

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
15.09.2016 № 973
Реєстраційне посвідчення
№UA/15301/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
16.08.2017 № 944

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

БРАМІТОБ
(BRAMITOB®)

Склад:

діюча речовина: тобраміцин;

1 ампула (4 мл) містить 300 мг тобраміцину;

допоміжні речовини: натрію хлорид, кислота сірчана, натрію гідроксид (для регулювання рН), вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інгаляцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин, жовтуватого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні аміноглікозиди.

Код АТХ J01G B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тобраміцин – аміноглікозидний антибіотик, який продукують мікроорганізми *Streptomyces tenebrarius*. Основний механізм дії полягає у порушенні синтезу білка, що призводить до зміни проникнення мембрани клітини, прогресуючого руйнування клітинної оболонки і врешті до загибелі клітини. Препарат чинить бактерицидну дію в концентраціях, рівних або дещо більших від подавляючих концентрацій.

Фармакокінетика.

Всмоктування та розподіл

Системне всмоктування після інгаляційного застосування тобраміцину дуже низьке, і обмежена кількість препарату після інгаляції потрапляє в системний кровотік. За оцінками приблизно 10 % маси препарату, введеного через небулайзер, потрапляє в легені, а решта 90 % залишається або в небулайзері, або на стінках ротової частини глотки, після чого хворий проковтує препарат або видихає в повітря.

Виведення

Виведення тобраміцину при інгаляційному застосуванні не вивчали. Неабсорбований після прийому препарату тобраміцин головним чином, вірогідно, виводиться з мокротинням.

Клінічні характеристики.

Показання. Лікування хронічної легеневої інфекції, спричиненої *Pseudomonas aeruginosa* у хворих на муковісцидоз.

Противоказання.

Застосування Брамітобу протипоказано пацієнтам із підвищеною чутливістю до тобраміцину, інших аміноглікозидів або до будь-якого компонента препарату.

Противоказане одночасне лікування сильнодіючими діуретиками, наприклад фуросемідом або етакриновою кислотою, які чинять ототоксичну дію.

Особливі заходи безпеки.

Загальні застереження.

Тобраміцин слід з обережністю застосовувати хворим із встановленим або підозрюваним порушенням функції нирок, функції вестибулярного і слухового апаратів або нейроп'язовою дисфункцією та при гострому активному кровохарканні. Необхідно проводити постійний контроль функції нирок і восьмої пари черепних нервів у пацієнтів із встановленою або підозрюваною нирковою недостатністю, а також у пацієнтів з вихідними показниками ниркової функції у межах норми, але з проявами ниркової дисфункції під час проведення лікування. При ознаках ураження нирок, вестибулярного та/або слухового апарату слід відмінити прийом препарату або відкорегувати дозу. З метою контролю концентрацій тобраміцину в сироватці крові, забір крові слід проводити шляхом венопункції, а не проколюванням пальця, оскільки така процедура не являється валідованою. Встановлено, що забруднення шкіри пальців препаратом та через розпилення тобраміцину можуть призвести до підвищених помилкових показників рівня препарату в сироватці крові. Миття рук безпосередньо перед проведенням аналізу не дозволяє повністю усунути залишки препарату.

Бронхоспазм.

При інгаляційному застосуванні тобраміцину, як і інших лікарських засобів, може розвинути бронхоспазм. Першу дозу Брамітобу слід вводити під медичним наглядом, із призначенням перед інгаляцією бронходилататора, якщо він вже входить у схему лікування хворого. До і після інгаляції слід вимірювати ОФВ1 (об'єм форсованого видиху). Якщо є докази бронхоспазму, викликаного застосуванням лікарського засобу у пацієнта, який не отримує бронходилататор, тест повинен бути повторений на окремому випадку із застосуванням бронходилататора. Розвиток бронхоспазму при терапії в присутності бронходилататора може свідчити про алергічну реакцію. При підозрі на алергічну реакцію прийом препарату Брамітоб необхідно відмінити. Для зняття бронхоспазму слід провести належну терапію.

Нейром'язові захворювання.

