

2007-05-07

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

TOBI, 300 mg/5 ml, płyn do inhalacji z nebulizatora.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

5 ml płynu (1 ampulka) zawiera 300 mg tobramycyny (*Tobramycinum*)

Substancje pomocnicze, patrz 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Płyn do inhalacji z nebulizatora.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

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

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

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Preparat TOBI jest przeznaczony do stosowania wziewnego i nie jest przeznaczony do podawania pozajelitowego.

Dawkowanie

Dorośli i dzieci: 2 razy na dobę po 300 mg (płyn z 1 ampulki), przez 28 dni. Preparat należy podawać możliwie dokładnie co 12 godzin i nie częściej niż co 6 godzin. Po 28 dniach leczenia należy przerwać stosowanie preparatu TOBI na okres 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 otrzymać dwa razy na dobę płyn z jednej ampulki preparatu TOBI (2 razy po 300 mg tobramycyny).

Kontrolowane badania kliniczne przeprowadzane przez okres 6 miesięcy z zastosowaniem podanego schematu dawkowania TOBI wykazały, że poprawa czynności płuc w porównaniu do wyników początkowych utrzymywała się również podczas 28-dniowego okresu przerwy w leczeniu.

Schemat dawkowania preparatu TOBI stosowany 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	Standardowe	TOBI 300 mg	Standardowe	TOBI 300 mg	Standardowe
dwa razy na	leczenie	dwa razy na	leczenie	dwa razy na	leczenie
dobę plus		dobę plus		dobę plus	
leczenie		leczenie		leczenie	
standardowe		standardowe		standardowe	

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania były ocenione w kontrolowanych, a także otwartych badaniach klinicznych, przez okres do 96 tygodni (12 cykli), jednocześnie nie przeprowadzono badań klinicznych u pacjentów w wieku poniżej 6 lat ani u pacjentów, u których przewidywana wartość natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej płuc (ang. forced expiratory volume in 1 second, FEV₁) wynosi <25% lub >75% wartości należnej, a także u pacjentów z kolonizacją bakterią *Burkholderia cepacia*.

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w leczeniu mukowiscydozy. Cykliczne stosowanie TOBI należy kontynuować tak długo, jak długo lekarz obserwuje jego korzystne działanie w stosowanym schemacie leczenia. Jeśli nastąpi kliniczne pogorszenie się czynności płuc, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego leczenia skierowanego przeciw *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.

Sposób podawania

Płyn z jednej ampułki należy przelać do nebulizatora i podawać w inhalacji przez około 15 minut za pomocą ręcznego nebulizatora wielokrotnego użytku PARI LC PLUS, z odpowiednią sprężarką. Odpowiednie sprężarki to takie, które po dołączeniu do nebulizatora PARI LC PLUS zapewniają przepływ 4-6 l/min i (lub) ciśnienie zwrotne

110-217 kPa. Należy przestrzegać instrukcji obsługi i użytkowania nebulizatora oraz sprężarki dołączonej przez producenta.

Preparat 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. Jednocześnie pacjent powinien kontynuować postępowanie zalecone przez fizykoterapeutę. Odpowiednie leki rozszerzające oskrzela należy stosować tak długo, jak to jest klinicznie niezbędne.

Jeżeli leczenie polega na stosowaniu wielu metod i preparatów jednocześnie, to podczas stosowania preparatu TOBI należy zachować następującą kolejność:
lek rozszerzający oskrzela, zabieg zalecony przez fizykoterapeutę, inne leki podawane wziewnie i na koniec TOBI.

Maksymalna tolerowana dawka dobową

Nie określono maksymalnej tolerowanej dawki dobowej preparatu TOBI.

4.3. Przeciwwskazania

Podawanie preparatu TOBI jest przeciwwskazane u wszystkich pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na aminoglikozydy.

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.

Preparat TOBI należy stosować z ostrożnością u pacjentów z potwierdzonymi lub podejrzanymi zaburzeniami czynności nerek, zaburzeniami słuchu i czynności przedsionka lub zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego oraz czynnym, ciężkim krwiopluciem.

