
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tobramycin Via pharma, 300 mg/5 ml, roztwór do nebulizacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampulka jednodawkowa 5 ml zawiera 300 mg tobramycyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do nebulizacji.

Przezroczysty, jasnożółty roztwór, bez widocznych cząstek.

pH 4,0-5,0

Osmolalność: 150-200 mOsm/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tobramycin Via pharma jest wskazany do długotrwałego leczenia przewlekłego zakażenia płuc wywołanego przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starszych.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka dla dorosłych i dzieci to jedna ampulka dwa razy na dobę przez 28 dni. Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien w miarę możliwości wynosić około 12 godzin i nie mniej niż 6 godzin. Po 28 dniach leczenia pacjent powinien przerwać przyjmowanie produktu leczniczego Tobramycin Via pharma na okres kolejnych 28 dni. Należy zachować 28-dniowy cykl czynnego leczenia na przemian z 28 dniami przerwy w przyjmowaniu produktu.

Dawka nie zależy od masy ciała pacjenta. Każdy pacjent powinien otrzymać jedną ampulkę produktu leczniczego Tobramycin Via pharma (300mg tobramycyny) dwa razy na dobę.

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu mukowiscydozy.

Czas trwania leczenia

Cyklicznie stosowanie produktu leczniczego Tobramycin Via pharma należy kontynuować tak długo, dopóki lekarza obserwuje jego korzystne działanie w stosowanym schemacie leczenia.

Jeśli nastąpi wyraźne kliniczne pogorszenie czynności płuc, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego leczenia skierowanego przeciw bakteriom *Pseudomonas*. Patrz także informacje na temat korzyści klinicznej i tolerancji w punktach 4.4, 4.8 i 5.1.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku ≥ 65 lat)

Brak jest wystarczających danych w tej populacji pacjentów potwierdzających konieczność dostosowania dawkowania lub zaprzeczających takiej konieczności.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Brak jest wystarczających danych w tej populacji pacjentów potwierdzających konieczność dostosowania dawkowania produktu leczniczego Tobramycin Via pharma lub zaprzeczających takiej konieczności. Należy także zapoznać się z informacjami dotyczącymi nefrotoksyczności zawartymi w punkcie 4.4 oraz informacjami dotyczącymi wydalania w punkcie 5.2 (podpunkt *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*).

Nie przeprowadzono badań dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ tobramycyna nie jest metabolizowana, nie oczekuje się, aby zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na ekspozycję na tobramycynę.

Pacjenci po przeszczepieniu narządu

Brak jest odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Tobramycin Via pharma u pacjentów po przeszczepieniu narządu.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy Tobramycin Via pharma jest przeznaczony do podawania wziewnego i nie jest przeznaczony do podawania pozajelitowego.

Zawartość jednej ampułki należy przelać do nebulizatora i podawać drogą wziewną przez około 15 minut używając ręcznego nebulizatora wielokrotnego użytku PARI LC PLUS z odpowiednim kompresorem. Odpowiedni kompresor to taki, który po przytwierdzeniu do nebulizatora PARI LC PLUS, zapewnia prędkość przepływu 4-6 l/min i (lub) ciśnienie 110-217 kPa. Należy przestrzegać instrukcji obsługi i użytkowania nebulizatora oraz kompresora dołączonej przez producenta.

Podczas inhalacji produktu leczniczego Tobramycin Via pharma pacjent powinien siedzieć lub stać prosto, oddychając normalnie przez ustnik nebulizatora. Kłamerki zakładane na nos mogą pomóc w oddychaniu przez usta. Jednocześnie pacjent powinien kontynuować postępowanie zalecane przez fizjoterapeutę. Odpowiednie leki rozszerzające oskrzela należy nadal stosować tak długo, jak to jest klinicznie niezbędne. Jeśli pacjent przyjmuje kilka różnych leków działających na układ oddechowy, zaleca się zachowanie następującej kolejności: lek rozszerzający oskrzela, fizjoterapia klatki piersiowej, inne leki wziewne i jako ostatni produkt Tobramycin Via pharma.

Maksymalna tolerowana dawka dobową

Nie określono maksymalnej tolerowanej dawki dobowej produktu leczniczego Tobramycin Via pharma.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, jakikolwiek aminoglikozyd lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia ogólne

Informacje dotyczące ciąży i karmienia piersią znajdują się w punkcie 4.6.

Produkt Tobramycin Via pharma należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaniem lub podejrzeniem zaburzeń czynności nerek, zaburzeń słuchu, zaburzeń przedsionkowych lub zaburzeń przewodnictwa nerwowo-mięśniowego oraz u pacjentów z ciężkim, czynnym krwiopluciem.

