

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TOBI, 300 mg/5 ml, płyn do nebulizacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułka 5 ml zawiera jedną dawkę 300 mg tobramycyny (*Tobramycinum*).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Płyn do nebulizacji.
Klarowny, jasnożółty płyn.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Długotrwałe leczenie przewlekłego zakażenia płuc wywołanego przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starszych.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące właściwego zastosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy TOBI jest przeznaczony do stosowania wziewnego i nie jest przeznaczony do podawania pozajelitowego.

Dawkowanie

Dawka zalecana u dorosłych i dzieci to jedna ampułka dwa razy na dobę przez 28 dni. Odstęp pomiędzy dawkami powinien być możliwie zbliżony do 12 godzin i nie powinien być mniejszy niż 6 godzin. Po 28 dniach leczenia należy przerwać przyjmowanie produktu leczniczego TOBI na kolejne 28 dni. Należy zachować 28-dniowy cykl czynnego leczenia na przemian z 28 dniami przerwy w przyjmowaniu leku.

Dawka nie zależy od masy ciała pacjenta. Każdy pacjent powinien otrzymywać jedną ampułkę produktu leczniczego TOBI (300 mg tobramycyny) dwa razy na dobę.

Kontrolowane badania kliniczne prowadzone przez okres 6 miesięcy z zastosowaniem podanego niżej schematu dawkowania produktu leczniczego TOBI wykazały, że poprawa czynności płuc w porównaniu do wyników początkowych utrzymywała się podczas 28-dniowych przerw w leczeniu.

Schemat dawkowania produktu leczniczego TOBI w kontrolowanych badaniach klinicznych

Cykl 1		Cykl 2		Cykl 3	
28 dni	28 dni	28 dni	28 dni	28 dni	28 dni
TOBI 300 mg dwa razy na dobę plus leczenie standardowe	Standardowe leczenie	TOBI 300 mg dwa razy na dobę plus leczenie standardowe	Standardowe leczenie	TOBI 300 mg dwa razy na dobę plus leczenie standardowe	Standardowe leczenie

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność oceniano w kontrolowanych, a także otwartych badaniach klinicznych przez okres do 96 tygodni (12 cykli), jednak nie przeprowadzono badań u pacjentów w wieku poniżej 6 lat, u pacjentów z natężoną pierwszosekundową objętością wydechową (FEV₁) <25% lub >75% wartości należnej ani u pacjentów z kolonizacją bakterią *Burkholderia cepacia*.

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w leczeniu mukowiscydozy. Cykliczne stosowanie produktu leczniczego TOBI należy kontynuować tak długo, jak długo lekarz obserwuje korzyści kliniczne z dołączenia produktu leczniczego TOBI do schematu leczenia. Jeśli nastąpi kliniczne pogorszenie czynności płuc, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego leczenia skierowanego przeciwko bakteriom *Pseudomonas*. Badania kliniczne wskazują, że oporność na lek wykazana w testach mikrobiologicznych *in vitro* nie musi koniecznie wykluczać korzyści klinicznych możliwych do osiągnięcia przez pacjenta.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Brak wystarczających danych w tej populacji pacjentów, potwierdzających konieczność modyfikacji dawkowania lub zaprzeczających takiej konieczności.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Brak danych w tej populacji pacjentów, potwierdzających konieczność lub brak konieczności modyfikacji dawki produktu leczniczego TOBI. Patrz także informacje o toksycznym działaniu na nerki w punkcie 4.4 oraz informacje o wydalaniu w punkcie 5.2.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ tobramycyna nie jest metabolizowana, nie jest spodziewane, aby zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na stopień narażenia na tobramycynę.

Pacjenci po przeszczepieniu narządu

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu leczniczego TOBI u pacjentów po przeszczepieniu narządu.

Dzieci

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego TOBI u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Zawartość jednej ampułki należy przelać do nebulizatora i podawać w inhalacji przez około 15 minut za pomocą ręcznego nebulizatora wielokrotnego użytku PARI LC PLUS, z odpowiednim kompresorem.

Odpowiedni kompresor to taki, który po dołączeniu do nebulizatora PARI LC Plus zapewnia przepływ 4-6 l/min i (lub) ciśnienie zwrotne 110-217 kPa. Należy postępować zgodnie z instrukcjami obsługi i użytkowania nebulizatora i kompresora, dołączonymi przez wytwórcę.

Produkt leczniczy TOBI należy wdychać w pozycji siedzącej lub stojącej, w trakcie normalnego oddychania przez ustnik nebulizatora. Klamerka zakładana na nos może pomóc pacjentowi w oddychaniu przez usta. Pacjent powinien kontynuować standardowe postępowanie zalecane przez fizjoterapeutę. Odpowiednie leki rozszerzające oskrzela należy stosować tak długo, jak to jest klinicznie niezbędne. Jeśli leczenie polega na stosowaniu wielu metod i preparatów jednocześnie, to należy zachować następującą kolejność: lek rozszerzający oskrzela, zabieg zalecony przez fizjoterapeutę, inne leki podawane wziewnie i na koniec produkt leczniczy TOBI.