Należy monitorować stężenie tobramycyny w surowicy krwi żyłnej, a nie krwi z opuszki palca. Pomiar we krwi uzyskanej po nakłuciu opuszki nie jest w pełni wiarygodną metodą oznaczenia stężenia leku. Zaobserwowano bowiem, że osadzanie się cząsteczek tobramycyny na skórze rąk w trakcie przygotowania i nebulizacji TOBI może prowadzić do fałszywie zawyżonego stężenia leku w danym oznaczeniu. Ryzyka tego nie udaje się całkowicie uniknąć nawet poprzez dokładne umycie rąk przed pobraniem krwi z opuszki palca.

Skurcz oskrzeli

Podczas inhalacji leków może wystąpić skurcz oskrzeli, notowano go również podczas stosowania wziewnej postaci tobramycyny. Pierwszą dawkę preparatu TOBI należy podawać pod nadzorem doświadczonego personelu, po uprzednim zastosowaniu podawanego przed nebulizacją leku rozszerzającego oskrzela, o ile lek taki jest aktualnie zalecony.

Natężoną pierwszosekundową objętość wydechową płuc (FEV_1) należy zmierzyć przed inhalacją i po niej. Jeżeli u pacjenta nie otrzymującego preparatu rozszerzającego oskrzela wystąpi skurcz oskrzeli po podaniu środka wziewnego, 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 odstawić preparat TOBI. W razie wystąpienia skurczu oskrzeli należy zastosować odpowiednie leczenie.

Zaburzenia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego

Preparat TOBI należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, takimi jak choroba Parkinsona lub inne schorzenia charakteryzujące się osłabieniem mięśni, w tym *myasthenia gravis*, ponieważ aminoglikozydy mogą nasilić osłabienie siły mięśniowej, co jest spowodowane ich potencjalnym wpływem kuraropodobnym na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Działanie nefrotoksyczne

Chociaż pozajelitowe podawanie aminoglikozydów związane jest z działaniem nefrotoksycznym, podczas badań klinicznych leku TOBI nie znaleziono dowodów na takie działanie niepożądane.

Lek TOBI należy stosować z ostrożnością u pacjentów z potwierdzonymi lub podejrzanymi zaburzeniami czynności nerek. Należy w takich przypadkach kontrolować stężenia tobramycyny w surowicy. Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek, tj. ze stężeniem kreatyniny w surowicy przekraczającym 2 mg/dl (176,8 μ mol/l) nie byli włączani do badań klinicznych.

Zgodnie z obowiązującymi standardami postępowania, przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić parametry początkowe czynności nerek. Stężenia kreatyniny i mocznika należy ponownie sprawdzić po zakończeniu 6 pełnych cykli leczenia preparatem TOBI (180 dni leczenia aminoglikozydem podawanym wziewnie). Jeśli pojawią się objawy działania

nefrotoksycznego, wszelkie rodzaje leczenia tobramycyną należy przerwać aż do osiągnięcia stężenia leku w surowicy poniżej 2 µg/ml. Ponowne rozpoczęcie leczenia preparatem TOBI zależy od decyzji lekarza. Pacjentów przyjmujących jednocześnie aminoglikozydy drogą pozajelitową należy kontrolować w odpowiedni sposób, biorąc pod uwagę ryzyko skumulowanego działania toksycznego.