Monitorowanie stężeń tobramycyny w surowicy

U pacjentów z rozpoznaniem lub podejrzeniem zaburzeń czynności narządu słuchu lub nerek należy monitorować stężenia tobramycyny w surowicy. W przypadku wystąpienia objawów oto-lub nefrotoksyczności u pacjenta otrzymującego produkt leczniczy Tobramycin Via pharma należy przerwać stosowanie tobramycyny do czasu aż jej stężenie w surowicy zmniejszy się do wartości poniżej 2 µg/ml.

Stężenia tobramycyny w surowicy należy monitorować u pacjentów otrzymujących jednocześnie inne podawane pozajelitowo aminoglikozydy (lub inne leki, które mogą wpływać na wydalanie nerkowe). Monitorowanie należy prowadzić według wskazań klinicznych.

Stężenia tobramycyny w surowicy należy monitorować wyłącznie we krwi pobranej z żyły, a nie przez nakłucie opuszka palca, ponieważ ta metoda nie jest w pełni wiarygodną do oznaczenia stężenia leku. Zaobserwowano, że osadzanie się cząsteczek tobramycyny na skórze palców podczas przygotowywania i nebulizacji produktu Tobramycin może prowadzić do fałszywie zawyżonego stężenia leku w surowicy w danym oznaczeniu. Ryzyka tego nie można całkowicie uniknąć nawet poprzez mycie rąk przed pobraniem krwi z opuszki palca.

Skurcz oskrzeli

Skurcz oskrzeli może wystąpić podczas stosowania wziewnych produktów leczniczych i działanie takie opisywano w przypadku stosowania wziewnej postaci tobramycyny. Pierwszą dawkę produktu leczniczego Tobramycin Via pharma należy podać pod nadzorem lekarza, a jeśli pacjent już stosuje lek rozszerzający oskrzela, należy go podać przed nebulizacją. Przed i po nebulizacji produktu Tobramycin Via pharma należy oznaczyć wartość FEV₁ (natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa płuc). Jeżeli u pacjenta nieotrzymującego produktu leczniczego rozszerzającego oskrzela wystąpi skurcz oskrzeli po podaniu leku wziewnego, test należy powtórzyć po pewnym czasie z zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela. Występowanie skurczu oskrzeli mimo stosowania leku rozszerzającego oskrzela może wskazywać na reakcję alergiczną. W przypadku podejrzenia reakcji alergicznej, należy przerwać stosowanie produktu Tobramycin Via pharma. W razie wystąpienia skurczu oskrzeli należy zastosować odpowiednie leczenie.

Zaburzenia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego

Produkt leczniczy Tobramycin Via pharma należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, takimi jak parkinsonizm lub inne choroby charakteryzujące się osłabieniem mięśni, w tym miastenia. Aminoglikozydy mogą nasilać osłabienie mięśni ze względu na kuraropodobne działanie na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Nefrotoksyczność

Działanie nefrotoksyczne było opisywane w związku z pozajelitowym podawaniem aminoglikozydów, jednak podczas badań klinicznych z tobramycyną podawaną wziewnie nie stwierdzono objawów nefrotoksyczności.

U pacjentów z rozpoznaniem lub podejrzeniem zaburzeń czynności nerek produkt leczniczy Tobramycin Via pharma należy stosować ostrożnie i monitorować stężenia tobramycyny w surowicy. Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek, tj. ze stężeniem kreatyniny w surowicy >2 mg/dl (176,8 µmol/l), nie byli włączani do badań klinicznych.

Zgodnie z zasadami obecnej praktyki klinicznej należy ocenić czynność nerek na początku leczenia. Pomiar stężenia mocznika i kreatyniny należy powtarzać każdorazowo po 6 pełnych cyklach leczenia produktem Tobramycin Via pharma (180 dni stosowania aminoglikozydu wziewnego).

Patrz także punkt „Monitorowanie stężeń tobramycyny w surowicy” powyżej.

Ototoksyczność

Podczas stosowania aminoglikozydów drogą pozajelitową opisywano ototoksyczność przejawiająca się zarówno uszkodzeniem narządu słuchu, jak i układu przedsionkowego. Toksyczne działanie na układ przedsionkowy może objawiać się jako zaburzenia równowagi, ataksja lub zawroty głowy.

Ototoksyczność oceniana na podstawie zgłaszanego przez pacjenta ubytku słuchu lub badania audiometrycznego, nie występowała w kontrolowanych badaniach klinicznych z tobramycyną podawaną wziewnie. W badaniach prowadzonych metodą otwartej próby i w danych zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, utrata słuchu występowała u niektórych pacjentów z długotrwałym wcześniejszym lub jednoczesnym dożylnym stosowaniem aminoglikozydów w wywiadzie. Pacjenci, u których występowała utrata słuchu, często zgłaszali szumy uszne. Lekarze powinni brać pod uwagę ryzyko działania toksycznego aminoglikozydów na układ przedsionkowo i ślimakowy, i wykonywać odpowiednie badania słuchu podczas stosowania produktu Tobramycin Via pharma. U pacjentów, u których występują czynniki ryzyka związane z wcześniejszym długotrwałym leczeniem aminoglikozydami podawanymi ogólnoustrojowo, może zachodzić konieczność przeprowadzenia badania audiologicznego przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Tobramycin Via pharma. W razie wystąpienia szumów usznych należy zachować ostrożność, ponieważ jest to objaw wskazujący na działanie ototoksyczne.