Тобраміцин слід з обережністю застосовувати пацієнтам із нейроп'язовими захворюваннями, такими як хвороба Паркінсона або інші стани, що характеризуються міастенією, включаючи міастенію гравіс, оскільки аміноглікозиди можуть посилювати м'язову слабкість через можливу курареподібну дію на нейроп'язову провідність.

Нефротоксичність.

Хоча нефротоксичність пов'язують із парентеральним прийомом аміноглікозиду, за даними клінічних досліджень тобраміцину, не надходило повідомлень про розвиток нефротоксичності. Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам із встановленою або підозрюваною нирковою дисфункцією та проводити контроль концентрацій тобраміцину в сироватці крові. Визначення кількісного вмісту в сироватці крові слід проводити після прийому двох або трьох доз, з інтервалами у три-чотири дні під час лікування, що у разі необхідності дасть змогу провести корекцію дози. У випадку виявлення змін у нирковій функції, контроль концентрацій тобраміцину в сироватці крові слід проводити частіше, а доза

або режим дозування мають бути змінені. Крім того, функція нирок має періодично оцінюватись повторно шляхом регулярного моніторингу рівнів сечовини та креатиніну, принаймні кожні 6 повних циклів лікування тобраміцином (180 днів лікування інгаляційним тобраміцином).

При появі ознак нефротоксичності лікування тобраміцином слід перервати до досягнення мінімальних концентрацій препарату в сироватці менше 2 мкг/мл. Після чого, відповідно до медичних показань, лікування тобраміцином можна відновити. Пацієнти, які одночасно отримують парентеральну терапію іншими аміноглікозидами, повинні перебувати під ретельним медичним наглядом у зв'язку з вірогідністю розвитку кумулятивної токсичності. Особливо важливо проводити моніторинг ниркової функції у хворих похилого віку, які можуть мати знижену функцію нирок, що може бути не виявлена за результатами рутинних скринінгових тестів, таких як рівень сечовини або креатиніну у сироватці крові. Доцільніше проводити визначення кліренсу креатиніну. Слід проводити аналіз сечі щодо підвищеної екскреції протеїну, клітин і циліндрів. Періодично слід проводити кількісне визначення креатиніну сироватки або кліренсу креатиніну (більш доцільно, ніж визначення сечовини крові).

Ототоксичність.

При парентеральному застосуванні аміноглікозидів відмічали розвиток ототоксичності, яка проявлялась як кохлеарною, так і вестибулярною токсичністю. Прояви вестибулярної токсичності можуть включати вертиго, атаксію або запаморочення.

Лікарям слід враховувати можливість того, що аміноглікозиди можуть призводити до вестибулярної та кохлеарної токсичності, і тому необхідно оцінювати функцію слуху під час лікування Брамітобом. Хворим із фактором ризику внаслідок попереднього тривалого прийому аміноглікозидів рекомендується провести аудіометричні дослідження до початку лікування тобраміцином. Поява шуму у вухах є тривожним сигналом, оскільки він є симптомом ототоксичності. Якщо хворий повідомляє про виникнення шуму в вухах або втрату слуху, лікар повинен розглянути можливість проведення аудіологічного обстеження. За можливості, рекомендується проведення періодичних аудіограм у пацієнтів, які отримують препарат тривало, а також, з цієї причини, у пацієнтів з високим ризиком розвитку ототоксичності. Пацієнти, які супутньо отримують парентеральні аміноглікозиди, мають бути під наглядом згідно клінічної необхідності з урахуванням ризику кумулятивної токсичності.

Кровохаркання.

При інгаляції розчинів для розпилення можливий прояв кашльового рефлексу. Застосування інгаляційного Брамітобу хворим із гострим активним кровохарканням слід проводити лише тоді, коли користь від лікування перевищує ризик провокації подальшої кровотечі.

Опірність мікроорганізмів.