Działanie ototoksyczne

Istnieją doniesienia o działaniu ototoksycznym (dotyczącym zarówno słuchu, jak i czynności przedsionka) po podaniu aminoglikozydów drogą pozajelitową. Objawami toksyczności dotyczącej narządu przedsionkowego mogą być zawroty głowy i ataksja. W kontrolowanych badaniach klinicznych preparatu TOBI nie stwierdzono objawów ototoksyczności ani audiometrycznie, ani na podstawie odczuwanej utraty słuchu. W danych zebranych z otwartych badań klinicznych oraz z doniesień i obserwacji zebranych po wprowadzeniu leku do lecznictwa, notowano występowanie zaburzeń słuchu u niektórych pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono długotrwałe stosowanie aminoglikozydów pozajelitowo lub jednocześnie z preparatem TOBI. Lekarz powinien wziąć pod uwagę fakt, że aminoglikozydy mogą mieć toksyczny wpływ na narząd przedsionkowy oraz narząd ślimakowy i podczas leczenia preparatem TOBI powinien przeprowadzać u pacjenta odpowiednie pomiary kontrolne słuchu. U pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka z powodu poprzedzającej, długo trwającej terapii aminoglikozydami, podawanymi ogólnie, konieczne jest rozważenie dokonania oceny audiologicznej przed rozpoczęciem leczenia preparatem TOBI. W razie wystąpienia szumów usznych należy zachować ostrożność, gdyż mogą one świadczyć o wystąpieniu działania ototoksycznego. Jeśli pacjent podczas leczenia aminoglikozydami zgłasza pojawienie się szumów usznych lub utratę słuchu, lekarz powinien rozważyć wykonanie badania audiologicznego. Pacjentów leczonych równocześnie aminoglikozydami podawanymi pozajelitowo należy odpowiednio kontrolować, biorąc pod uwagę ryzyko skumulowanej toksyczności.

Krwioplucie

Wdychanie rozpylonych roztworów może wywoływać odruch kaszlowy. Stosowanie preparatu TOBI u pacjentów z czynnym, ciężkim krwiopluciem można rozpocząć tylko wtedy, gdy płynące z tego korzyści przeważają nad ryzykiem wywołania kolejnego krwawienia.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Oporność bakterii

W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie minimalnych stężeń hamujących wzrost szczepów *P. aeruginosa* wyizolowanych od niektórych pacjentów leczonych preparatem TOBI.

Istnieje teoretyczne ryzyko, że u pacjentów leczonych tobramycyną podawaną w inhalacji mogą powstawać szczepy *P. aeruginosa* odporne na tobramycynę podawaną dożylnie (patrz 5.1).

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących TOBI równocześnie z domazą alfa, beta-adrenomimetykami, kortykosteroidami w postaci wziewnej oraz innymi antybiotykami doustnymi i podawanymi drogą pozajelitową, działającymi na *Pseudomonas*, obserwowano działania niepożądane podobne do występujących w grupie kontrolnej.

Należy unikać jednoczesnego podawania preparatu TOBI i innych leków mających właściwości nefrotoksyczne i ototoksyczne, a także podawania tych preparatów jeden wkrótce po drugim. Niektóre leki moczopędne mogą nasilać toksyczność aminoglikozydów poprzez zmiany stężeń antybiotyku w surowicy i tkankach. Preparatu TOBI nie należy podawać jednocześnie z furosemidem, moczniakiem ani mannitolem.

Do innych leków, które mogą zwiększać toksyczność pozajelitowo podawanych aminoglikozydów, należą:

amfoterycyna B, cefalotyna, cyklosporyna, takrolimus, polimiksyne (ryzyko zwiększenia nefrotoksyczności);

związki platyny (ryzyko zwiększenia nefrotoksyczności i ototoksyczności);

inhibitory cholinesterazy, toksyna botulinowa (oddziaływanie na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe).

4.6. Ciąża lub laktacja

Preparatu TOBI nie należy stosować u kobiet ciężarnych ani u karmiących piersią, chyba że korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu lub dziecka.

Ciaża

Brak odpowiednich danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tobramycyny w postaci płynu do inhalacji u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują działania teratogennego tobramycyny (patrz 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie).

Jednak aminoglikozydy, jeśli osiągną w organizmie kobiety ciężarnej duże stężenia, mogą spowodować uszkodzenia płodu (np. wrodzoną głuchotę). Należy poinformować pacjentkę o ewentualnych zagrożeniach dla płodu, jeśli stosuje preparat TOBI w czasie ciąży lub jeśli zajdzie w ciążę w trakcie jego stosowania.