Należy zachować ostrożność przepisując produkt Tobramycin Via pharma pacjentom z rozpoznanymi lub podejrzanymi zaburzeniami narządu słuchu lub układu przedsionkowego. Lekarze powinni rozważyć wykonanie badania audiologicznego jeśli u pacjentów występują jakiegokolwiek objawy zaburzeń czynności narządu słuchu lub ryzyko takich zaburzeń.

Jeśli pacjent zgłasza szumy uszne lub utratę słuchu podczas stosowania aminoglikozydów, lekarz powinien skierować go na badanie audiologiczne. Pacjentów otrzymujących jednocześnie aminoglikozydy podawane pozajelitowo należy kontrolować odpowiednio klinicznie ze względu na ryzyko skumulowanej toksyczności.

Patrz także punkt „Monitorowanie stężeń tobramycyny w surowicy” powyżej.

Krwioplucie

Inhalacja roztworów nebulizowanych może wywołać odruch kaszlu. Stosowanie produktu leczniczego Tobramycin Via pharma u pacjentów z czynnym, ciężkim krwiopluciem należy rozpoczynać tylko wtedy, gdy uzna się, że korzyści wynikające z leczenia przeważają nad ryzykiem wywołania późniejszego krwotoku.

Oporność

Nie przeprowadzono badań klinicznych u pacjentów skolonizowanych przez *Burkholderia cepacia*. W badaniach klinicznych u niektórych pacjentów stosujących tobramycynę podawaną wziewnie obserwowano zwiększenie minimalnych stężeń aminoglikozydów hamujących wzrost drobnoustrojów (MIC) w wyizolowanych szczepach *P. aeruginosa*. Istnieje teoretyczne ryzyko, że u pacjentów leczonych tobramycyną podawaną wziewnie mogą powstawać szczepy *P. aeruginosa* odporne na tobramycynę podawaną dożylnie (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu Tobramycin Via pharma.

W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących produkt Tobramycin Via pharma podawany wziewnie w połączeniu z dornazą alfa, beta-adrenomimetykami, kortykosteroidami w postaci wziewnej oraz innymi antybiotykami doustnymi i podawanymi drogą pozajelitową przeciwko zakażeniom bakteriami *Pseudomonas*, stosowanymi doustnie lub pozajelitowo, obserwowano profil działań niepożądanych podobny do występujących w grupie kontrolnej.

Należy unikać jednoczesnego i (lub) sekwencyjnego stosowania produktu Tobramycin Via pharma z innymi produktami leczniczymi o działaniu neurotoksycznym, nefrotoksycznym lub ototoksycznym.

Niektóre leki moczopędne mogą nasilać działanie toksyczne aminoglikozydów poprzez zmianę stężenia antybiotyku w surowicy i tkankach. Produktu leczniczego Tobramycin Via pharma nie należy podawać jednocześnie z furosemidem, mocznikiem lub mannitolem.

Do innych produktów leczniczych, które mogą nasilać działanie toksyczne aminoglikozydów podawanych pozajelitowo należą: amfoterycyna B, cefalotyna, cyklosporyna, takrolimus, polimiksyny (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 Tobramycin Via pharma nie należy stosować u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, chyba, że korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu lub dziecka.

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania tobramycyny podawanej drogą wziewną u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na działanie teratogenne tobramycyny (patrz punkt 5.3). Jednak aminoglikozydy mogą powodować uszkodzenie płodu (np. wrodzoną głuchotę), jeśli osiągną w organizmie kobiety ciężarnej duże stężenia ogólnoustrojowe. Jeśli pacjentka stosuje produkt leczniczy Tobramycin Via pharma w czasie ciąży lub jeśli zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego Tobramycin Via pharma, należy ją poinformować o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Tobramycyna podawana ogólnoustrojowo przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo, czy podczas stosowania produktu leczniczego Tobramycin Via pharma stężenia tobramycyny w surowicy są na tyle duże, że będzie ona wykrywalna w pokarmie kobiecym. Z uwagi na możliwe działanie ototoksyczne i nefrotoksyczne tobramycyny u niemowląt, należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub zakończeniu stosowania produktu leczniczego Tobramycin Via pharma.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie zaobserwowano wpływu tobramycyny podawanej podskórną na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie zgłaszanych działań niepożądanych jest mało prawdopodobne, aby produkt leczniczy Tobramycin Via pharma podawany wziewnie miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzono dwa równoległe, 24-tygodniowe randomizowane, podwójnie zaślepienie kontrolowane placebo badania kliniczne, w których stosowano tobramycynę w roztworze do nebulizacji u 520 pacjentów w wieku od 6 do 63 lat z mukowiscydozą.

