



Министерство здравоохранения
Российской Федерации



2311741

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074
Телефон: (495) 698 45 38; (495) 698 15 74

Субъекты обращения
лекарственных средств

05.07.2019 № ОДН-1654/19

На № _____ от _____

О новых данных по безопасности и
внесении изменений в инструкцию по
применению лекарственного
препарата Брамитоб

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по организации и проведению фармаконадзора доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств и специалистов в области здравоохранения письмо ООО «Къези Фармасьютикалс» о новых данных по безопасности и внесении изменений в инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата Брамитоб (тобрамицин), раствор для ингаляций, 300 мг/4 мл.

Приложение: на 8 л. в 1 экз.

Врио руководителя

Д.В. Пархоменко

Специалистам здравоохранения*Информационное письмо***Уважаемые специалисты в сфере здравоохранения!**

Компания ООО «Къези Фармасьютикалс» выражает Вам свое почтение и информирует о внесении изменений в инструкцию по медицинскому применению тобрамицина, являющегося действующим веществом лекарственного препарата **Брамитоб, раствор для ингаляций, 300 мг/4 мл** (РУ ЛСР - 003882/08 от 21.05.2008).

Новые данные по фармакодинамике и эффективности

В связи со способностью мокроты пациентов с муковисцидозом ингибировать местную биологическую активность аминогликозидов при их ингаляционном введении, конкретизировано, что у этих пациентов для развития бактериостатического и бактерицидного действия на *P. aeruginosa* (синегнойную палочку) при ингаляции аэрозоля тобрамицина необходимо, чтобы концентрация тобрамицина в мокроте приблизительно в 10 и 25 раз, соответственно, превышала МПК, установленные для его парентерального введения. По данным клинических исследований 10-кратное и 25-кратное превышение МПК для выделенных у пациентов изолятов синегнойной палочки в мокроте достигалось у 90 % и 84 % пациентов, соответственно. Кроме этого, установлено, что у большинства пациентов, у которых выделялись штаммы с величинами МПК выше пограничных значений для парентерального введения тобрамицина, все же достигалась клиническая польза при его ингаляционном введении. Большая эффективность ингаляционного введения тобрамицина наблюдалась у пациентов с клиническими изолятами *P. aeruginosa* с исходными значениями МПК тобрамицина < 128 мкг/мл.

Установлены 2 механизма развития резистентности *P. aeruginosa*, выделенной у хронически инфицированных пациентов с муковисцидозом: развитие непроницаемости ее клеточной мембраны, приводящее к общей потере чувствительности этого микроорганизма ко всем аминогликозидам (наиболее распространенный вид резистентности); адаптивная

резистентность к аминогликозидам, для которой характерно восстановление чувствительности микроорганизмов после удаления антибиотика.

Сообщено, что в контролируемых клинических исследованиях лечение препаратом Брамитоб, 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. Также сообщено об отсутствии у хронически инфицированных пациентов с муковисцидозом увеличения риска инфицирования *B. cepacia*, *S. maltophilia* или *A. xylosoxidans* и развития аллергического бронхолегочного аспергиллеза на фоне лечения препаратом Брамитоб, хотя из мокроты пациентов, получавших тобрамицин, чаще высевались микроорганизмы вида *Aspergillus*. Но при этом клинические осложнения, такие как аллергический бронхолегочный аспергиллез, регистрировались редко и были сопоставимы по частоте с таковыми в контрольной группе.

Новые данные по фармакокинетике

Более подробно описаны основные фармакокинетические показатели препарата Брамитоб:

Абсорбция и распределение

Указано среднее значение абсолютной биодоступности у пациентов с муковисцидозом, составляющее 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, осаждаются в легких, а остальные 90 % либо остаются в небулайзере, либо в ротоглотке и проглатываются, либо выдыхаются в окружающую среду.

Концентрация в мокроте: уточнено среднее значение концентрации тобрамицина в мокроте через десять минут после ингаляции первой дозы 300 мг препарата Брамитоб, составляющее 695,6 мкг/г (диапазон от 36 до 2638 мкг/г). Добавлено, что тобрамицин не накапливается в мокроте: после 20 недель терапии препаратом Брамитоб в указанной в инструкции схеме средняя концентрация тобрамицина в мокроте в течение 10 мин после

ингаляции составляла 716,9 мкг/г (диапазон от 40 до 2530 мкг/г). Отмечена высокая вариабельность концентраций тобрамицина в мокроте, а также то, что 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 Брамитоб 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 тобрамицина

Указано, что элиминация тобрамицина, вводимого с помощью ингаляции, не изучалась, а также то, что неабсорбированный тобрамицин после его ингаляции, по-видимому, выводится с откашливаемой мокротой.