Karmienie piersią

Podawana ogólnie tobramycyna jest wydzielana do mleka matki. Nie wiadomo, czy podczas stosowania preparatu TOBI stężenia tobramycyny w surowicy są na tyle duże, aby była ona wykrywalna w mleku kobiecym. Z powodu możliwego nefrotoksycznego i ototoksycznego działania tobramycyny u niemowląt, należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub zakończeniu leczenia preparatem TOBI.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Na podstawie doniesień na temat działań niepożądanych uważa się, że preparat TOBI nie wywiera wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8. Działania niepożądane

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną, jedynymi działaniami niepożądanymi notowanymi u znacznej większości pacjentów leczonych preparatem TOBI były: zmiana barwy głosu (13% pacjentów leczonych TOBI w porównaniu do 7% z grupy kontrolnej) i szumy uszne (3% leczonych TOBI w porównaniu do 0% z grupy kontrolnej). Szumy uszne były przemijające, ustępowały bez przerywania stosowania preparatu TOBI i nie wiązały się z trwałą utratą słuchu, potwierdzoną w badaniu audiometrycznym. Powtarzane cykle leczenia preparatem TOBI nie zwiększały ryzyka wystąpienia szumów usznych.

Innymi działaniami niepożądanymi, z których część to często występujące następstwa choroby podstawowej, ale których przyczynowego związku ze stosowaniem preparatu TOBI

nie można wykluczyć, były: zmiana zabarwienia płwociny, zakażenie układu oddechowego, bóle mięśni, polipy nosa i zapalenie ucha środkowego.

W okresie po wprowadzeniu leku do leczenia, donoszono o działaniach niepożądanych, których częstość występowania była następująca:

Działania niepożądane dotyczące całego organizmu

Rzadkie: ból w klatce piersiowej, osłabienie, gorączka, ból głowy, ból

Bardzo rzadkie: ból brzucha, zakażenia grzybicze, złe samopoczucie, ból okolicy krzyżowej, reakcje alergiczne, w tym świąd i pokrzywka.

Działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego

Rzadkie: nudności, brak apetytu, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, wymioty

Bardzo rzadkie: biegunka, kandydoza jamy ustnej

Działania niepożądane dotyczące układu krwiotwórczego i limfatycznego

Bardzo rzadkie: powiększenie węzłów chłonnych

Działania niepożądane dotyczące układu nerwowego

Rzadkie: zawroty głowy

Bardzo rzadkie: senność

Działania niepożądane dotyczące układu oddechowego

Niezbyt częste: zmiana barwy głosu (w tym chrypka), duszność, nasilenie kaszlu, zapalenie gardła

Rzadkie: skurcz oskrzeli, uczucie ucisku, w klatce piersiowej, kaszel, zadyszka, schorzenia płuc, wzmożone wydzielanie płwociny, krwioplucie, pogorszenie się czynności płuc, zapalenie krtani, krwawienie z nosa, zapalenie błony śluzowej nosa, astma.

Bardzo rzadkie: hiperwentylacja, niedotlenienie, zapalenie zatok

Działania niepożądane dotyczące narządów zmysłów

Rzadkie: szumy uszne, zaburzenia smaku, utrata słuchu, bezgłos

Bardzo rzadkie: schorzenia uszu, bóle uszu

Działania niepożądane dotyczące skóry i jej przydatków

Rzadkie: wysypka skórna

Z otwartych badań klinicznych i danych uzyskanych po wprowadzeniu leku na rynek wynika, że u niektórych pacjentów, którzy w przeszłości, przez długi czas lub równocześnie z preparatem TOBI przyjmowali aminoglikozydy drogą pozajelitową, doszło do utraty słuchu

(patrz 4.4). Podawanie aminoglikozydów drogą pozajelitową wiązało się z nadwrażliwością, działaniem ototoksycznym i nefrotoksycznym (patrz 4.3, 4.4).