Najczęściej ($\geq 10\%$) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach z grupą kontrolną dotyczącymi stosowania tobramycyny w roztworze do nebulizacji były: kaszel, zapalenie gardła, kaszel z odkrztuszaniem wydzieliny, osłabienie, nieżyt nosa, duszność, gorączka, zaburzenia czynności płuc, ból głowy, ból w klatce piersiowej, zmiana zabarwienia plwociny, krwioplucie, anoreksja, pogorszenie wyników badań czynnościowych płuc, astma, wymioty, ból brzucha, dysfonia, nudności i utrata masy ciała.

Większość działań była zgłaszana z podobną lub większą częstością u pacjentów z grupy kontrolnej. Dysfonia i szумы uszne były jedynymi działaniami niepożądanymi, które były zgłaszane u znacznie

większej liczby pacjentów stosujących tobramycynę w roztworze do nebulizacji (odpowiednio 12,8% pacjentów stosujących tobramycynę w roztworze do nebulizacji w porównaniu do 6,5% z grupy kontrolnej i 3,1% pacjentów stosujących tobramycynę w roztworze do nebulizacji w porównaniu do 0% z grupy kontrolnej). Szumy uszne były przemijające i ustępowały bez przerywania leczenia tobramycyną w roztworze do nebulizacji, ponadto nie wiązały się z trwałą utratą słuchu, potwierdzoną w badaniu audiometrycznym. Ryzyko występowania szumów usznych nie wzrastało w przypadku powtarzania cykli leczenia tobramycyną w roztworze do nebulizacji (patrz punkt 4.4 Ototoksyczność).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W trwających 24 tygodnie badaniach klinicznych kontrolowanych placebo oraz będących ich przedłużeniem otwartych badaniach klinicznych kontrolowanych lekiem aktywnym, zakończyło leczenie tobramycyną w roztworze do nebulizacji ogółem 313, 264 i 120 pacjentów, trwające odpowiednio 48, 72 i 96 tygodni.

Tabela 1 przedstawia częstość występowania działań niepożądanych podczas leczenia i spełniających następujące kryteria: zgłaszane z częstością $\geq 2\%$ u pacjentów otrzymujących tobramycynę w roztworze do nebulizacji, występujące z większą częstością w grupie, w której stosowano tobramycynę i oceniane jako związane z badanym lekiem u $\geq 1\%$ pacjentów.

Działania niepożądane z prób klinicznych zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane zostały uporządkowane w zależności od częstości występowania, przy czym najczęściej występujące działania niepożądane są wymienione na początku. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione według zmniejszającego się stopnia nasilenia. Dodatkowo dla każdego działania niepożądanego podano również odpowiednią kategorię częstości występowania zgodnie z następującą konwencją (CIOMS III): bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/100$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane 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
Zmiana zabarwienia płwociny	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Złe samopoczucie	Często
Badania diagnostyczne	
Pogorszenie wyników badań czynności 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 wydłużeniem czasu stosowania tobramycyny w roztworze do nebulizacji w dwóch otwartych rozszerzeniach badań klinicznych zwiększała się częstość występowania kaszlu z odkrztuszaniem i pogorszenia wyników badań czynności płuc, natomiast częstość występowania dysfonii zmniejszała

się. Generalnie częstość występowania działań niepożądanych, określonych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA: Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, Zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zmniejszała się wraz z wydłużeniem czasu stosowania tobramycyny w roztworze do nebulizacji.

Działania niepożądane na podstawie zgłoszeń spontanicznych

Działania niepożądane przedstawione poniżej są zgłaszane dobrowolnie, dlatego nie zawsze możliwe jest wiarygodne ustalenie częstości ich występowania ani związku przyczynowego z zastosowanym produktem leczniczym.

Zaburzenia ucha i błędnika

Utrata słuchu

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 jamy ustnej i gardła

W otwartych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, u niektórych pacjentów, którzy w przeszłości przez długi czas lub jednocześnie z produktem Tobramycin Via pharma otrzymywali aminoglikozydy dożylnie, występowała utrata słuchu (patrz punkt 4.4). Podawanie aminoglikozydów drogą pozajelitową wiązało się z występowaniem reakcji nadwrażliwości, ototoksyczności i nefrotoksyczności (patrz punkt 4.3, 4.4).

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 29 301

Faks: +48 22 49 29 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Biodostępność ogólnoustrojowa tobramycyny podawanej drogą wziewną jest mała. Jednym z objawów przedawkowania aerozolu może być silnie zachrypnięty głos.

