

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТОБИ 300mg/5ml nebuliser solution

ТОБИ 300mg/5ml разтвор за пулверизиране

Национална агенция за лекарствата	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	7 - 6698 / 21. 01. 2010
Одобрено	75 / 19. 12. 09
71-20050096 / 21. 01. 2010	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една ампула от 5 ml съдържа 300 mg тобрамицин (tobramycin) като една доза

За помощните вещества виж т. 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор за пулверизиране.

Бистър, бледо жълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Продължително лечение на хронична белодробна инфекция, причинена от *Pseudomonas aeruginosa* при болни на възраст над 6 години с муковисцидоза.

Внимание трябва да се обърне на официалното ръководство за правилна употреба на антибактериални агенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

ТОБИ се прилага чрез пулверизиране. Не се прилага парентерално.

ДОЗИРОВКА

Препоръчителна доза за деца и възрастни е два пъти дневно една ампула в продължение на 28 дни. Времето между двата приема трябва да бъде 12 часа и не по-малко от 6 часа. След 28-дневен курс на лечение пациентите трябва да прекъснат терапията с ТОБИ за следващите 28 дни. Трябва да се поддържа цикъл от 28 дни терапия с 28 дни почивка.

Дозата не се определя на база телесно тегло. Всички пациенти трябва да приемат по една ампула ТОБИ (300 mg тобрамицин) два пъти дневно.

Контролираните клинични проучвания, които са проведени за период от шест месеца, използвайки дозиращата схема с ТОБИ описана по-долу показват, че подобрението в белодробната функция се поддържа над изходното ниво по време на 28 дневния период на почивка.



Схема на дозиране на ТОБИ в контролираните клинични проучвания

Цикъл 1		Цикъл 2		Цикъл 3	
28 дни	28 дни	28 дни	28 дни	28 дни	28 дни
ТОБИ 300 mg два пъти дневно, заедно с ежедневни- те грижи	Ежедневни грижи	ТОБИ 300 mg два пъти дневно, заедно с ежедневни- те грижи	Ежедневни грижи	ТОБИ 300 mg два пъти дневно, заедно с ежедневните грижи	Ежедневни грижи

Безопасността и ефикасността са оценени в контролирани и отворени проучвания с продължителност до 96 седмици (12 цикъла), но не са проучени пациенти на възраст по-малка от 6 години, пациенти с ФЕО1 <25% или >75% , или пациенти с Burkholderia cepacia.

Терапията трябва да бъде назначена от лекар с опит в лечението на муковисцидоза.

Терапията с ТОБИ се провежда по цикличен режим, докато лекаря смята че има клинична полза за пациента от включването на ТОБИ към терапевтичната схема. Ако се установи клинично влошаване на белодробната функция, трябва да се предвиди допълнително антипсевдомонасно лечение.

Клиничните проучвания показват, че микробиологичният доклад, показващ *in vitro* резистентност, не изключва непременно клинична полза за пациента.

Начин на приложение

Съдържанието на една ампула се изпразва в пулверизатора и се прилага с вдишвания с продължителност около 15 минути, използвайки ръчен пулверизатор за многократна употреба PARI LC PLUS, с подходящ компресор. Подходящи са компресори, които при свързване с PARI LC PLUS, дават скорост на струята 4-6 литра/минута и/или поддържащо налягане от 110-217 kPa. Инструкциите на производителя за употреба и поддръжка на пулверизатора и компресора трябва да се спазват.

ТОБИ се вдишва в право или седнало положение на пациента при нормално вдишване чрез наконечника на пулверизатора. Запушването на носа може да помогне на пациента да диша през устата. Пациентът трябва да продължи стандартната схема на физиотерапия на гърдния кош. Приложението на подходящи бронходилататори трябва да се продължи, докато е клинично необходимо. Когато пациентите получават няколко различни респираторни терапии, е препоръчително да се приемат в следната последователност: бронходилататор, физиотерапия на гърдния кош, други пулверизаторни лекарствени продукти и накрая ТОБИ.