4.9. Przedawkowanie

Wziewne podawanie tobramycyny wiąże się z jej małą biodostępnością ogólnoustrojową.

Objawy przedawkowania leku mogą obejmować nasiloną chrypkę.

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

W przypadku nieumyślnego dożylnego podania preparatu TOBI, mogą wystąpić przedmiotowe i podmiotowe objawy przedawkowania tobramycyny, charakterystyczne dla podawania drogą pozajelitową. Mogą obejmować: zawroty głowy, szumy uszne, zmniejszenie ostrości słyszenia, niewydolność oddechową i (lub) blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego i zaburzenie czynności nerek.

Leczenie objawów ostrego zatrucia polega na natychmiastowym odstawieniu preparatu TOBI, należy też sprawdzić podstawowe parametry 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 preparatu TOBI i (lub) innych produktów leczniczych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: aminoglikozydy przeciwbakteryjne

Kod ATC: J01GB01

Właściwości ogólne

Tobramycyna jest antybiotykiem aminoglikozydowym wytwarzanym przez *Streptomyces tenebrarius*. Działa głównie poprzez 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.

Stężenia graniczne

Stężenia graniczne określone dla tobramycyny stosowanej drogą pozajelitową nie mają zastosowania do wziewnej postaci leku. Plwocina chorych na mukowiscydozę wykazuje działanie hamujące miejscową aktywność biologiczną aminoglikozydów stosowanych wziewnie. W związku z tym w celu osiągnięcia działania bakteriostatycznego oraz bakteriobójczego, stężenia tobramycyny w plwocinie muszą być odpowiednio od 10 do 25 razy większe od najmniejszego stężenia hamującego (MIC) wzrost szczepów *P. aeruginosa*. W kontrolowanych badaniach klinicznych 97% pacjentów leczonych preparatem TOBI uzyskało stężenia w plwocinie 10-krotnie przekraczające najwyższe wartości MIC dla szczepu *P. aeruginosa* wyizolowanego od danego pacjenta, a 95% pacjentów – 25-krotnie przekraczające najwyższą wartość MIC. Zanotowano postępującą poprawę kliniczną u większości pacjentów, od których wyizolowano szczepy, dla których wartości MIC przekraczają próg wrażliwości, określony dla tobramycyny podawanej pozajelitowo.

Wrażliwość

Mając na względzie brak standardowych wartości stężeń granicznych w przypadku podawania leków w inhalacji, należy zachować ostrożność podczas klasyfikowania szczepów bakterii jako wrażliwych lub niewrażliwych na tobramycynę podawaną wziewnie.

W badaniach klinicznych z preparatem TOBI poprawa czynności płuc następowała u większości pacjentów, od których wyizolowano szczepy *P. aeruginosa*, dla których wartości początkowe MIC tobramycyny wynosiły $<128 \mu\text{g/dl}$. Mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania poprawy klinicznej występowało u pacjentów zakażonych szczepami *P. aeruginosa*, dla których wartości początkowe MIC wynosiły $\geq 128 \mu\text{g/ml}$. Jednakże u 7 z 13 (54%) pacjentów biorących udział w badaniach kontrolowanych placebo, podczas przyjmowania preparatu TOBI nastąpiła poprawa czynności płuc, mimo wyizolowania szczepów, dla których wartość MIC wynosiła $\geq 128 \mu\text{g/ml}$.

Na podstawie danych uzyskanych z badań *in vitro* i (lub) badań klinicznych stwierdzono, że następujące bakterie będące przyczyną zakażeń płuc u pacjentów z mukowiscydozą, mogą być wrażliwe na leczenie preparatem TOBI.