Уточненная формулировка показаний

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

Добавленные противопоказания

Кроме гиперчувствительности к тобрамицину, указано противопоказание гиперчувствительности к другим аминогликозидам или любым вспомогательным веществам препарата.

Дополнительно указано, что отсутствует опыт применения тобрамицина у пациентов с тяжелыми нарушениями функций почек (концентрация креатинина в плазме крови более 2 мг/дл или 176,8 ммоль/л).

Изменения в разделе «С осторожностью»

Из раздела «С осторожностью» удалены следующие состояния: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, сахарный диабет,

беременность (сведения о применении при беременности представлены в соответствующем разделе, см. ниже).

Добавлено, что необходимо с осторожностью применять препарат у пациентов пожилого возраста.

Дополнение раздела «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»

Уточнено, что 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 Брамитоб принимается во время беременности, или во время лечения препаратом Брамитоб у пациентки наступает беременность, пациентка должна быть проинформирована о существовании потенциального риска для плода.

Указано, что 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 Брамитоб.

Новая информация в разделе «Способ применения и дозы»

Уточнение характеристик небулайзера

Содержимое одной ампулы (300 мг) вводится путем ингаляции в течение приблизительно 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: 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: D₁₀ 0,70 мкм, D₅₀ 3,36 мкм, D₉₀ 9,41 мкм).

Применение препарата у особых групп пациентов

Добавлено, что необходимо учитывать состояние функции почек при применении тобрамицина у пациентов старшей возрастной группы и в этом случае режим дозирования должен подбираться индивидуально.

Тобрамицин следует применять с осторожностью у пациентов с установленными или предполагаемыми нарушениями функции почек. В случае развития нефротоксического действия прием препарата Брамитоб следует прекратить до тех пор, пока сывороточная концентрация тобрамицина не снизится ниже 2 мкг/мл.

Новые данные по нежелательным реакциям (НР)

Выделены отдельно а) НР, наблюдавшиеся при применении препарата Брамитоб и б) НР, основанные на объединенных пострегистрационных данных, полученных с препаратами для небулайзерной терапии, содержащими тобрамицин.

НР, наблюдавшиеся в клинических исследованиях препарата Брамитоб:

Часто: кашель, дисфония.

Нечасто: грибковые инфекции, кандидоз полости рта, головная боль, вертиго, гипоакузия (снижение слуха), нейросенсорная тугоухость, уменьшение объема форсированного выдоха, диспноэ (одышка), хрипы при дыхании, кровохарканье, боли в ротоглотке, продуктивный кашель (кашель с мокротой), гиперсекреция слюны (повышенное слюноотделение), глоссит, боли в верхних отделах живота, тошнота, сыпь, астения, чувство дискомфорта в грудной клетке, сухость слизистых оболочек, повышение активности трансаминаз в крови.

Дополнительно указано, что 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. 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.

НР, наблюдавшиеся в пострегистрационном периоде при применении препаратов для небулайзерной терапии, содержащих тобрамицин:

Нечасто: кашель, фарингит, дисфония, диспноэ (одышка).

Редко: ларингит, анорексия, головокружение, головная боль, афония (потеря голоса), шум в ушах, снижение слуха, бронхоспазм, чувство дискомфорта в грудной клетке, бронхиальная астма, нарушение функции легких, кровохарканье, носовое кровотечение, ринит, продуктивный кашель (кашель с мокротой), снижение показателей функции легких, астения, пирексия (повышение температуры тела), боли в грудной клетке, боли, сыпь, дисгевзия (извращение вкуса), изъязвления в полости рта, рвота, тошнота.

Очень редко: грибковые инфекции, кандидоз полости рта, лимфоаденопатия, реакции гиперчувствительности, сомнолencia (патологическая сонливость), заболевания уха, ушные боли, диарея, боли в животе, крапивница, зуд, боль в спине, чувство общего недомогания.

Добавленная информация в раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»

В клинических исследованиях при совместном применении небулайзерных ингаляций тобрамицина с лечением дорназой альфа, профиль безопасности тобрамицина не отличался от такового в контрольной группе.

Добавленная информация в раздел «Передозировка»

Лечение

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

В случае острого развития токсического действия надо немедленно прекратить прием препарата Брамитоб 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.

Дополнительная информация в разделе «Особые указания»

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 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.

Кроме этого даны более подробные описания нефротоксичности, ототоксичности, возможности развития кровохарканья.

Добавлен раздел «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.

Если у вас возникнут дополнительные вопросы по информации, изложенной в данном письме, просим направлять их по следующему адресу:

ООО «Къези Фармасьютикалс»
125190, г. Москва, ул. Лесная д.43,
Тел. представительства в России:
+7 495 9671212, факс: +7 495 9671211.
email: pharmacovigilance.ru@chiesi.com

С уважением,

Генеральный Директор
ООО «Къези Фармасьютикалс»



Литвищенко Ю.Ф.