W przypadku nieumyślnego połknięcia produktu leczniczego Tobramycin Via pharma, prawdopodobieństwo działania toksycznego jest małe, ponieważ tobramycyna jest słabo wchłaniana z nieuszkodzonego przewodu pokarmowego.

W przypadku niezamierzonego podania produktu leczniczego Tobramycin Via pharma drogą dożylną mogą wystąpić przedmiotowe i podmiotowe objawy przedawkowania tobramycyny, m.in. zawroty głowy, szumy uszne, zaburzenia równowagi, utrata ostrości słuchu, niewydolność oddechowa i (lub) blokada nerwowo-mięśniowa oraz zaburzenia czynności nerek.

W przypadku ostrego zatrucia należy natychmiast odstawić produkt leczniczy Tobramycin Via pharma i sprawdzić podstawowe parametry czynności nerek. Oznaczanie stężenia tobramycyny w surowicy może być pomocne w monitorowaniu przedawkowania. W przypadku jakiegokolwiek przedawkowania należy brać pod uwagę możliwość interakcji z innymi lekami, które mogą wpływać na wydalanie produktu Tobramycin Via pharma lub innych produktów leczniczych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki antybakteryjne do użytku ogólnoustrojowego, aminoglikozydy przeciwbakteryjne, kod ATC: J01GB01

Mechanizm działania

Tobramycyna jest antybiotykiem aminoglikozydowym wytwarzanym przez *Streptomyces tenebrarius*. Działa głównie poprzez zaburzenie syntezy białka, co prowadzi do zmiany 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 w przypadku podania produktu leczniczego w aerozolu.

Plwocina pacjentów na mukowiscydozę wykazuje działanie hamujące miejscową aktywność biologiczną antybiotyków aminoglikozydowych stosowanych wziewnie. Z uwagi na to, w celu zahamowania wzrostu *Pseudomonas aeruginosa* i uzyskania działania bakteriobójczego, odpowiednie stężenia aerozolu tobramycyny w plwocinie muszą być dziesięcio- do dwudziestopięciokrotnie większe od minimalnego stężenia hamującego wzrost drobnoustrojów (MIC). W kontrolowanych badaniach klinicznych u 97% pacjentów otrzymujących tobramycynę w postaci roztworu do nebulizacji uzyskano stężenie tobramycyny w plwocinie, które było 10-krotnie większe od największej wartości MIC dla szczepu *P. aeruginosa* wyizolowanego od pacjenta, a u 95% uzyskano wartości 25-krotnie większe od największej wartości MIC. Zanotowano postępującą poprawę kliniczną u większości pacjentów, od których wyizolowano szczepy, dla których wartości MIC przekraczają próg wrażliwości, określony dla tobramycyny po podaniu pozajelitowym.

Wrażliwość

Z uwagi na brak standardowych wartości granicznych wrażliwości na tobramycynę podawaną drogą wziewną, należy zachować ostrożność, określając drobnoustroje jako wrażliwe lub niewrażliwe na tobramycynę stosowaną tą drogą. Jednak badania kliniczne z zastosowaniem tobramycyny w roztworze do nebulizacji wykazały, że wynik badania mikrobiologicznego wskazujący na oporność drobnoustroju na tobramycynę *in vitro* nie musi oznaczać braku korzystnego działania klinicznego u pacjenta.

U większości pacjentów, u których początkowe wartości MIC tobramycyny dla wyizolowanego szczepu *P. aeruginosa* wynosiły <128 µg/ml, występowała poprawa czynności płuc po leczeniu tobramycyną w roztworze do nebulizacji. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej było mniejsze u pacjentów, u których wyizolowano szczepy *P. aeruginosa* z początkową wartością MIC tobramycyny ≥128 µg/ml. Jednak u siedmiu spośród 13 pacjentów (54%) biorących udział w badaniach kontrolowanych placebo, u których wyizolowano szczepy z wartością MIC ≥128 µg/ml, podczas stosowania tobramycyny w roztworze do nebulizacji, wystąpiła poprawa czynności płuc.

W ciągu całego okresu trwania badań przedłużonych (96 tygodni), wartości MIC₅₀ tobramycyny dla *P. aeruginosa* zwiększyły się z 1 do 2 µg/ml a wartości MIC₉₀ zwiększyły się z 8 do 32 µg/ml.