Wrażliwe

Pseudomonas aeruginosa

Haemophilus influenzae

Staphylococcus aureus

Niewrażliwe

Burkholderia cepacia

Stenotrophomonas maltophilia

Alcaligenes xylosoxidans

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 nie leczonych preparatem TOBI. *Aspergillus spp.* był częściej izolowany z płwociny pacjentów otrzymujących TOBI, jednocześnie rzadko donoszono o przypadkach wystąpienia alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej, przy czym występowała ona z częstością podobną jak w grupie kontrolnej.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Stężenia w płwocinie: dziesięć minut po inhalacji pierwszej dawki 300 mg preparatu TOBI, średnie stężenie tobramycyny w płwocinie wynosiło 1 237 µg/g (zakres: od 35 do 7 414 µg/g). Tobramycyna nie kumuluje się w płwocinie; po 20 tygodniach leczenia preparatem TOBI średnie stężenie tobramycyny w płwocinie występujące 10 minut po inhalacji wynosiło 1 154 µg/g (zakres: od 39 do 8 085 µg/g). Obserwowano duże zróżnicowanie stężenia tobramycyny w płwocinie. Po dwóch godzinach, stężenie obniża się do około 14% wartości, mierzonej w 10 minut po inhalacji.

Stężenia w surowicy: mediana stężenia tobramycyny w surowicy pacjentów z mukowiscydozą godzinę po inhalacji pojedynczej dawki 300 mg preparatu TOBI wynosiła 0,95 µg/ml (zakres: stężenia niższe od progu oznaczalności ilościowej do 3,62 µg/ml). Po 20 tygodniach leczenia preparatem TOBI, średnie stężenie tobramycyny w surowicy godzinę po zastosowaniu wynosiło 1,05 µg/dl (zakres: od progu oznaczalności ilościowej do 3,41 µg/ml).

Wydalanie

Nie badano sposobu eliminacji tobramycyny podawanej w inhalacji.

Po podaniu dożylnym tobramycyna jest wydalana głównie w procesie przesączania kłębuszkowego. Okres półtrwania tobramycyny w fazie eliminacji z surowicy wynosi około 2 godzin. Mniej niż 10% tobramycyny wiąże się z białkami osocza.

Nie wchłonięta po podaniu preparatu TOBI tobramycyna jest prawdopodobnie wydalana głównie z odkrztuszaną płwociną.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uzyskane w badaniach nad bezpieczeństwem, toksycznością przewlekłą, genotoksycznością oraz wpływem toksycznym na rozrodczość wskazują, że głównym zagrożeniem dla ludzi jest działanie nefrotoksyczne i ototoksyczne. Z badań nad działaniem toksycznym powtarzanych dawek wynika, że najbardziej narażonymi narządami są nerki oraz narząd przedsionkowo-ślimakowy. Ogólnie, działanie toksyczne tobramycyny jest obserwowane przy większych stężeniach ogólnoustrojowych tobramycyny, niż stężenie osiągane po inhalacji zalecanych dawek leczniczych.

Nie prowadzono żadnych badań toksykologicznych nad wpływem tobramycyny podawanej drogą wziewną na proces rozmnażania się i rozwój płodu. Podczas organogenezy podskórne podanie szczurom dawki 100 mg/kg mc./dobę, a królikom maksymalnej tolerowanej dawki 20 mg/kg mc./dobę, nie wykazywało działania teratogennego. U królików działanie teratogenne większych dawek podawanych pozajelitowo nie mogło być oceniane, ponieważ wywoływały one efekt toksyczny u matek i prowadziły do poronień. W oparciu o dane z badań na zwierzętach nie można wykluczyć ryzyka działania toksycznego (np. ototoksycznego) podczas narażenia na lek w życiu płodowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu

Woda do wstrzykiwań

Kwas siarkowy i wodorotlenek sodu, do pH 6,0

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Preparatu TOBI nie należy rozpuszczać ani mieszać z innymi substancjami w nebulizatorze.

6.3. Okres ważności

3 lata.

Zawartość całej ampułki należy zużyć natychmiast po otwarciu (patrz 6.6).

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Chronić przed intensywnym światłem.

Produkt leczniczy może być przechowywany w saszetkach (nienaruszonych lub otwartych), w temperaturze nie przekraczającej 25°C, w okresie 28 dni.