Maksymalna tolerowana dawka dobową

Nie określono maksymalnej tolerowanej dawki dobowej produktu leczniczego TOBI.

4.3 Przeciwwskazania

Podawanie produktu leczniczego TOBI jest przeciwwskazane u każdego pacjenta ze stwierdzoną nadwrażliwością na aminoglikozydy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia ogólne

Informacje na temat stosowania w czasie ciąży i karmienia piersią, patrz punkt 4.6.

Produkt leczniczy TOBI należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z potwierdzonymi lub podejrzanymi zaburzeniami czynności nerek, zaburzeniami słuchu, czynności przedsionka i zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego lub z czynnym ciężkim krwiopluciem.

Monitorowanie stężenia tobramycyny w surowicy krwi

U pacjentów z rozpoznanymi lub podejrzanymi zaburzeniami czynności narządu słuchu lub nerek należy monitorować stężenie tobramycyny w surowicy. Jeśli u pacjenta stosującego produkt leczniczy TOBI wystąpią działania toksyczne na słuch lub na nerki, leczenie tobramycyną należy przerwać do czasu, aż jej stężenie w surowicy zmniejszy się do wartości poniżej 2 µg/ml.

Stężenie tobramycyny w surowicy należy monitorować u pacjentów otrzymujących jednocześnie aminoglikozydy drogą parenteralną (lub inne leki mogące mieć wpływ na wydalanie przez nerki).

Stężenie tobramycyny należy monitorować wyłącznie w surowicy krwi żyłnej, a nie w krwi pobranej z opuszki palca. Zanieczyszczenie skóry palców tobramycyną może dawać fałszywie zawyżone wyniki stężenia leku w surowicy. Ryzyka tego nie udaje się całkowicie uniknąć poprzez dokładne umycie rąk przed pobraniem krwi z opuszki palca.

Skurcz oskrzeli

Podczas stosowania wziewnych produktów leczniczych może wystąpić skurcz oskrzeli i działanie takie obserwowano również podczas stosowania tobramycyny w nebulizacji. Pierwszą dawkę produktu leczniczego TOBI należy podawać pod nadzorem, po uprzednim zastosowaniu podawanego przed nebulizacją leku rozszerzającego oskrzela, o ile jego stosowanie należy do obecnego schematu leczenia pacjenta. Przed inhalacją i po inhalacji produktu leczniczego TOBI należy określić wartość FEV₁. Jeżeli u pacjenta nieotrzymującego leku rozszerzającego oskrzela wystąpi skurcz oskrzeli wywołany lekiem

wziwnym, test należy powtórzyć po pewnym czasie, z zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela. Wystąpienie skurczu oskrzeli mimo stosowania leków rozszerzających oskrzela może wskazywać na reakcję uczuleniową. Jeśli podejrzewa się taką reakcję, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego TOBI. W razie wystąpienia skurczu oskrzeli należy zastosować odpowiednie leczenie.

Zaburzenia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego

Jeśli przepisuje się produkt leczniczy TOBI pacjentowi z rozpoznanymi lub podejrzewanymi zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, takimi jak choroba Parkinsona lub inne schorzenia charakteryzujące się osłabieniem mięśni, w tym miastenia, należy zachować ostrożność. Aminoglikozydy mogą nasilać osłabienie mięśni ze względu na możliwe kuraropodobne działanie na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Nefrotoksyczność

Istnieją doniesienia o nefrotoksycznym działaniu aminoglikozydów podawanych pozajelitowo. Działania nefrotoksycznego nie zaobserwowano jednak w czasie badań klinicznych produktu leczniczego TOBI. Produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów z potwierdzonymi lub podejrzewanymi zaburzeniami czynności nerek i monitorować stężenie tobramycyny w surowicy. Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek, tj. ze stężeniem kreatyniny w surowicy >2 mg/dl ($176,8$ $\mu\text{mol/l}$), nie brali udziału w badaniach klinicznych.

Zgodnie z obecną praktyką kliniczną przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić początkowe parametry czynności nerek. Stężenia kreatyniny i mocznika należy ponownie sprawdzić po zakończeniu 6 pełnych cykli leczenia produktem leczniczym TOBI (180 dni leczenia aminoglikozydem podawanym w nebulizacji). Patrz także „Monitorowanie stężenia tobramycyny w surowicy krwi” powyżej.