Na podstawie danych z badań *in vitro* i (lub) badań klinicznych stwierdzono, że drobnoustroje powodujące zakażenia płuc u pacjentów z mukowiscydozą mogą reagować na leczenie tobramycyną w roztworze do nebulizacji w następujący sposób:

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

Badania kliniczne dotyczące leczenia tobramycyną w roztworze do nebulizacji wykazały niewielkie, ale wyraźne zwiększenie minimalnych stężeń tobramycyny, amikacyny i gentamycyny hamujących wzrost badanych wyizolowanych szczepów *P. aeruginosa*. Każde dodatkowe 6 miesięcy leczenia prowadziło do stopniowego zwiększenia wartości MIC, porównywalne jak obserwowane podczas trwających 6 miesięcy kontrolowanych badań klinicznych. Najbardziej rozpowszechnionym 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. Stwierdzono również, że szczepy *P. aeruginosa* wyizolowane od pacjentów z mukowiscydozą wykazują oporność adaptacyjną na aminoglikozydy, która charakteryzuje się powrotem wrażliwości po odstawieniu antybiotyku.

Inne informacje

Brak jest danych, że u pacjentów stosujących tobramycynę w roztworze do nebulizacji przez okres do 18 miesięcy występowało zwiększone ryzyko zakażenia *B. cepacia*, *S. maltophila* lub *A. xylosoxidans* w porównaniu z pacjentami, którzy nie otrzymywali tobramycyny w roztworze do nebulizacji. W płwocinie pacjentów, którzy otrzymywali tobramycynę w roztworze do nebulizacji, częściej izolowano pleśń z gatunku *Aspergillus*, jednak kliniczne następstwa, takie jak alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna (ang. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis, ABPA), były zgłaszane rzadko i z częstością podobną, jak w grupie kontrolnej.

Nie ma wystarczających danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

W niekontrolowanym, otwartym badaniu, 88 pacjentów z mukowiscydozą (37 pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 6 lat, 41 pacjentów w wieku od 6 do 18 lat i 10 pacjentów w wieku powyżej 18 lat) z wczesnym (nie przewlekłym) zakażeniem *P. aeruginosa* leczono tobramycyną w roztworze do nebulizacji przez 28 dni. Po upływie 28 dni pacjentów przydzielono w sposób losowy w proporcji 1:1 do grupy, w której leczenie zakończono (n=45), lub grupy kontynuującej leczenie przez następne 28 dni (n=43). Głównym punktem końcowym była mediana czasu do nawrotu zakażenia *P. aeruginosa* (dowolny szczep), która wynosiła 26,1 i 25,8 miesięcy dla grup z leczeniem trwającym odpowiednio 28 i 56 dni. Stwierdzono, że u 93% i 92% pacjentów nie występowało zakażenie *P. aeruginosa* przez miesiąc od zakończenia leczenia w grupach leczonych odpowiednio 28 i 56 dni. Stosowanie tobramycyny w roztworze do nebulizacji według schematu dawkowania z trwającym dłużej niż 28 dni nieprzerwanego leczenia nie jest zatwierdzone.

Skuteczność kliniczna

Dwa jednakowo zaplanowane randomizowane badania kliniczne z podwójnie ślełą próbą, kontrolowane placebo, prowadzone w grupach równoległych przez 24 tygodnie (Badanie 1 i Badanie 2) u pacjentów z mukowiscydozą zakażonych *P. aeruginosa*, były wykonane w celu potwierdzenia pierwszej rejestracji badanego produktu leczniczego, która miała miejsce w 1999 r. Rekrutacja do udziału w tych badaniach obejmowała 520 uczestników z początkową wartością FEV1 od 25% do 75% przewidywanej wartości prawidłowej. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów w wieku poniżej 6 lat, a także pacjentów z początkową wartością kreatyniny > 2 mg/ml i pacjentów, od których wyizolowano bakterie *Burkholderia cepacia* w płwocinie. W opisanych badaniach klinicznych 258 pacjentów otrzymało tobramycynę w roztworze do nebulizacji do leczenia w trybie ambulatoryjnym, z zastosowaniem podręcznego nebulizatora do wielokrotnego użytku (PARI LC PLUS™ Reusable Nebulizer) z kompresorem DeVilbiss® Pulmo-Aide®.

W każdym z tych badań u pacjentów leczonych tobramycyną w roztworze do nebulizacji występowała znacząca poprawa czynności płuc i znaczące zmniejszenie liczby jednostek tworzących kolonie (CFU) *P. aeruginosa* w płwocinie w okresach stosowania leku. Średnia wartość FEV₁ utrzymywała się powyżej wartości początkowej podczas 28-dniowych przerw w leczeniu, chociaż w większości przypadków następowało nieznaczne odwrócenie efektów leczenia. Zagęszczenie bakterii w płwocinie powracało do wartości początkowej w okresach przerw w stosowaniu leku. W każdym kolejnym cyklu leczenia redukcja zagęszczenia bakterii w płwocinie była mniejsza.

Liczba dni hospitalizacji oraz liczba dni pozajelitowego podawania antybiotyków skierowanych przeciw bakteriom *Pseudomonas* była mniejsza u pacjentów leczonych tobramycyną w roztworze do nebulizacji w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.