Максимално поносима дневна доза

Максимално поносимата дневна доза за ТОБИ не е определена.

4.3 Противопоказания

Приложението на ТОБИ е противопоказано за всеки пациент с доказана свръхчувствителност към който и да е аминогликозид.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи предупреждения

За информация при бременност и кърмене виж 4.6

ТОБИ трябва да се използва с повишено внимание от пациенти с доказана или подозирана бъбречна, слухова, вестибуларна или нервномускулна дисфункция или тежка форма на активно заболяване.



Серумната концентрация на тобрамицин трябва да се проследява само чрез кръвна проба от вена, а не от пръста, което е невалидиран метод. Наблюдавано е, че замърсяването на кожата на пръста от приготвянето и пулверизирането на ТОБИ може да доведе до лъжливо увеличени нива на лекарството в серума. Това замърсяване не може да се отстрани напълно чрез измиване на ръцете преди изследването.

Бронхоспазъм

Бронхоспазъм може да се появи по време на пулверизиране на лекарствени продукти и е наблюдаван при приложение чрез пулверизатор на тобрамицин. Първата доза на ТОБИ се прилага при пряко наблюдение, използвайки бронходилататор преди пулверизиране, ако това е част от настоящата теревтична схема на пациента. ФЕО1 се измерва преди и след пулверизиране. При наличие на бронхоспазъм, предизвикан от терапията при пациент, който не приема бронходилататор, пробата трябва да се повтори, прилагайки бронходилататор. Наличието на бронхоспазъм при приложение на бронходилатираща терапия може да предизвика алергична реакция. При съмнение за алергична реакция, приложението на ТОБИ трябва да се прекрати. Бронхоспазмът трябва да се подтисне по подходящ медицински начин.

Нервно мускулни нарушения

ТОБИ се прилага с повишено внимание при пациенти с нервномускулни нарушения, както паркинсонизъм, или други състояния, характеризирани се с миастения, включително миастения гравис, тъй като аминокликозидите могат да увеличат мускулната слабост, като резултат от потенциалния лечебноподобен ефект върху нервномускулната функция.

Нефротоксичност

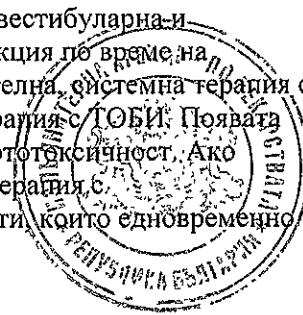
Въпреки че нефротоксичността се свързва с параентерална аминокликозидна терапия, не е наблюдавана нефротоксичност по време на клинични проучвания с ТОБИ.

Лекарственият продуктът трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с установена или предполагаема бъбречна дисфункция, както и да се проследява серумната концентрация на тобрамицин. Пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (стойности на креатинин $> 2 \text{ mg/dl}$ или $176,8 \text{ mmol/l}$) не бяха включени в клиничните проучвания. Настоящата клинична практика предполага оценка на бъбречната функция. Нивата на уреа и креатин се определят на всеки шест пълни цикъла на терапия с ТОБИ (180 дневна аминокликозидна терапия). При наличие на данни за нефротоксичност, терапията с тобрамицин се прекратява до спадане на серумните концентрации под 2 mcg/ml . Тогава терапията с ТОБИ може да се възобнови по преценка на лекаря. Пациенти, които приемат едновременно параентерално аминокликозиди, трябва да се проследяват по клинично подходящ начин, поради опасност от повишаване на токсичността.

Ототоксичност

Ототоксичността, проявена като вестибулотоксичност и кохлеотоксичност е наблюдавана при параентерален прием на аминокликозиди. Вестибулотоксичността се проявява със залягане, световъртеж и атаксия. Ототоксичността, измерена чрез оплаквания от намален слух или чрез отометрични изследвания, не е наблюдавана при терапия с ТОБИ по време на контролирани клинични проучвания. В някои отворени клинични проучвания, както и от клинични данни събрани след регистрацията на продукта, при ограничен брой болни с анамнеза за продължителен или съпътстващ интравенозен прием на аминокликозиди, са били установени данни за загуба на слуха.