Ototoksyczność

Istnieją doniesienia o działaniu ototoksycznym aminoglikozydów podawanych pozajelitowo, dotyczącym zarówno narządu słuchu, jak i układu przedsionkowego. Toksyczne działanie na układ przedsionkowy może przejawiać się w postaci ataksji lub zawrotów głowy.

W kontrolowanych badaniach klinicznych produktu leczniczego TOBI nie odnotowano objawów ototoksyczności na podstawie odczuwanej utraty słuchu lub wyników badań audiometrycznych. W otwartych badaniach klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano występowanie zaburzeń słuchu u niektórych pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono długotrwałe stosowanie aminoglikozydów pozajelitowo lub jednocześnie z produktem leczniczym TOBI. Pacjenci z utratą słuchu często zgłaszali szum uszny. Lekarz powinien wziąć pod uwagę to, że aminoglikozydy mogą mieć toksyczny wpływ na narząd przedsionkowy i narząd ślimakowy i powinien podczas leczenia preparatem TOBI przeprowadzić u pacjenta odpowiednie badania słuchu. U pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka z powodu poprzedzającej, długotrwałej terapii aminoglikozydami podawanymi ogólnie, konieczne jest rozważenie dokonania oceny audiologicznej przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym TOBI. Jeśli u pacjenta wystąpią szumy uszne, należy zachować ostrożność, gdyż mogą one świadczyć o działaniu ototoksycznym.

Należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy TOBI pacjentom z potwierdzonymi lub podejrzewanymi zaburzeniami słuchu lub czynności przedsionka. Lekarz jest zobowiązany przed rozpoczęciem leczenia ocenić stan narządu słuchu i równowagi u pacjentów z objawami świadczącymi o zaburzeniach słuchu lub u pacjentów podlegających większemu ryzyku zaburzeń słuchu.

Jeśli pacjent podczas leczenia aminoglikozydami zgłosi pojawienie się szumów usznych lub utratę słuchu, lekarz powinien rozważyć skierowanie pacjenta na badanie audiologiczne.

Patrz także „Monitorowanie stężenia tobramycyny w surowicy krwi” powyżej.

Krwioplucie

Wdychanie rozpylonych roztworów może wywołać odruch kaszlowy. Stosowanie produktu leczniczego TOBI u pacjentów z klinicznie znaczącym krwiopłuciem można rozpocząć tylko wtedy, gdy uzna się, że korzyści wynikające z leczenia przeważają ryzyko wywołania późniejszego krwotoku.

Oporność bakterii

W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie minimalnych stężeń aminoglikozydów hamujących wzrost szczepów *P. aeruginosa* wyizolowanych od niektórych pacjentów. Istnieje teoretyczne ryzyko, że u pacjentów leczonych tobramycyną w nebulizacji mogą z czasem rozwinąć się szczepy *P. aeruginosa* odporne na tobramycynę podawaną dożylnie (patrz 5.1).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z produktem leczniczym TOBI.

W badaniach klinicznych u pacjentów stosujących produkt leczniczy TOBI równocześnie z dornazą alfa, lekami rozszerzającymi oskrzela, kortykosteroidami podawanymi wziewnie i innymi antybiotykami doustnymi lub podawanymi drogą parenteralną, działającymi na *Pseudomonas*, obserwowano działania niepożądane podobne do występujących w grupie kontrolnej.

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego TOBI i innych leków mających właściwości neurotoksyczne, nefrotoksyczne i ototoksyczne, a także podawania tych leków w krótkich odstępach czasu jeden po drugim. Niektóre leki moczopędne mogą nasilać toksyczność aminoglikozydów poprzez zmiany stężeń antybiotyku w surowicy i tkankach.

Produktu leczniczego TOBI nie należy podawać jednocześnie z kwasem etakrynowym, furosemidem, mocznikiem lub mannitolem.

Do innych produktów leczniczych, które mogą nasilać działanie toksyczne aminoglikozydów podawanych drogą pozajelitową, należą:

- amfoterycyna B, cefalotyna, cyklosporyna, takrolimus, polimyksyny (ryzyko nasilenia działania nefrotoksycznego);
- związki platyny (ryzyko nasilenia działania nefrotoksycznego i ototoksycznego);
- inhibitory cholinesterazy, toksyna botulinowa (wpływ na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produktu leczniczego TOBI nie należy stosować podczas ciąży i karmienia piersią, chyba, że korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu lub dziecka.