W otwartych badaniach klinicznych, będących przedłużeniem badań 1 i 2, wzięło udział 396 z 464 pacjentów, którzy ukończyli jedno lub drugie 24-tygodniowe badanie z podwójnie ślełą próbą. W sumie 313, 264 i 120 pacjentów ukończyło leczenie tobramycyną w roztworze do nebulizacji trwające odpowiednio 48, 72 i 96 tygodni. Tempo pogarszania się czynności płuc było znacząco mniejsze po rozpoczęciu leczenia tobramycyną w roztworze do nebulizacji w porównaniu z obserwowanym u pacjentów otrzymujących placebo w okresie leczenia prowadzonego w warunkach randomizacji z podwójną ślełą próbą. Szacowane nachylenie krzywej pogarszania się czynności płuc w modelu regresji wynosiło -6,52% podczas stosowania placebo (w warunkach ślepej próby) i -2,53% podczas leczenia tobramycyną w roztworze do nebulizacji (p=0,0001).

Kontrolowane badania kliniczne prowadzone przez 6 miesięcy z zastosowaniem opisanego powyżej schematu dawkowania produktu leczniczego Tobramycin Via pharma wykazały, że poprawa czynności płuc utrzymywała się na poziomie powyżej wartości początkowych podczas 28-dniowych przerw w leczeniu.

Schemat dawkowania tobramycyny w kontrolowanych badaniach klinicznych

Cykl 1		Cykl 2		Cykl 3	
28 Dni	28 Dni	28 Dni	28 Dni	28 Dni	28 Dni
Tobramycyna 300 mg dwa razy na dobę plus leczenie standardowe	Leczenie standardowe	Tobramycyna 300 mg dwa razy na dobę plus leczenie standardowe	Leczenie standardowe	Tobramycyna 300 mg dwa razy na dobę plus leczenie standardowe	Leczenie standardowe

Bezpieczeństwo i skuteczność oceniano w otwartych badaniach kontrolowanych trwających do 96 tygodni (12 cykli leczenia), ale nie przeprowadzono badań u pacjentów w wieku poniżej 6 lat, pacjentów z natężoną objętością wydechową pierwszosekundową (FEV₁) <25% lub >75% wartości przewidywanej oraz pacjentów, u których występuje kolonizacja bakteriami *Burkholderia cepacia*.

Badania kliniczne wskazują, że oporność na lek wykazana w testach mikrobiologicznych *in vitro* nie musi koniecznie wykluczać korzyści klinicznych dla pacjenta.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Tobramycyna jest kationową cząsteczką polarną, która nie przenika łatwo przez bariery nabłonkowe. Uważa się, że narażenie ogólnoustrojowe po inhalacji tobramycyny w roztworze do nebulizacji wynika z wchłaniania w płucach tej porcji dawki, która została dostarczona do płuc, ponieważ tobramycyna podawana drogą doustną nie podlega znaczącemu wchłanianiu. Biodostępność tobramycyny w roztworze do nebulizacji może być zmienna z uwagi na różnice osobnicze dotyczące efektywnego korzystania z nebulizatora i zmian chorobowych w drogach oddechowych.

Stężenia w płwocinie

Po dziesięciu minutach od podania wziewnego pierwszej dawki 300 mg tobramycyny w roztworze do nebulizacji, średnie stężenie tobramycyny w płwocinie wynosiło 1,237 µg/g (przedział od 35 do 7,414 µg/g). Tobramycyna nie podlega kumulacji w płwocinie; po 20 tygodniach leczenia tobramycyną w roztworze do nebulizacji zgodnie z ustalonym schematem podawania, średnie stężenie tobramycyny w płwocinie po 10 minutach od inhalacji wynosiło 1,154 µg/g (przedział od 39 do 8,085 µg/g). Obserwowano dużą zmienność stężeń tobramycyny w płwocinie. Po dwóch godzinach od inhalacji, stężenia tobramycyny w płwocinie zmniejszyły się do około 14% wartości mierzonej po 10 minutach od podania wziewnego.

Stężenia w surowicy

Średnie stężenie tobramycyny w surowicy po 1 godzinie od podania wziewnego pojedynczej dawki 300 mg tobramycyny w roztworze do nebulizacji u pacjentów z mukowiscydozą wynosiło 0,95 µg/ml (przedział: poniżej granicy oznaczalności [BLQ] – 3,62 µg/ml). Po 20 tygodniach leczenia tobramycyną w roztworze do nebulizacji zgodnie z ustalonym schematem podawania, średnie stężenie tobramycyny po godzinie od podania wynosiło 1,05 µg/ml (przedział: BLQ – 3,41 µg/ml). Dla porównania, maksymalne stężenia po podaniu dożylnym lub domięśniowym pojedynczej dawki tobramycyny od 1,5 do 2 mg/kg, zazwyczaj zawierają się w przedziale od 4 do 12 µg/ml.