Лекарите трябва да имат предвид, че приема на аминокликозиди може да причини вестибуларна и ототоксичност и да провеждат подходящи изследвания за оценка на слуховата функция по време на терапия с ТОБИ. При пациенти с повишена опасност поради предишна, продължителна, системна терапия с аминокликозиди е необходима оценка на слуховата функция преди назначаване терапия с ТОБИ. Появата на шум в ушите изисква повишено внимание, тъй като е продромален синдром на ототоксичност. Ако пациент съобщи за поява на шум в ушите или за намаляване на слуха по време на терапия с аминокликозиди, лекарят трябва да насочи пациента за отологична оценка. Пациенти, които едновременно



приемат параентерално аминокликозиди трябва да се проследяват по клинично подходящ начин, поради възможността от повишаване на токсичността.

Кръвохрачене

Инхалирането на разтвора може да предизвика рефлексорна кашлица. Приложението на ТОБИ при пациенти с активно тежко кръвохрачене е показано само, когато ползата от терапията е по-голяма от опасността да се предизвика по-голям кръвоизлив.

Микробна резистентност

В клинични проучвания някои пациенти на терапия с ТОБИ са показали увеличаване на аминокликозидната минимална подтискаща концентрация към щамове *P. aeruginosa*, които са изследвани. Съществува теоретична опасност при пациенти, лекувани с пулверизаторен тобрамицин да развият *P. aeruginosa* с резистентност към интравенозния тобрамицин (вж. точка 5.1).

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

В клинични проучвания, болни които приемали ТОБИ едновременно с dornase alfa, B-антагонист, пулверизаторни кортикостероиди и други орални или парентерални антипсевдомонадни антибиотици дават нежелани странични реакции, еднакви с тези при контролната група. Едновременното и/или последователното приемане на ТОБИ с други терапевтични вещества с ото- и нефротоксичност трябва да се избягва. Някои диуретици могат да увеличат токсичността на аминокликозидите, променяйки серумната или тъканната им концентрация. ТОБИ не се прилага едновременно с фуросемид, урея или манитол.

Други фармацевтични продукти, за които се знае, че увеличават токсичността на параентерално прилагани аминокликозиди са:

Амфотерцин В, цефалотин, циклоспорин, такролимус, плимиксини (опасност от повишена нефротоксичност).

Платиниеви компоненти (опасност от повишена нефро- и ототоксичност).

Антихолинестеразни вещества, botolinium toxin (въздействие върху нервномускулния синапс).

4.6 Бременност и кърмене

ТОБИ не трябва да се прилага по време на бременност и кърмене, освен, ако ползата от неговия прием, надвишава опасността за ембриона или плода.

Бременност

Няма достатъчно данни от приложение на пулверизаторен тобрамицин при бременни. Проучвания с животни не показват тератогенно действие на тобрамицин (вж. точка 5.3). Все пак аминокликозидите могат да предизвикат увреда на плода (вродена глухота), когато се достигнати системно високи концентрации при бременни. Ако ТОБИ се прилага по време на бременност или пациентката забременее по време на терапия с ТОБИ, тя трябва да бъде запозната с възможната опасност за плода.

Кърмене

Системно прилаган тобрамицин се отделя с майчиното мляко. Не е доказано, дали прилагането на ТОБИ се достигат достатъчно високи серумни концентрации на тобрамицин, открити в майчиното мляко. Поради възможната ототоксичност и нефротоксичност у новородени и кърмачета, трябва да се вземе решение, дали да се прекъсне кърменето или терапията с ТОБИ.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на познатите нежелани странични реакции на лекарството, не се предполага, че ТОБИ повлиява способността за шофиране и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В контролирани клинични проучвания промяната на гласа и шума в ушите са били единствените нежелани странични реакции, наблюдавани при пациенти, приемащи ТОБИ (13% в групата приемащи ТОБИ към 7% в контролната група) и съответно (3% в ТОБИ групата към 0% в контролната група). Епизодите на шум в ушите бяха преходни и отшумяват без прекъсване на терапията с ТОБИ и не са свързани с постоянна загуба на слуха. Не се наблюдава повишен риск от поява на шум в ушите при повтарящи се терапевтични цикли с ТОБИ.