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania tobramycyny podawanej drogą wziewną u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach z użyciem tobramycyny nie wskazują na właściwości teratogenne (patrz punkt 5.3). Jednak aminoglikozydy, mogą spowodować uszkodzenie płodu (np. wrodzoną głuchotę), jeśli u kobiety ciężarnej osiągają duże stężenie ogólnoustrojowe. Należy poinformować pacjentkę o ewentualnych zagrożeniach dla płodu. Jeśli pacjentka stosuje produkt leczniczy TOBI w czasie ciąży lub jeśli zajdzie w ciążę w trakcie jego stosowania, należy poinformować ją o ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Tobramycyna podawana ogólnoustrojowo przenika do mleka kobiecego. Nie wiadomo, czy podczas stosowania produktu leczniczego TOBI stężenia tobramycyny w surowicy są na tyle duże, aby była ona wykrywalna w mleku kobiecym. Ze względu na ryzyko ototoksyczności i nefrotoksyczności tobramycyny u niemowląt, należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub o zakończeniu leczenia produktem TOBI.

Plodność

W badaniach na zwierzętach, po podskórnym podaniu tobramycyny nie obserwowano wpływu na płodność u samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie profilu farmakodynamicznego i zgłoszonych działań niepożądanych jest mało prawdopodobne, aby produkt leczniczy TOBI wpływał negatywnie na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzono dwa równoległe, 24-tygodniowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne kontrolowane placebo, z produktem leczniczym TOBI, który podawano 520 pacjentom w wieku od 6 do 63 lat, chorujących na mukowiscydozę.

Zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi najczęściej ($\geq 10\%$) w badaniach kontrolowanych placebo z produktem leczniczym TOBI był kaszel, zapalenie gardła, kaszel z odkrztuszaniem, osłabienie, nieżyt nosa, duszność, gorączka, zaburzenia czynności płuc, ból głowy, ból w klatce piersiowej, bezbarwna płwocina, krwioplucie, jądłowstręt, zmniejszenie się parametrów oznaczanych podczas badań czynnościowych płuc, astma, wymioty, ból brzucha, dysfonia, nudności i zmniejszenie masy ciała.

Większość zdarzeń zgłaszano z podobną lub większą częstością u pacjentów otrzymujących placebo. Dysfonia i szумы uszne były jedynymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u istotnie większej liczby pacjentów leczonych produktem leczniczym TOBI; odpowiednio (12,8% TOBI w porównaniu z 6,5% placebo) i (3,1% TOBI w porównaniu z 0% placebo). Szумы uszne były przemijające, ustępowały bez przerywania leczenia produktem leczniczym TOBI i nie były związane z trwałą utratą słuchu w badaniach audiometrycznych. Ryzyko szumów usznych nie wzrastało w miarę powtarzania kolejnych cykli stosowania produktu leczniczego TOBI (patrz punkt 4.4 Ototoksyczność).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W 24-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo i ich przedłużeniu z otwartym leczeniem substancją czynną, leczenie produktem leczniczym TOBI ukończyło łącznie 313, 264 i 120 pacjentów, którzy przyjmowali lek odpowiednio przez 48, 72 i 96 tygodni.

W Tabeli 1 przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem, według następujących kryteriów: działania zgłaszane z częstością $\geq 2\%$ u pacjentów otrzymujących TOBI, działania występujące z większą częstością w grupie przyjmującej produkt leczniczy TOBI oraz działania ocenione jako związane z lekiem występujące u $\geq 1\%$ pacjentów.

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono według zmniejszającej się częstości występowania. W obrębie każdej kategorii częstości, działania niepożądane wymieniono według zmniejszającej się ciężkości. Ponadto wszystkie działania niepożądane przedstawiono z podaniem kategorii częstości według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), w tym pojedyncze doniesienia.

Tabela 1 **Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych**

Działania niepożądane	Kategoria częstości
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Zaburzenia czynności płuc	Bardzo często
Nieżyt nosa	Bardzo często
Dysfonia	Bardzo często
Bezbarwna plwocina	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Złe samopoczucie	Często
Badania diagnostyczne	
Zmniejszenie się parametrów oznaczanych podczas badań czynnościowych płuc	Bardzo często
Zaburzenia ucha i błędnika	
Szumy uszne	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bóle mięśni	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zapalenie krtani	Często

Wraz z dłuższym okresem narażenia na działanie produktu leczniczego TOBI w dwóch otwartych badaniach kontynuacji wydawało się, że wzrasta częstość występowania kaszlu z odkrztuszaniem i zmniejszenie się parametrów oznaczanych podczas badań czynności płuc, a maleje częstość występowania dysfonii. Ogółem częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z podanymi niżej klasami układów narządowych MedDRA (SOC) zmniejszała się wraz ze zwiększeniem stopnia narażenia na produkt leczniczy TOBI: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądka i jelit oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych

Spontanicznie zgłaszane działania niepożądane wymienione poniżej pochodziły ze zgłoszeń dobrowolnych i rzetelne ustalenie częstości ich występowania lub związku przyczynowego z ekspozycją na produkt leczniczy nie zawsze jest możliwe.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niedosłuch