Dystrybucja

Po podaniu w roztworze do nebulizacji tobramycyna pozostaje głównie w drogach oddechowych. Wiązanie tobramycyny z białkami surowicy wynosi mniej niż 10%.

Metabolizm

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

Eliminacja

Nie przeprowadzono badań dotyczących eliminacji tobramycyny po podaniu wziewnym. Po podaniu dożylnym tobramycyna jest eliminowana z krążenia głównie drogą przesączania kłębuszkowego niezmienionego związku. Obserwowany okres półtrwania tobramycyny w surowicy po inhalacji pojedynczej dawki 300 mg tobramycyny w roztworze do nebulizacji u pacjentów z mukowiscydozą wynosił 3 godziny.

Można oczekiwać, że czynność nerek będzie wpływać na wielkość narażenia na tobramycynę, jednak brak jest danych dotyczących pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy równym 2 mg/dl (176,8 µmol/l) lub większym, albo stężeniem azotu we krwi (BUN) równym 40 mg/dl lub większym, ponieważ nie byli oni włączani do badań klinicznych.

Tobramycyna, która nie została wchłonięta po podaniu tobramycyny w roztworze do nebulizacji, jest wydalana prawdopodobnie w odkrztuszanej płwocinie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, wskazują, że głównym zagrożeniem dla człowieka jest działanie nefrotoksyczne i ototoksyczne. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym wykazano, że narządami docelowymi działania toksycznego są nerki i czynność narządu przedsionkowo i ślimakowego. Zazwyczaj działanie toksyczne występuje wtedy, gdy stężenia ogólnoustrojowe tobramycyny są większe niż stężenie uzyskiwane po inhalacji zalecanej dawki leczniczej.

Badania dotyczące działania rakotwórczego tobramycyny podawanej drogą wziewną nie wykazały zwiększenia częstości występowania jakiegokolwiek nowotworu. W wielu testach dotyczących genotoksyczności tobramycyna nie wykazywała działania toksycznego.

Nie przeprowadzono badań dotyczących toksycznego wpływu tobramycyny podawanej wziewnie na rozród. Jednak tobramycyna podawana podskórnie w dawce 100 mg/kg mc. na dobę szczurom i w tolerowanej dawce maksymalnej 20 mg/kg mc. na dobę królikom w okresie organogenezy nie powodowała działania teratogennego. Ocena działania teratogennego u królików nie mogła być

przeprowadzona dla większych dawek podawanych pozajelitowo (większych lub równych 40 mg/kg mc. na dobę), ponieważ powodowały one działania toksyczne u ciężarnych samic i poronienia. W badaniach przedklinicznych dotyczących toksyczności reprodukcyjnej tobramycyny nie oceniano działania ototoksycznego u potomstwa. Na podstawie dostępnych danych z badań na zwierzętach nie można wykluczyć ryzyka działania toksycznego (np. ototoksycznego) podczas narażenia na lek w okresie prenatalnym.

Podskórne podanie tobramycyny w dawkach do 100 mg/kg mc. na dobę nie miało wpływu na zachowania godowe i nie powodowało zaburzeń płodności u samców i samic szczura.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

Kwas siarkowy 2N i sodu wodorotlenek 1N (w celu dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego Tobramycin Via pharma z innymi produktami leczniczymi w nebulizatorze, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Do jednorazowego użycia. Całą zawartość jednodawkowej ampułki należy wykorzystać natychmiast po otwarciu (patrz punkt 6.6). Wszelkie pozostałości produktu w ampułce należy wyrzucić.

Po wyjęciu z lodówki lub w przypadku braku dostępu do lodówki, saszetki (nienaruszone lub otwarte) z produktem leczniczym Tobramycin Via pharma można przechowywać w temperaturze do 25°C maksymalnie przez 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Tobramycin Via pharma jest dostarczany w 5 ml ampułkach do jednorazowego użycia, wykonanych z LDPE. Tekturowe pudełko zawiera 56 ampułek w 8 szczelnie zamkniętych saszetkach z folii Aluminium. Każda saszetka foliowa zawiera 7 ampułek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Tobramycin Via pharma jest jałowym, niepirogennym roztworem wodnym przeznaczonym wyłącznie do jednorazowego użycia. Roztwór nie zawiera środków konserwujących, dlatego całą zawartość ampułki należy użyć bezpośrednio po otwarciu, a wszelkie niewykorzystane resztki roztwór należy wyrzucić. Nie wolno przechowywać otwartych ampułek w celu ponownego użycia.

Roztwór Tobramycin Via pharma jest zazwyczaj jasnożółty. Możliwe są niewielkie różnice w zabarwieniu, które nie oznaczają utraty aktywności pod warunkiem, że produkt jest przechowywany zgodnie z zaleceniami.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

UAB Via pharma
J.Galvydžio g. 5
LT-08236 Vilnius
Litwa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23633

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 grudnia 2016
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02/2021