

Handwritten signature or initials in the top right corner.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТОБИ (ТОБИ)
300mg/5ml разтвор за пулверизиране

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11884/02.11.05

681/13.09.05

Handwritten signature over the stamp.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една ампула от 5 ml съдържа 300 mg 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 tobramycin) 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 ежедневните грижи	Ежедневни грижи	ТОБИ 300 mg два пъти дневно, заедно с ежедневните 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* серасіа.

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

Терапията с ТОБИ се провежда по цикличен режим, докато лекарят 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 гръдния кош. Приложението на подходящи бронходилататори трябва да се продължи, докато е клинично необходимо. Когато пациентите получават няколко различни респираторни терапии, е препорачително да се приемат в следната последователност: бронходилататор, физиотерпия на гръдния 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 дизфункция или тежка форма на активно хемоптоезе.

Серумната концентрация на tobramycin 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 tobramycin. 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. Бронхоспазъмът 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 дизфункция, както и да се проследява серумната концентрация на tobramycin. Пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (стойности на креатинин $> 2\text{mg/dL}$ или 176.8mmol/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 tobramycin се прекратява до спадане на серумните концентрации под 2mcg/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 аминогликозиди. Вестибулотоксичността се проявява със залитане, 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 аминогликозиди, са били установени данни за загуба на слуха.

Лекарите трябва да имат предвид, че приема на аминогликозиди 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 аминогликозиди 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 аминогликозиди, лекарят трябва да насочи пациента за отологична оценка. Пациенти, които едновременно приемат параентерално аминогликозиди 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 аминогликозидната минимална подтискаща концентрация към щамове *P. aeruginosa*, които са изследвани. Съществува теоретична опасност при пациенти, лекувани с пулверизаторен tobramycin да развият *P. aeruginosa* с резистентност към интравенозния tobramycin (виж 5.1).



4.5 Лекарствени и други взаимодействия

В клинични проучвания, болни които приемали ТОБИ едновременно с dornase alfa, В-антагонист, пулверизаторни кортикостероиди и други орални или парентерални антипсевдомонадни антибиотици дават нежелани странични реакции, еднакви с тези при контролната група. Едновременно 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:

Amphotericin B, cefalotin, ciclosporin, takrolimus, polymixins
(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 tobramycin при бременни. Проучвания с животни не показват тератогенно действие на tobramycin (виж 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 tobramycin се отделя с майчиното мляко. Не е доказано, дали прилагането на ТОБИ се достигат достатъчно високи серумни концентрации на tobramycin, 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 последици от заболяването, поради невъзможност да се изключи влиянието на ТОБИ, са: промяна в цвета на храчките, 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

Кръвоносна и лимфна система

Много рядко

Увеличени лимфни възли



Нервна система

Рядко

Световъртеж

Много рядко

Сомнолентност

Дихателна система

Не рядко

Промяна на гласа (включително дрезгавост), Диспнея, Усилена кашлица, фарингит
Бронхоспазъм, стягане в гръдния кош, кашлица, задушаване, увреда на белия дроб, повишено храчкоотделяне, намалена белодробна функция, арингит, епистаксис, ринит, астма

Рядко

Много рядко

Хиперпнеа, хипоксия, синусит

свързан с др. др.
Специфично

Рядко

Шум в ушите, промяна на вкуса, загуба на слуха, афония

Много рядко

Повреда на слуховия анализатор, болки в ушите

Кожа и кожни придатъци

Рядко

Обрив

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

4.9 Предозиране

Приложението чрез вдишване отвежда до ниска системна бионаличност на tobramycin. 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 tobramycin не се резорбира от стомашночревната лигавица.



В случай на нежелано интравенозно приложение на ТОБИ, симптоми на парентерално предозиране с tobramycin се проявяват, като: залитане, шум в ушите, световъртеж, загуба на слуховата острота, дихателна недостатъчност и/или нервномускулен 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 tobramycin 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 (ATC code)

Aminoglycoside Antibacterials J01GB01

Общи особености

Tobramycina е аминогликозиден антибиотик, секретиран от *Streptomyces tenebraricus*. Той подтиска протеиновата синтеза, водейки до променена пропускливост на клетъчната мембрана, степенно нахъсване 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 tobramycina са неподходящи за приложението на терапевтичния продукт с пулверизатор.

Експекторацията при муковисцидоза намалява биологичното действие на аерозолния аминогликозид. Това изисква концентрацията на аерозолния tobramycin 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 МІС по-високи от стойностите при парентерално приложение.

Чувствителност

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

При клинични проучвания с ТОБИ повечето пациенти с щамове *Ps. aeruginosa* с МІС за tobramycin по-малко от 128 Mgr/ml като начална стойност, подобряват белодробната си функция след терапия с ТОБИ. Пациенти с щамове *Ps. aeruginosa* с МІС 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 МІС по-голяма или равна на 128 Mgr/ml и които са приемали ТОБИ, са постигнали подобрене 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 МІС за tobramycin, 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 *V. serpens*, *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 (АБРА) 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 инхалацията на първата 300 mg доза ТОБИ, средната концентрация на tobramycin в храчките е 1.237 µg/g (обхват: 35 до 7,414 mcg/ml). Tobramycin не се натрупва в храчките след двадесетседмичен терапевтичен курс с ТОБИ. Средната концентрация на tobramycin в храчките десет минути след инхалацията е 1.154 µg/g (обхват: 39 до 8,085 mcg/ml). Наблюдавана е широк спектър на концентрацията на tobramycin в храчките. Два часа след инхалацията концентрацията е 14% по-ниска от концентрацията на tobramycin, измерена след първите десет минути след инхалацията.

Серумна концентрация: средна концентрация на tobramycin един час след инхалацията на единствена доза от 300 mg ТОБИ при пациенти с муковисцидоза е 0.95 µg/ml (под границата от 3,62 [BLQ] mcg/ml). След двадесетседмична терапия с ТОБИ средната серумна концентрация на tobramycin един час след приема е 1.05 µg/ml (BLQ-3,41 mcg/ml).

Отделяне

Екскрецията на tobramycin, приложен с пулверизатор не е проучена. При интравенозно приложение, системно абсорбирания tobramycin се отделя от бъбреците чрез гломерулна филтрация. Времето на полуживот на tobramycin в серума е приблизително 2 часа. По-малко от 10% от tobramycin се свързва със серумните протеини. Неабсорбираното количество tobramycin 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 tobramycin по-високи от тези, които се постигат след инхалация на клинично препоръчителните дози.

Няма проучвания за тератогенност с пулверизаторен tobramycin, 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.

6. Фармацевтични данни

6.1. Състав на помощните вещества

Sodium chloride (натриев хлорид)

Вода за инжекции

Sulphuric acid (сярна киселина) и sodium chloride (натриева основа) за регулация 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 (Виж 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 ампули, които са разделени на четири пакета от фолио, като 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!

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Chiron Corporation Limited
Chiron Corporation Ltd.
Symphony House
7 Cowley Business Park
High Street
Cowley
Uxbridge
UB8 2AD, UK

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

В България: 2005009/14.02.2005

9. ДАТА НА ПЪРВАТА РЕГИСТРАЦИЯ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РЕГИСТРАЦИЯТА

В Европа: 10 Декември 1999 г.

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА

Декември 2004 г.