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Nadwrażliwość, świąd, pokrzywka, wysypka

Zaburzenia układu nerwowego

Bezgłos, zaburzenia smaku

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Skurcz oskrzeli, ból części ustnej gardła, zwiększona ilość płwociny, ból w klatce piersiowej

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Zmniejszony apetyt

Z otwartych badań klinicznych i danych uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu wynika, że u niektórych pacjentów, którzy w przeszłości przez długi czas lub równocześnie z produktem leczniczym TOBI przyjmowali aminoglikozydy drogą dożylną, doszło do utraty słuchu (patrz 4.4). Podawanie aminoglikozydów drogą pozajelitową wiązało się z nadwrażliwością, działaniem ototoksycznym i nefrotoksycznym (patrz 4.3, 4.3).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel. +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Wziewne podanie tobramycyny wiąże się z jej małą biodostępnością ogólnoustrojową. Objawy przedawkowania leku w aerozolu mogą obejmować nasiloną chrypkę.

Działanie toksyczne po przypadkowym spożyciu produktu leczniczego TOBI jest mało prawdopodobne, ponieważ tobramycyna jest słabo wchłaniana z nieuszkodzonego przewodu pokarmowego.

W przypadku nieumyślnego dożylnego podania produktu leczniczego TOBI, mogą wystąpić przedmiotowe i podmiotowe objawy przedawkowania tobramycyny, charakterystyczne dla podawania drogą parenteralną. Należą do nich: zawroty głowy, szumy uszne, zmniejszenie ostrości słyszenia, niewydolność oddechowa i (lub) blokada przewodnictwa nerwowo-mięśniowego i zaburzenia czynności nerek.

Leczenie objawów ostrego zatrucia polega na natychmiastowym odstawieniu produktu leczniczego TOBI i wykonaniu badań podstawowych parametrów czynności nerek. Pomocne w monitorowaniu przedawkowania może być kontrolowanie stężenia tobramycyny w surowicy krwi. We wszystkich przypadkach przedawkowania należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia interakcji z innymi lekami i zaburzenia eliminacji produktu leczniczego TOBI lub innych produktów leczniczych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, aminoglikozydy przeciwbakteryjne, kod ATC: J01GB01

Mechanizm działania

Tobramycyna jest antybiotykiem aminoglikozydowym wytwarzanym przez *Streptomyces tenebrarius*. Działa głównie przez zaburzenie syntezy białka, co prowadzi do zmian w przepuszczalności błony komórkowej, postępującego niszczenia otoczki komórkowej i w ostateczności do śmierci komórki. Działa bakteriobójczo w stężeniach równych lub nieco większych niż stężenia hamujące wzrost.

Wartości graniczne

Ustalone wartości graniczne wrażliwości na tobramycynę podawaną pozajelitowo nie są odpowiednie dla produktu leczniczego podawanego wziewnie w aerozolu.

Plwocina chorych na mukowiscydozę wykazuje działanie hamujące miejscową aktywność biologiczną aminoglikozydów stosowanych w nebulizacji. W związku z tym w celu osiągnięcia działania bakteriostatycznego oraz bakteriobójczego, stężenia tobramycyny w plwocinie muszą być odpowiednio od 10- do 25-krotnie większe od minimalnego stężenia hamującego (MIC) wzrost szczepów *P. aeruginosa*. W kontrolowanych badaniach klinicznych 97% pacjentów leczonych produktem leczniczym TOBI uzyskało stężenia w plwocinie 10-krotnie przekraczające najwyższe wartości MIC dla szczepu *P. aeruginosa* wyizolowanego od danego pacjenta, a 95% pacjentów leczonych produktem leczniczym TOBI – 25-krotnie przekraczające najwyższą wartość MIC. Postępującą poprawę kliniczną notuje się u większości pacjentów, od których wyizolowano szczepy, dla których wartości MIC przekraczają próg wrażliwości, określony dla tobramycyny podawanej parenteralnie.

Wrażliwość

Z powodu braku uznanych za standardowe wartości granicznych wrażliwości na tobramycynę podawaną drogą wziewną, należy zachować ostrożność podczas określania drobnoustrojów jako wrażliwe lub niewrażliwe na tobramycynę podawaną wziewnie. Jednak badania kliniczne z produktem leczniczym TOBI wykazały, że badanie mikrobiologiczne wskazujące na oporność na lek *in vitro* nie zawsze wykluczało istnienie korzyści klinicznych dla pacjenta.