Други странични ефекти, някои от които са обичайни последствия от заболяването, поради невъзможност да се изключи влиянието на ТОБИ, са: промяна в цвета на храрките, инфекция на респираторния тракт, миалгия, носна полипоза и възпаление на средното ухо.

В периода след регистрация на продукта са били съобщени нежелани странични реакции със следната честота:

Тяло като цяло

Рядко	Болка в областта на гръдния кош, астения, температура, главоболие
Много рядко	коремна болка, микоза, общо неразположение, гръбна болка, алергични реакции, включително уртикария и сърбеж

Храносмилателна система

Рядко	Гадене, анорексия, язви на лигавицата на устата, повръщане
Много рядко	Диария, устна монилиаза

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много рядко	Увеличени лимфни възли
-------------	------------------------

Нарушения на нервната система

Рядко	Световъртеж
Много рядко	Сомнолентност

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Не рядко	Промяна на гласа (включително дрезгавост), диспнея, усилена кашлица, фарингит
Рядко	Бронхоспазъм, стягане в гръдния кош, кашлица, задушаване, увреда на белия дроб, повишено храркоотделяне, намалена белодробна функция, арингит, епистаксис, ринит, астма
Много рядко	Хиперпнеа, хипоксия, синусит

Специфично

Рядко	Шум в ушите, промяна на вкуса, загуба на слуха, афония
Много рядко	Повреда на слуховия анализатор, болки в ушите

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Рядко	Обрив
-------	-------

От отворени клинични проучвания и от придобития клиничен опит, някои пациенти с анамнеза за продължителен предшестваш или съпътстващ интравенозен прием на аминогликозиди имат загуба на слуха (вж. точка 4.4). Парентералното приложение на аминогликозиди се свързва със свръхчувствителност, ототоксичност и нефротоксичност (вж. точка 4.3, 4.4).



4.9 Предозиране

Приложението чрез вдишване отвежда до ниска системна бионаличност на тобрамицин. Симптомите на предозиране могат да се проявяват чрез дрезгавост на гласа.

При на случаен прием на ТОБИ през устата се изключва каквато и да е токсичност, тъй като тобрамицин не се резорбира от стомашно-чревната лигавица.

В случай на нежелано интравенозно приложение на ТОБИ, симптоми на парентерално предозиране с тобрамицин се проявяват, като: залитане, шум в ушите, световъртеж, загуба на слуховата острота, дихателна недостатъчност и/или нервно-мускулен блокаж и бъбречна недостатъчност.

Острата токсичност трябва да се третира с незабавно прекъсване на ТОБИ и трябва да се изследва бъбречната функция. Серумните концентрации на тобрамицин са в помощ при наблюдаване на предозиране. В случай на предозиране, възможността за лекарствено взаимодействието с промени при отделянето на ТОБИ или на другите лекарствени вещества, трябва да се предвиди.

5. Фармакологични особености

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група - АТС J01GB01

Общи особености

Тобрамицин е аминогликозиден антибиотик, секретирани от *Streptomyces tenebrarius*. Той подтиска протеиновата синтеза, водейки до променена пропускливост на клетъчната мембрана, степенно накъсване на клетъчната обвивка и накрая до клетъчна смърт. Той притежава бактерицидно действие в концентрации равни или малко по-високи от концентрациите на инхибитора.

Граници

Установените граници на чувствителност при парентералното приложение на тобрамицин са неподходящи за приложението на терапевтичния продукт с пулверизатор.