За даними клінічних досліджень, у деяких хворих, які отримували інгаляції тобраміцином, відмічали підвищення мінімальної подавляючої концентрації аміноглікозиду відносно вивчених виділених штамів *P. aeruginosa*.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід уникати одночасного або послідовного застосування Брамітобу з іншими потенційно нефротоксичними або ототоксичними лікарськими засобами. Деякі діуретики можуть посилювати токсичність аміноглікозиду внаслідок зміни концентрації антибіотику в сироватці та тканинах. Не слід призначати Брамітоб одночасно з фуросемідом, етакриновою кислотою, сечовиною або манітолом.

Інші препарати, що збільшують потенційну токсичність аміноглікозидів при парентеральному введенні: амфотерицин В, цефалотин, циклоспорин, такролімус, поліміксин (ризик посилення нефротоксичності), препарати платини (ризик посилення нефротоксичності та

ототоксичності). Слід уникати застосування в комбінації з тобраміцином антихолінестерази та ботулотоксину через їх нейром'язову дію.

Особливості застосування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування Брамітобу під час вагітності або годування груддю можливе лише за умови, якщо очікувана користь для вагітної перевищує ризики для плода або дитини.

Вагітність. На сьогодні не отримано належних даних щодо застосування тобраміцину шляхом інгаляції вагітним жінкам. Однак при досягненні високих системних концентрацій у вагітних аміноглікозиди можуть становити ризик для плода (наприклад, вроджена глухота). У разі застосування Брамітобу під час вагітності або якщо вагітність настала під час лікування Брамітобом, пацієнтку слід попередити про потенційні ризики для плода.

Годування груддю. Тобраміцин виділяється з грудним молоком. Не встановлено, чи при інгаляційному застосуванні тобраміцину досягаються достатньо високі концентрації в сироватці для його визначення в грудному молоці. Через можливий ризик, пов'язаний із тобраміцином, розвитку ототоксичності та нефротоксичності у новонароджених слід прийняти рішення щодо відміни годування груддю або відміни лікування Брамітобом.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Не проводилось досліджень впливу на здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами. Тобраміцин, вірогідно, не впливає на здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами. Однак хворим, які планують керувати автомобілем або працювати з механізмами, слід бути обережними через можливість запаморочення.

Спосіб застосування та дози.

Брамітоб призначений лише для інгаляцій, а не для парентерального застосування.

Лікування має проходити під наглядом лікаря, що має досвід у лікуванні муковісцидозу.

Доза для дорослих і дітей віком від 6 років: по одній ампулі з однократною дозою (300 мг) двічі на добу (вранці та ввечері) впродовж 28 днів. Слід дотримуватись інтервалу між прийомами доз у межах 12 годин. Після 28 днів лікування Брамітобом, слід зробити перерву у прийомі препарату впродовж наступних 28 днів. Слід дотримуватись почергових 28-денних циклів активного лікування з подальшою відміною прийому препарату (28-денний цикл прийому препарату та 28-денний цикл перерви прийому препарату).

Пацієнти літнього віку

Тобраміцин слід із обережністю застосовувати хворим літнього віку, які можуть мати знижену ниркову функцію.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Тобраміцин слід із обережністю застосовувати хворим із встановленою або підозрюваною нирковою дисфункцією. При проявах нефротоксичності, лікування Брамітобом слід призупинити до зниження концентрації тобраміцину в сироватці крові нижче 2 мкг/мл.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Немає необхідності у зміні режиму дозування Брамітобу для пацієнтів із печінковою недостатністю.

Режим дозування не враховує масу тіла. Всім пацієнтам призначають по одній ампулі з однократною дозою Брамітобу (300 мг тобраміцину) двічі на добу.

Лікування тобраміцином проводять на циклічній основі, тривалість лікування визначає лікар із урахуванням досягнення у пацієнта покращення клінічної картини. У разі очевидного клінічного погіршення легеневого статусу слід розглянути можливість застосування додаткової антибактеріальної терапії.

Спосіб застосування

Ампулу з однократною дозою слід відкривати безпосередньо перед застосуванням. Невикористаний під час прийому дози розчин слід утилізувати і не зберігати для повторного застосування.