Po leczeniu produktem leczniczym TOBI poprawa czynności płuc następowała u większości pacjentów, od których wyizolowano szczepy *P. aeruginosa*, dla których wartości początkowe MIC tobramycyny wynosiły <128 µg/ml. Mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania poprawy klinicznej występowało u pacjentów zakażonych szczepami *P. aeruginosa*, dla których wartości początkowe MIC wynosiły ≥128 µg/ml. Jednakże u 7 z 13 (54%) pacjentów biorących udział w badaniach kontrolowanych placebo, podczas przyjmowania produktu leczniczego TOBI nastąpiła poprawa czynności płuc, mimo wyizolowania szczepów, dla których wartość MIC wynosiła ≥128 µg/ml. Przez cały, 96-tygodniowy czas trwania przedłużenia badań klinicznych stężenie MIC₅₀ tobramycyny dla *P. aeruginosa* zwiększyło się z 1 do 2 µg/ml, a stężenie MIC₉₀ wzrosło z 8 do 32 µg/ml.

Na podstawie danych uzyskanych z badań *in vitro* i (lub) badań klinicznych stwierdzono, że drobnoustroje będące przyczyną zakażeń płuc u pacjentów z mukowiscydozą mogą reagować na leczenie produktem leczniczym TOBI następująco:

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

Schemat, według którego stosowano TOBI w badaniach klinicznych, prowadził do niewielkiego, ale wyraźnego zwiększenia się minimalnych stężeń tobramycyny, amikacyny i gentamycyny hamujących

wzrost badanych szczepów *P. aeruginosa*. Każde dodatkowe 6 miesięcy leczenia prowadziło do stopniowego zwiększenia wartości MIC, podobnego jak obserwowane w ciągu 6 miesięcy kontrolowanych badań klinicznych. Najczęściej spotykanym mechanizmem oporności na aminoglikozydy, obserwowanym u szczepów *P. aeruginosa* wyizolowanych od przewlekle zakażonych pacjentów z mukowiscydozą, jest nieprzepuszczalność, określana jako ogólny brak wrażliwości na wszystkie aminoglikozydy. Szczepy *P. aeruginosa* izolowane od pacjentów chorujących na mukowiscydozę, wykazują adaptacyjną lekooporność na aminoglikozydy, charakteryzującą się powrotem wrażliwości po odstawieniu antybiotyku.

Inne informacje

Nie ma dowodów na to, że u pacjentów otrzymujących TOBI przez okres do 18 miesięcy, występuje większe ryzyko zakażenia *B. cepacia*, *S. maltophilia* i *A. xylosoxidans* niż w grupie pacjentów nieleczonych produktem leczniczym TOBI. *Aspergillus spp.* był częściej izolowany z płwociny pacjentów otrzymujących TOBI, jednocześnie rzadko zgłaszano przypadki wystąpienia alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej (ABPA), przy czym występowała ona z częstością podobną jak w grupie kontrolnej.

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u dzieci w wieku < 6 lat.

W otwartym badaniu bez grupy kontrolnej 88 pacjentów z mukowiscydozą (37 pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 6 lat, 41 pacjentów w wieku od 6 lat do 18 lat i 10 pacjentów w wieku powyżej 18 lat) z wczesnym (nieprzewlekłym) zakażeniem *P. aeruginosa* leczono przez 28 dni produktem leczniczym TOBI. Po 28 dniach pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy, która przerwała leczenie (n=45) lub do grupy kontynuacji leczenia przez dalsze 28 dni (n=43).

Pierwszorzędownym punktem końcowym była mediana czasu do ponownego wystąpienia *P. aeruginosa* (jakiegokolwiek szczepu), która wyniosła 26,1 oraz 25,8 miesięcy odpowiednio dla grupy leczenia trwającego 28 dni i 56 dni. Stwierdzono, że u 93% i 92% pacjentów zakażenie *P. aeruginosa* nie występowało po upływie 1 miesiąca od zakończenia leczenia odpowiednio w grupie kuracji 28- i 56-dniowej. Stosowanie produktu leczniczego TOBI według schematu dawkowania przekraczającego 28 dni ciągłego podawania leku nie jest zatwierdzone.

Skuteczność kliniczna

W celu uzyskania pierwszej rejestracji leku, która miała miejsce w 1999 r. przeprowadzono dwa 24-tygodniowe, identycznie zaplanowane, podwójnie zaślepienie, randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo, prowadzone w grupach równoległych (Badanie 1. i Badanie 2.) z udziałem pacjentów z mukowiscydozą i zakażeniem *P. aeruginosa*. Do badań tych zakwalifikowano 520 pacjentów z początkowymi wartościami FEV₁ mieszczącymi się w zakresie od 25% do 75% prawidłowej wartości należnej. Z badań wykluczono pacjentów w wieku poniżej 6 lat, pacjentów z początkowym stężeniem kreatyniny >2 mg/dl oraz pacjentów, u których z płwociny wyizolowano *Burkholderia cepacia*. W tych badaniach klinicznych 258 pacjentów było w warunkach ambulatoryjnych leczonych produktem leczniczym TOBI, podawanym przez ręczny nebulizator wielokrotnego użytku PARI LC PLUS™ z kompresorem DeVilbiss® Pulmo-Aide®.