Експекторацията при муковисцидоза намалява биологичното действие на аерозолния аминогликозид. Това изисква концентрацията на аерозолния тобрамицин в храчките да е десет до двадесет и пет пъти повече от Минималната Инхибираща Концентрация (MIC), за да се достигне до максимален бактерициден ефект срещу *Ps. aeruginosa*.

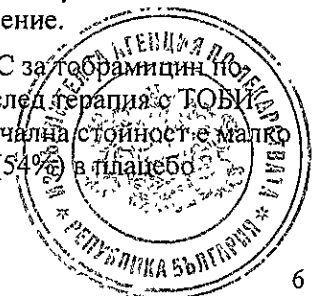
При контролираните клинични проучвания 97% от пациентите, които са приемали ТОБИ, са постигнали концентрация в храчките десет пъти по-висока от най-високата *Ps. aeruginosa* MIC, която се изолира от пациента. 95% от пациентите, които са приемали ТОБИ са постигнали двадесет и пет пъти по-висока от най-високата MIC.

Клинична полза се постига при болшинството от пациентите, при които са изолирани щамове със стойности на MIC по-високи от стойностите при парентерално приложение.

Чувствителност

При прилагането на аерозолен тобрамицин е необходимо внимание при диференциране на микроорганизмите като чувствителни и нечувствителни към аерозолния тобрамицин, поради отсъствието на метод, определящ тяхната граница на чувствителност за пулверизаторно приложение.

При клинични проучвания с ТОБИ повечето пациенти с щамове *Ps. aeruginosa* с MIC за тобрамицин по-малко от 128 Mgr/ml като начална стойност, подобряват белодробната си функция след терапия с ТОБИ. Пациенти с щамове *Ps. aeruginosa* с MIC по-висока или равна на 128 Mgr/ml като начална стойност е малко вероятно да се подобрят клинично. Независимо от това седем от тринадесет болни (54%) в плацебо



контролирани проучвания, от които са изолирани щамове с MIC по-голяма или равна на 128 Mgr/ml и които са приемали ТОБИ, са постигнали подобрение в белодробната функция.

Въз основа на in vitro факти и/или на опита от клиничните проучвания, организмите, които се изолират при белодробна инфекция у болни с муковисцидоза и се очаква да се повлияят от терапия с ТОБИ са следните:

Чувствителни	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Нечувствителни	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>

От клиничните проучвания се установи, че при лечение с ТОБИ имаме малко, но ясно увеличение на MIC за тобрамицин, амикацин и гентамицин за *Ps. aeruginosa*, които се изследвани. Всяко следващо шестмесечно лечение имаше увеличение еднакво по размер с увеличението в шестте месеца на контролирани проучвания. Най-честия механизъм на резистентност към аминокликозиди, наблюдаван в *Pseudomonas aeruginosa*, изолирани от пациенти с муковисцидоза е импермабилитетът, определен от пълна липса на чувствителност към всички аминокликозиди. Установява се и адаптивна аминокликозидна резистентност на *Ps. Aeruginosa*, изолирани от пациенти с муковисцидоза, която се характеризира с възвръщане на чувствителността при отстраняване на антибиотика.

Други

Няма данни, че при пациенти, лекувани 18 месеца или повече с ТОБИ имат увеличен риск от поселяване с *B. cepacia*, *S. maltophilia*, *A. xylosoxidans*, от очакваното при пациенти не лекувани с ТОБИ.

При болни лекувани с ТОБИ по-често са били изолирани *Aspergillus*; клинични данни за алергична бронхиална аспергилоза (АВРА) са рядко докладвани и са със същата честота както в контролната група.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция и разпределение

Концентрация в храчките: десет минути след инхалация на първата 300 mg доза ТОБИ, средната концентрация на тобрамицин в храчките е 1,237mcg/g (обхват: 35 до 7,414 mcg/ml). Тобрамицин не се натрупва в храчките след двадесетседмичен терапевтичен курс с ТОБИ. Средната концентрация на тобрамицин в храчките десет минути след инхалация е 1,154mcg /g (обхват: 39 до 8,085 mcg/ml). Наблюдавана е широк спектър на концентрацията на тобрамицин в храчките. Два часа след инхалация концентрацията е 14% по-ниска от концентрацията на тобрамицин, измерена след първите десет минути след инхалация.