Прийом Брамітобу слід проводити, дотримуючись загальних стандартів гігієни. Пристрій, що використовується, повинен бути чистим і в належному робочому стані; небулайзер, який призначений лише для особистого користування, слід тримати в чистоті та регулярно проводити дезінфекцію (дивіться інструкцію для небулайзера для проведення його очистки та дезінфекції).

Максимально допустима добова доза Брамітобу не встановлена.

Інструкції щодо відкривання ампули:

- зігнути ампулу з однією дозою в обох напрямках;
- відділити ампулу від полоски, спочатку верхню частину, потім середину;
- відкрити ампулу, повернувши її верхню частину у напрямку, зазначеному стрілкою;
- помірним натисканням на стінки ампули вилити лікарський засіб у скляну трубку небулайзера.

Вміст ампули з однією дозою (300 мг), перелитою в небулайзер, вводять шляхом інгаляції впродовж 15 хвилин за допомогою небулайзера для багаторазового використання PARI LC PLUS із компресором PARI TURBO BOY (швидкість постачання препарату 6,2 мг/хв, загальний об'єм поставки 92,8 мг, середній аеродинамічний діаметр частинок: D₁₀ 0,65 мкм, D₅₀ 3,15 мкм, D₉₀ 8,99 мкм) або PARI LC SPRINT з компресором PARI BOY Sx (швидкість постачання препарату 6,7 мг/хв, загальний об'єм поставки 99,8 мг, середній аеродинамічний діаметр частинок: D₁₀ 0,70 мкм, D₅₀ 3,36 мкм, D₉₀ 9,41 мкм).

Інгаляції Брамітобом проводять у положенні пацієнта сидячи або стоячи при нормальному диханні через загубник небулайзера. Зажими для носа можуть допомогти пацієнту дихати через рот. Пацієнту слід продовжувати стандартний режим фізіотерапії грудної клітки. Застосування бронходилататорів слід продовжити в разі клінічної необхідності. При застосуванні декількох методів лікування дихальних порушень рекомендується такий порядок: бронходилататор, дихальна фізіотерапія, інші інгаляційні лікарські препарати і на завершення – Брамітоб.

Брамітоб не слід змішувати з іншими інгаляційними лікарськими засобами.

Діти.

Препарат застосовують дітям віком від 6 років.

Передозування.

Симптоми.

Як результат введення тобраміцину шляхом інгаляції має низьку системну біодоступність. Симптомами передозування може бути тяжка хриплість голосу.

У разі випадкового потрапляння Брамітобу всередину, розвиток токсичної дії маловірогідний, оскільки тобраміцин погано всмоктується із шлунково-кишкового тракту. При випадковому внутрішньовенному введенні Брамітобу, можуть розвинути симптоми парентерального передозування тобраміцином, такі як запаморочення, шум у вухах, вертиго, втрата слуху, респіраторний дистрес і/або нейром'язова блокада та ураження функції нирок.

Лікування.

При гострій токсичності прийом Брамітобу слід одразу відмінити і провести оцінку показників функції нирок. Для контролю передозування може бути корисним визначення рівня тобраміцину в сироватці крові. У разі передозування слід розглянути можливість взаємодії з іншими лікарськими засобами із почерговим виключенням Брамітобу або інших лікарських засобів.

Побічні реакції.

В контрольованих клінічних дослідженнях (4) та неконтрольованих клінічних дослідженнях з лікарським засобом Брамітоб (565 пацієнтів піддавалися лікуванню), найбільш поширені реакції відмічалися з боку дихальних шляхів (кашель і дисфонія). Небажані реакції, які відмічались у ході клінічних досліджень, зазначені у таблиці 1 відповідно до вказаної класифікації частоти: часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко (до $< 1/10000$).