W każdym badaniu u pacjentów leczonych produktem leczniczym TOBI nastąpiła znacząca poprawa czynności płuc i istotne zmniejszenie liczby jednostek tworzących kolonię (CFU) *P. aeruginosa* w płwocinie w okresach podawania leku. Średnie wartości FEV₁ utrzymywały się powyżej wartości początkowych w 28-dniowych okresach bez leczenia, chociaż w większości przypadków wykazywały tendencję do ponownego zmniejszania się. Zagęszczenie bakterii w płwocinie wróciło do stanu początkowego w okresach bez przyjmowania leku. Zmniejszenie gęstości bakterii w płwocinie było mniejsze po każdym kolejnym cyklu. U pacjentów leczonych produktem leczniczym TOBI odnotowano mniej dni hospitalizacji i średnio przez mniej dni niż u pacjentów przyjmujących placebo, było u nich konieczne podawanie pozajelitowe antybiotyków przeciwko *Pseudomonas*.

W otwartej kontynuacji Badań 1. i 2. uczestniczyło 396 pacjentów z 464, którzy ukończyli jedno z dwóch podwójnie zaślepionych badań trwających 24 tygodnie. Ogółem leczenie produktem leczniczym TOBI, trwające 48, 72 i 96 tygodni, ukończyło odpowiednio 313, 264 i 120 pacjentów. Tempo pogarszania się czynności płuc było znamienne mniejsze po rozpoczęciu terapii produktem leczniczym TOBI niż u pacjentów otrzymujących placebo w podwójnie zaślepionej, randomizowanej fazie badania. Szacowany współczynnik nachylenia w modelu regresji pogorszenia czynności płuc wyniósł -6,52% w okresie zaślepionego leczenia placebo oraz -2,53% podczas leczenia produktem leczniczym TOBI ($p=0,0001$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Tobramycyna jest kationową cząsteczką polarną, która niezbyt łatwo przenika przez błony komórek nabłonkowych. Uważa się, że AUC tobramycyny po inhalacji produktu leczniczego TOBI są wynikiem wchłaniania z płuc części dawki dostarczonej do płuc, ponieważ tobramycyna nie jest wchłaniana w żadnym znaczącym stopniu po podaniu drogą doustną. Dostępność biologiczna produktu leczniczego TOBI może różnić się z uwagi na indywidualne różnice w działaniu nebulizatorów i różnice w patologii dróg oddechowych.

Stężenia w płwocinie

Dziesięć minut po inhalacji pierwszej dawki 300 mg produktu leczniczego TOBI, średnie stężenie tobramycyny w płwocinie wynosiło 1 237 $\mu\text{g/g}$ (zakres: od 35 do 7 414 $\mu\text{g/g}$). Tobramycyna nie kumuluje się w płwocinie; po 20 tygodniach leczenia produktem leczniczym TOBI średnie stężenie tobramycyny w płwocinie występujące 10 minut po inhalacji wynosiło 1 154 $\mu\text{g/g}$ (zakres: od 39 do 8 085 $\mu\text{g/g}$). Obserwowano duże zróżnicowanie stężenia tobramycyny w płwocinie. Po dwóch godzinach stężenie w płwocinie obniżało się do około 14% wartości mierzonej w 10 minut po inhalacji.

Stężenia w surowicy

Średnie stężenie tobramycyny w surowicy pacjentów z mukowiscydozą godzinę po inhalacji pojedynczej dawki 300 mg produktu leczniczego TOBI wynosiło 0,95 $\mu\text{g/ml}$ (zakres: stężenia poniżej progu oznaczalności ilościowej do 3,62 $\mu\text{g/ml}$). Po 20 tygodniach leczenia produktem leczniczym TOBI średnie stężenie tobramycyny w surowicy godzinę po zastosowaniu wynosiło 1,05 $\mu\text{g/dl}$ (zakres: od progu oznaczalności ilościowej do 3,41 $\mu\text{g/ml}$). Dla porównania, maksymalne stężenie po dożylnym lub domięśniowym podaniu pojedynczej dawki tobramycyny wynoszącej od 1,5 do 2 mg/kg mc. zazwyczaj mieści się w zakresie od 4 do 12 $\mu\text{g/ml}$.

Dystrybucja

Po podaniu produktu leczniczego TOBI stężenia tobramycyny utrzymują się głównie w drogach oddechowych. Mniej niż 10% tobramycyny wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Tobramycyna nie jest metabolizowana i jest wydalana głównie w niezmienionej postaci z moczem.