Серумна концентрация: средна концентрация на тобрамицин един час след инхалация на единствена доза от 300 mg ТОБИ при пациенти с муковисцидоза е 0,95 mcg /ml (под границата от 3,62 [BLQ] mcg/ml). След двадесетседмична терапия с ТОБИ средната серумна концентрация на тобрамицин един час след приема е 1,05 mcg /ml (BLQ-3,41 mcg/ml).

Отделяне

Екскрецията на тобрамицин, приложен с пулверизатор не е проучена.

При интравенозно приложение, системно абсорбирания тобрамицин се отделя от бъбреците чрез гломерулна филтрация. Времето на полуживот на тобрамицин в серума е приблизително 2 часа. По-малко от 10% от тобрамицин се свързва със серумните протеини.

Неабсорбираното количество тобрамицин след приложение на ТОБИ най-вероятно се отделя с храчките.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, базирани на проучвания за фармакологична безопасност, токсичност, генетична токсичност, или репродуктивна токсичност откриват, че основната опасност за пациентите са нефро- и ототоксичността. В тези проучвания органите, подложени на токсичност са бъбреците и кохлеарните функции. Като цяло, токсичността се проявява при системни концентрации на тобрамицин по-високи от тези, които се постигат след инхалация на клинично препоръчителните дози.

Няма проучвания за тератогенност с пулверизаторен тобрамицин, но от проучвания с подкожно инжектиране на 100 mg/kg на ден на плъхове при максимално поносима доза от 20 mg/kg на ден за зайци по време на органогенезата, няма данни за тератогенност. Не е възможно да се определи тератогенността при по-високи парентерални дози при зайците, тъй като се предизвиква отравяне на майката и аборт. Базирайки се на данните при животни, рискът от нивата токсичност (ототоксичност) в пренатален период не може да се изключи.

5. Фармацевтични данни

6.1 Състав на помощните вещества

Натриев хлорид
Вода за инжекции
Сярна киселина и натриева основа за корекция на рН.

6.2 Несъвместимост

ТОБИ не трябва да се разрежда или смесва с каквото и да е друго лекарствено вещество в пулверизатора.

6.3 Срок на годност

3 години

Съдържанието на ампулата трябва да се използва веднага след нейното отваряне (вж. точка 6.6).

6.4 Начин на съхранение

Да се съхранява при температура от 2 – 8°C. Да съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. ТОБИ е чувствителен на пряка светлина.

Ако няма възможност да се съхранява в хладилник, опаковка на ТОБИ (цялостна или отворена) може да се съхранява до 28 дни при температури до 25°C.

Разтворът ТОБИ е бледо жълт. Ако разтворът се съхранява според инструкцията промяна в цвета не е знак за загуба на активността на лекарственото вещество.

6.5 Съдържание на опаковката

ТОБИ се разпространява като 5 ml единични дози в полиетиленови ампули. Всяка опаковка съдържа 56, 112 или 168 ампули, които респективно, са разделени на четири, осем или дванадесет пакета от фолио. Всеки пакет съдържа 14 ампули, опаковани върху пластмасова поставка.

6.6 Инструкции за употреба

ТОБИ е стерилен, незапалим воден разтвор за еднократна употреба. Поради отсъствие на консерванти съдържанието на ампулата трябва да се използва веднага след отварянето и, а остатъците да се изхвърлят. Отворените ампули не трябва да се съхраняват за повторна употреба!



6. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Pharma GmbH,
Roonstrasse 25,
90429 Nuernberg,
Германия

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

2005009

9. ДАТА НА ПЪРВАТА РЕГИСТРАЦИЯ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РЕГИСТРАЦИЯТА

В Европа: 10 Декември 2004 г.

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА

Септември 2005 г.