Roztwór preparatu TOBI ma zwykle kolor jasnożółty, ale można zauważyć pewną różnorodność w zabarwieniu preparatu (kolor może być nieco ciemniejszy), co nie oznacza utraty właściwości, pod warunkiem, że produkt przechowywany był zgodnie z zaleceniami.

6.5. Rodzaj i zawartość pojemnika

Opakowanie bezpośrednie

Plastikowa ampłka jednorazowego użytku o pojemności 5 ml.

Ampułki ułożone są na 4 plastikowych tackach, po 14 ampulek na każdej tacce.

Każda tacka umieszczona jest w szczelnie zamkniętej foliowej saszetce.

Opakowanie zewnętrzne

Tekturowe pudełko zawierające 56 ampulek (4 saszetki po 14 ampulek).

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Lek TOBI jest jałowym, niepirogennym, wodnym roztworem do jednorazowego użytku. Ponieważ nie zawiera środków konserwujących, zawartość całej ampułki należy zużyć natychmiast po otwarciu, a nie użytą pozostałość wyrzucić. Otwartych ampulek nie należy przechowywać w celu ponownego użycia.

Instrukcja użycia leku

Do stosowania leku potrzebne jest następujące wyposażenie:

1. Ampułka leku TOBI.
 2. Odpowiedni kompresor.
 3. Nebulizator PARI LC PLUS wielokrotnego użytku.
 4. Rurka do połączenia nebulizatora z kompresorem.
 5. Czyste ręczniki.
 6. Klamerki do nosa, jeśli jest taka potrzeba.
- Przed zastosowaniem leku należy sprawdzić czy nebulizator i kompresor działają prawidłowo, zgodnie z instrukcjami podanymi przez wytwórcę.

Przygotowanie leku do inhalacji

1. Umyć dokładnie ręce mydłem.
2. Każde foliowe opakowanie zawiera tackę z 14 ampułkami. Uciąć lub oderwać róg opakowania. Wyjąć z tacki jedną ampułkę. Włożyć z powrotem tackę do folii i przechowywać ją w lodówce.
3. Wyłożyć wszystkie części nebulizatora PARI LC PLUS na czysty ręcznik. Należy mieć następujące części:
 - górną (a) i dolną (b) część nebulizatora,
 - nasadkę wentylu wdechowego (c),
 - ustnik z wentylem (d),
 - rurkę (e).
4. Odkręcić (w lewo) górną część nebulizatora (a) od dolnej (b). Położyć górną część na ręczniku, a dolną postawić na ręczniku pionowo.

5. Podłączyć jeden koniec rurki do otworu wylotowego kompresora. Upewnić się, czy rurka ściśle przylega. Podłączyć kompresor do gniazdka elektrycznego.
6. Otworzyć ampulkę jedną ręką trzymając za spód, drugą odkręcając część wierzchnią. Uważać, aby nie wycisnąć zawartości ampulki przed opróżnieniem jej do dolnej części nebulizatora.
7. Wycisnąć całą zawartość ampulki do dolnej części nebulizatora. (b)
8. Przykręcić (w prawo do oporu) górną część (a) nebulizatora do części dolnej (b).
9. Dołączyć ustnik (d) do otworu wylotowego kompresora. Następnie szczelnie wcisnąć nasadkę wentylu wdechowego do otworu na szczycie nebulizatora. Uwaga: nasadka wentylu wdechowego powinna przylegać dokładnie (sprawdzić w ulotce nebulizatora PARI LC PLUS).
10. Połączyć wolny koniec rurki z wlotem powietrza, znajdującym się na spodzie nebulizatora, trzymając go pionowo. Dokładnie docisnąć rurkę do wlotu powietrza.