Таблиця 1

Класи системи органів	Побічна реакція	Частота
Інфекції та інвазії	Мікоз, кандидоз ротової порожнини	Нечасто
З боку нервової системи	Головний біль	Нечасто
З боку органів слуху та рівноваги	Запаморочення, гіпакузія, нейросенсорна глухота	Нечасто
З боку дихальних шляхів, грудної клітини та середостіння	Кашель, дисфонія	Часто
	Зниження об'єму форсованого видиху, утруднене дихання, хрипи, кровохаркання, біль у глотці, продуктивний кашель	Нечасто
З боку травної системи	Підвищене слиновиділення, глосит, абдомінальний біль у верхній ділянці, нудота	Нечасто
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Висипання	Нечасто
Загальні порушення та порушення у місті введення	Астенія, відчуття дискомфорту у грудях, сухість слизової дихальних шляхів	Нечасто
Діагностичні дослідження	Підвищений рівень трансаміназ	Нечасто

Додаткові побічні ефекти, які, можливо, являються звичайним наслідком основного захворювання, але для яких не можна виключати наслідкового зв'язку з прийомом тобраміцину, включали: безбарвне мокротиння, інфекції дихальних шляхів, міалгія, поліпи у носовій порожнині та запалення середнього вуха.

Побічні реакції (зазначені з частотою відповідно до вищевказаної класифікації), про які відомо з кумулятивних даних постмаркетингового застосування препаратів, що містять інгаляційний тобраміцин.

Таблиця 2

Класи системи органів	Побічна реакція	Частота
------------------------------	------------------------	----------------

Інфекції та інвазії	Ларингіт	Рідко
	Мікоз, кандидоз ротової порожнини	Дуже рідко
З боку крові і лімфатичної системи	Лімфаденопатія	Дуже рідко
З боку імунної системи	Підвищена чутливість	Дуже рідко
З боку метаболізму та харчування	Анорексія	Рідко
З боку нервової системи	Запаморочення, головний біль, афонія	Рідко
	Сонливість	Дуже рідко
З боку органів слуху та рівноваги	Шум у вухах, втрата слуху	Рідко
	Хвороби вуха, вушний біль	Дуже рідко
З боку дихальних шляхів, грудної клітини та середостіння	Кашель, фарингіт, дисфонія, диспное	Нечасто
	Бронхоспазм, дискомфорт у грудях, погіршення легеневої функції, кровохаркання, носова кровотеча, риніт, астма, продуктивний кашель	Рідко
	Гіпервентиляція, гіпоксія, синусит	Дуже рідко
З боку травної системи	Дизгевзія, виразки в роті, блювання, нудота	Рідко
	Діарея, абдомінальний біль	Дуже рідко
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Висипання	Рідко
	Кропив'янка, свербіж	Дуже рідко
З боку кістково-м'язової системи, сполучної тканини	Біль у спині	Дуже рідко
Загальні порушення та порушення у місті введення	Астенія, гарячка, біль у грудях, біль, нудота	Рідко
	Слабкість	Дуже рідко
Дослідження	Зниження легеневої функції	Рідко

Термін придатності. 2 роки.

Після першого відкриття ампули, розчин використовують відразу.

Термін придатності під час застосування: стрипи з ампулами (закриті або відкриті) можна зберігати впродовж 3 місяців при температурі не вище 25 °С.

Розчин в ампулі, як правило, жовтуватого кольору; можуть відмічатись деякі зміни кольору, що жодним чином не вказує на втрату ефективності препарату за умов його зберігання згідно з інструкцією.

Умови зберігання.

Зберігати у холодильнику (2-8 °С) в оригінальній упаковці для захисту від світла. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 4 мл в ампулі, по 4 ампули в герметично запаяному стрипі; по 16, 28 або 56 ампул у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

К'езі Фармацеутиці С.п.А./ Chiesi Farmaceutici S.p.A..

Генетік С.п.А./ Genetic S.p.A..

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Віа Сан Леонардо 96, 43122, Парма, Італія/ Via San Leonardo 96 – 43122, Parma, Italy.

Квартал Канфора, 84084 Фішіано (Провінція Салерно), Італія/ Contrada Canfora – 84084 Fisciano (SA), Italy.

Заявник.

К'езі Фармас'ютікелз ГмбХ/ Chiesi Pharmaceuticals GmbH.

Місцезнаходження заявника та/ або представника заявника.

вул. Гонзагагассе 16/16, 1010 Відень, Австрія/ Gonzagagasse 16/16, 1010 Wien, Austria.

Дата останнього перегляду.

16.08.2017