, д. 15-8, пом. I, оф. 61

Тел.: +7 (495) 142-24-87

Моб.: +7 (901) 369-45-95

e-mail: pv@farmakonadzor.com

Генеральный директор

С.М. Сидоров