Eliminacja

Nie badano sposobu eliminacji tobramycyny podawanej w inhalacji.

Po podaniu dożylnym tobramycyna jest wydalana głównie poprzez przesączanie kłębuszkowe niezmienionego związku. Obserwowany okres półtrwania tobramycyny w surowicy po inhalacji pojedynczej dawki 300 mg produktu leczniczego TOBI u pacjentów z mukowiscydozą wyniósł 3 godziny.

Można się spodziewać, że czynność nerek będzie wpływać na stopień narażenia na tobramycynę, jednak brak danych, ponieważ pacjenci ze stężeniem kreatyniny w surowicy wynoszącym 2 mg/dl (176,8 $\mu\text{mol/l}$)

lub większym lub ze stężeniem azotu mocznikowego we krwi (BUN) wynoszącym 40 mg/dl lub większym nie byli kwalifikowani do badań klinicznych.

Po podaniu produktu leczniczego TOBI niewchłonięta tobramycyna jest prawdopodobnie wydalana głównie z odkrztuszaną plwociną.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności lub toksycznego wpływu na rozród wskazują, że głównym zagrożeniem dla ludzi jest działanie nefrotoksyczne i ototoksyczne. Z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym wynika, że najbardziej narażonymi narządami są nerki oraz narząd przedstonkowo-ślimakowy. Zwykle działania toksyczne występują, kiedy stężenie ogólnoustrojowe tobramycyny jest większe niż stężenie osiągnięte po inhalacji zalecanych dawek leczniczych.

Badania nad działaniem rakotwórczym, dotyczące tobramycyny podawanej drogą wziewną, nie wykazały zwiększenia częstości występowania jakichkolwiek nowotworów. W wielu testach dotyczących genotoksyczności nie wykazano genotoksycznych właściwości tobramycyny.

Nie prowadzono żadnych badań toksykologicznych dotyczących wpływu tobramycyny podawanej drogą wziewną na proces rozmnażania. Jednak podskórne podanie tobramycyny w dawkach 100 mg/kg mc./dobę u szczurów i maksymalnej tolerowanej dawki 20 mg/kg mc./dobę u królików podczas organogenezy nie miało działania teratogennego. Działania teratogennego nie można było ocenić po podaniu większych dawek pozajelitowych (większych lub równych 40 mg/kg mc./dobę) królikom, ponieważ powodowało to toksyczne działania na matkę i wywoływało poronienie. W nieklinicznych badaniach toksycznego wpływu tobramycyny na rozród nie oceniano działania ototoksycznego. Na podstawie danych z badań na zwierzętach nie można wykluczyć ryzyka działania toksycznego (np. ototoksycznego) podczas narażenia na lek w życiu płodowym.

U szczurów podskórne podanie tobramycyny w dawkach do 100 mg/kg mc./dobę nie miało wpływu na zachowania godowe i nie zaburzało płodności u męskich i żeńskich osobników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań
Kwas siarkowy 10 N lub 5 N (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek 10 N (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi w nebulizatorze, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.
Produkt przeznaczony do jednorazowego użycia.

Zawartość ampułki należy zużyć bezpośrednio po otwarciu (patrz 6.6).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w temperaturze od 2°C do 8°C. Chronić przed intensywnym światłem.

Po wyjęciu z lodówki lub w sytuacji, gdy lodówka nie jest dostępna, saszetki z produktem leczniczym TOBI (nienaruszone lub otwarte) można przechowywać w temperaturze do 25°C maksymalnie przez 28 dni.

Zawartość ampułki należy zużyć bezpośrednio po otwarciu (patrz 6.6).

Płyn do nebulizacji TOBI ma zazwyczaj kolor jasnożółty, ale można zauważyć pewną różnorodność w jego zabarwieniu, co nie oznacza utraty właściwości pod warunkiem, że produkt był przechowywany zgodnie z zaleceniami.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy TOBI jest dostępny w 5 ml ampułkach z polietylenu małej gęstości (LDPE), przeznaczonych do jednorazowego użycia. Jedno opakowanie zawiera łącznie 56 ampulek ułożonych w 4 zafoliowanych szczelnie saszetkach PET/Aluminium/Nylon/LDPE, w tekturowym pudełku. Każda szczelnie zamknięta foliowa saszetka zawiera 14 ampulek ułożonych na plastikowej tacce.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Produkt leczniczy TOBI jest jałowym, niepirogennym, wodnym roztworem do jednorazowego użycia. Zawartość ampułki należy zużyć natychmiast po otwarciu, a nieużyty pozostałość wyrzucić. Otwartych ampulek nie należy przechowywać w celu ponownego użycia.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10562

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08.11.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO