



Министерство здравоохранения  
Российской Федерации

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

**РУКОВОДИТЕЛЬ**

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



2232029

Субъекты обращения  
лекарственных средств

04.07.2018 № 014-1639/18

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

О новых данных по безопасности  
лекарственного препарата  
Брамитоб

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств письмо ООО «Къези Фармасьютикалс» о новых данных по безопасности лекарственного препарата Брамитоб (МНН: Тобрамицин).

Приложение: на 5 л. в 1 экз.

М.А. Мурашко

## Специалистам здравоохранения

### Информационное письмо

### Уважаемые специалисты в сфере здравоохранения!

Компания ООО «Къези Фармасьютикалс» выражает Вам свое почтение и информирует о получении новых данных по безопасности применения 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.

Сообщается, 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 сообщается 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.

#### **Новые данные по фармакокинетике**

*Концентрация в мокроте:* через десять минут после ингаляции первой дозы 300 мг препарата Брамитоб 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 препаратом Брамитоб 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 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, вводимого с помощью ингаляции, не изучалась.

После внутривенного введения поступивший в системный кровоток тобрамицин элиминируется главным образом с помощью клубочковой фильтрации. Период полувыведения тобрамицина из сыворотки крови составляет приблизительно 2 ч. Менее 10 % находящегося в системном кровотоке тобрамицина связывается с белками плазмы крови. Неабсорбированный тобрамицин после его ингаляции, по-видимому, выводится с откашливаемой мокротой.

### Уточненная формулировка показаний

Лечение инфекций дыхательных путей, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, у пациентов с муковисцидозом в возрасте старше 6 лет.

### Добавленные противопоказания

- Гиперчувствительность к другим аминогликозидам или любым вспомогательным веществам препарата.
- Одновременный прием сильных диуретиков, таких как фуросемид и этакриновая кислота, которые обладают ототоксическим действием.

### Добавленная информация в раздел «С осторожностью»

С осторожностью в период грудного вскармливания (см. раздел «Беременность и период грудного вскармливания»).

### Новая информация по режиму дозирования

*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:  $D_{10}$  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:  $D_{10}$  0,70 мкм,  $D_{50}$  3,36 мкм,  $D_{90}$  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)

*Дополнительные НР, наблюдавшиеся с частотой «нечасто» при применении препарата Брамитоб*

*Нечасто:* хрипы при дыхании, боли в ротоглотке, гиперсекреция слюны, глоссит, чувство дискомфорта в грудной клетке, сухость слизистых оболочек, повышение активности трансаминаз в крови.

*Дополнительные НР, наблюдавшиеся в контролируемых исследованиях при применении других ингаляционных препаратов, содержащих тобрамицин*

Изменение цвета мокроты, инфекции дыхательных путей, миалгия, полипы носа и воспаление среднего уха (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).

*Дополнительные нежелательные реакции, наблюдавшиеся при постмаркетинговом применении препаратов для небулайзерной терапии, содержащих тобрамицин*

*Нечасто:* дисфония

*Редко:* чувство дискомфорта в грудной клетке, афония, снижение массы тела, снижение показателей исследования функции легких.

*Очень редко:* заболевания уха, диарея, боль в спине, чувство общего недомогания, крапивница, зуд, реакции гиперчувствительности.

**Добавленная информация в раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»**

Следует избегать одновременного и/или последовательного применения ингаляционного тобрамицина с препаратами, обладающими нефротоксичностью и ототоксичностью.

**Добавлен раздел «Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами»**

На основании данных о наблюдавшихся нежелательных реакциях тобрамицин, как предполагается, вряд ли может повлиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Тем не менее, поскольку возможно возникновение головокружения и/или вертиго, пациенты, которые собираются управлять транспортными средствами или использовать механизмы, должны соблюдать осторожность при занятии такими видами деятельности.

В связи с появлением у компании вышеуказанных данных компания ООО «Къези Фармасьютикалс» проводит работу по включению данной информации в инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата **Брамитоб, раствор для ингаляций, 300 мг/4 мл** (РУ ЛСР - 003882/08 от 21.05.2008).

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](mailto:pharmacovigilance.ru@chiesi.com)

С уважением,

Менеджер департамента по работе с  
государственными органами  
ООО «Къези Фармасьютикалс»  
Конт. тел. +7 968 867 53 56



Титова Е.Н.