Podanie leku

1. Włączyć kompresor.
2. Sprawdzić, czy z ustnika wydobywa się równomierna mgiełka. Jeśli nie ma mgiełki, sprawdzić wszystkie połączenia i czy kompresor działa poprawnie.
3. Należy siedzieć lub stać w wyprostowanej pozycji tak, aby można było swobodnie oddychać.
4. Umieścić ustnik między zębami, opierając go na czubku języka. Oddychać normalnie, ale tylko ustami (może w tym pomóc klamerka założona na nos). Starać się nie blokować językiem wlotu powietrza.
5. Oddychać do momentu, gdy płyn w nebulizatorze się skończy i przestanie wydobywać się jakakolwiek mgiełka.
6. Pamiętać, aby po użyciu wyczyścić i zdezynfekować nebulizator.

Jak długo trwają wszystkie czynności?

Całość zabiegu powinna zająć około 15 minut. Całkowite opróżnienie nebulizatora może być zasygnalizowane trzaskiem.

Co zrobić, jeśli zabieg zostanie przerwany?

Jeśli coś przeszkodziło w zabiegu, albo zaistnieje konieczność odkaszlnięcia lub odpoczynku, należy kompresor wyłączyć, aby nie marnować leku. Kompresor należy uruchomić ponownie w momencie, kiedy już będzie można spokojnie kontynuować inhalację.

W przypadku wrażenia, że działanie leku jest za mocne lub za słabe, należy zwrócić się do lekarza.

Rysunek: części nebulizatora

Nasadka wentyla wdechowego (c)

Górna część nebulizatora (a)

Ustnik (d)

Dolna część nebulizatora (b)

Rurka (e)

Postępowanie z wyposażeniem do inhalacji

Czyszczenie nebulizatora

- Nigdy nie używać nebulizatora z zatkany wylotem (wylot jest zatkany, jeśli nie wydobywa się z niego mgiełka). W razie zatkania należy zaopatrzyć się w nowy nebulizator.
- Jest bardzo ważne, aby po każdej inhalacji dokładnie oczyścić wszystkie części nebulizatora według zaleceń fizykoterapeuty lub lekarza. W przeciwnym wypadku istnieje ryzyko zakażenia w wyniku przedostania się zanieczyszczeń z nebulizatora.

1. Odłączyć wszystkie rurki od nebulizatora i rozłożyć nebulizator na części.
2. Umyć wszystkie części (z wyjątkiem rurek) ciepłą wodą z detergentem.
3. Przepłukać dokładnie ciepłą wodą, a następnie wytrząsnąć wodę.
Zaraz po użyciu leku TOBI należy wypłukać z nebulizatora wszelkie jego pozostałości. Jeśli resztki płynu zaschną wewnątrz rozpylacza, będą niezwykle trudne do usunięcia.
4. Wysuszyć części na powietrzu lub wytrzeć czystą, niepyłącą szmatką. Kiedy wszystkie części będą już suche, poskładać je z powrotem.

5. Wszystkie części nebulizatora (z wyjątkiem rurek) można również umyć w zmywarce do naczyń. Ułożyć części rozpylacza w koszyku zmywarki na górnej półce. Po zakończeniu programu wyjąć i osuszyć części.

Dezynfekcja nebulizatora

- Nebulizator jest przeznaczony dla danego pacjenta, nigdy nie powinien być używany przez inne osoby.
 - Bardzo ważna jest także regularna dezynfekcja nebulizatora. Należy ją przeprowadzać co drugi dzień. Można tego dokonać korzystając z jednej z poniższych metod.
1. Umyć rozpylacz według podanych wyżej wskazówek. Co drugi dzień zanurzyć na godzinę wszystkie części (z wyjątkiem rurek) w roztworze: 1 część octu spirytusowego na 3 części gorącej wody.
Opłukać dokładnie wszystkie części rozpylacza w ciepłej wodzie, a następnie wysuszyć za pomocą czystej, niepylącej szmatki. Wylać roztwór octu.
 2. Można również dokonać dezynfekcji części rozpylacza (z wyjątkiem rurek) gotując je w wodzie przez 10 minut, a następnie osuszyć czystą, niepyłącą szmatką.

Jak dbać o kompresor

Używając kompresora należy postępować zgodnie z instrukcjami producenta.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10562

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

29.04.2004; 21.11.2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2007 -07- 18

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15