КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20160288
Разрешение №
BG/MA/MP - 72538 / 27-07-2026
Одобрение № /

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тобрамицин Виа фарма 300 mg/5 ml разтвор за небулизатор
Tobramycin Via pharma 300 mg / 5 ml nebuliser solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка еудинична доза ампула от 5 ml съдържа 300 mg тобрамицин (*tobramycin*).
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор за небулизатор.
Бистър, бледожълт разтвор без видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Тобрамицин Виа фарма е показан за продължително лечение на хронична белодробна инфекция, причинена от *Pseudomonas aeruginosa* при пациенти с кистозна фиброза (КФ) на възраст 6 и повече години.
Трябва да се има предвид официалното ръководство за правилна употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка
Препоръчителната доза за възрастни и деца е една ампула два пъти дневно в продължение на 28 дни. Дозовият интервал трябва да е възможно най-близък до 12 часа и не по-малък от 6 часа. След 28-дневен курс на лечение пациентите трябва да прекъснат терапията с Тобрамицин Виа фарма за следващите 28 дни. Трябва да се поддържа цикъл от 28 дни на активна терапия и 28 дни почивка от лечението.
Дозата не се определя въз основа на телесното тегло. Всички пациенти трябва да приемат по една ампула Тобрамицин Виа фарма (300 mg тобрамицин) два пъти дневно.
Лечението трябва да бъде започнато от лекар с опит в лечението на кистозна фиброза.

Продължителност на лечението
Лечението с Тобрамицин Виа фарма трябва да продължи на цикличен принцип, докато лекарят счита, че пациентът има клинична полза от включването на Тобрамицин Виа фарма в терапевтичната схема. Ако има данни за клинично влошаване на белодробния статус, трябва да се обмисли допълнителна или алтернативна антипсевдомонасна терапия. Клиничните проучвания показват, че наличието на микробиологичен доклад, показващ *in vitro* лекарствена резистентност, не изключва непременно клинична полза за пациента.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)
Липсват достатъчно данни при тази популация в подкрепа на препоръка за или против корекция на дозата.

Пациенти с бъбречно увреждане
Липсват данни при тази популация в подкрепа на препоръка за или против корекция на дозата на Тобрамицин Виа фарма. Моля, вижте и информацията за нефротоксичност в точка 4.4 и информацията за екскреция в точка 5.2. *"Пациенти с чернодробно увреждане"*.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Не са провеждани проучвания при пациенти с чернодробно увреждане. Тъй като тобрамицин не се метаболизира, не се очаква ефект на чернодробното увреждане върху експозицията на тобрамицин.

Пациенти след органна трансплантация
Не съществуват достатъчно данни за употребата на Тобрамицин Виа фарма при пациенти след органна трансплантация.

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на Тобрамицин Виа фарма при деца на възраст под 6 години все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1, но препоръка за дозировката не може да бъде дадена.

Начин на приложение

Тобрамицин Via Pharma се доставя за употреба чрез инхалация и не е за парентерално приложение.

Съдържанието на една ампула трябва да се изпразни в небулизатора и се прилага чрез инхалация с продължителност около 15 минути с помощта на ръчен небулизатор за многократна употреба PARI LC PLUS, с подходящ компресор. Подходящи компресори са тези, които при свързване с небулизатора PARI LC Plus дават скорост на струята от 4-6 l/min и/или обратно налягане от 110-217 кРа. Трябва да се спазват указанията на производителя за поддръжка и употреба на небулизатора и компресора.

Тобрамицин Виа фарма се инхалира в седнало или изправено положение на пациента при нормално вдишване чрез мундщука на небулизатора. Запушването на носа може да помогне на пациента да диша през устата. Пациентът трябва да продължи стандартната схема на физиотерапия на гръдния кош. Приложението на подходящи бронходилататори трябва да се продължи, докато е клинично необходимо. Когато пациентите получават няколко различни респираторни терапии е препоръчително те да се приемат в следната последователност: бронходилататор, физиотерапия на гръдния кош, други инхалаторни лекарствени продукти и накрая Тобрамицин Виа фарма.

Максимална поносима дневна доза
Максималната поносима дневна доза Тобрамицин Виа фарма не е определена.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а), към някой аминогликозид или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи предупреждения
За информация при бременност и кърмене вижте точка 4.6.
Тобрамицин Виа фарма трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известна или подозирана бъбречна, слухова, вестибуларна или нервно-мускулна дисфункция или с тежка форма на активна хемоптиза.

Мониториране на серумните концентрации на тобрамицин
При пациенти с известна или подозирана слухова или бъбречна дисфункция е необходимо проследяване на серумните концентрации на тобрамицин. Ако при пациент, получаващ Тобрамицин Виа фарма, възникне ото- или нефротоксичност, терапията с тобрамицин трябва да се прекрати докато серумната концентрация спадане под 2 μg/ml.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Серумните концентрации на тобрамицин трябва да се проследяват при пациенти, получаващи съпътстваща терапия с парентерални аминогликозиди (или други лекарства, които могат да повлияят бъбречната екскреция). Тези пациенти трябва да се проследяват според клиничната необходимост.
Серумната концентрация на тобрамицин трябва да се проследява само чрез кръвна проба, взета от вена, а не от пръста, което е невалидиран метод. Наблюдавано е, че замърсяването на кожата на пръстите от подготовката и пулверизирането на тобрамицин може да доведе до фалшиво повишени серумни нива на лекарството. Това замърсяване не може да се отстрани напълно чрез измиване на ръцете преди изследването.

<u>Бронхоспазъм</u>
Бронхоспазъм може да се появи при инхалиране на лекарствени продукти и има съобщения за бронхоспазъм при употреба на небулизиран тобрамицин. Първата доза Тобрамицин Виа фарма трябва да се приложи под наблюдение на лекар, след използване на бронходилататор, ако това е част от текущата схема на лечение за пациента. $ФЕО_1$ трябва да се измерва преди и след небулизация. Ако при пациент, който не получава бронходилататор, има данни за индуциран от терапията бронхоспазъм изследването трябва да се повтори при отделно посещение, прилагайки бронходилататор. Наличие на бронхоспазъм в присъствието на бронходилатираща терапия може да причини алергична реакция. При съмнение за алергична реакция, приложението на Тобрамицин Виа фарма трябва да се прекрати. Бронхоспазмът, трябва да се лекува според клиничната необходимост.

<u>Нервномускулни нарушения</u>
Тобрамицин Виа фарма трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с нервномускулни нарушения, например паркинсонизъм или други състояния, характеризиращи се с миастения, включително миастения гравис, тъй като аминогликозидите могат да влошат мускулната слабост вследствие на потенциален кураре-подобен ефект върху нервномускулната функция.

<u>Нефротоксичност</u>
Въпреки че нефротоксичността е била свързана с параентералната аминогликозидна терапия, няма данни за нефротоксичност по време на клинични изпитвания с инхалаторен тобрамицин, но въпреки това след пускането на пазара се съобщава остро бъбречно увреждане при употребата на инхалаторен тобрамицин (вж. точка 4.8).
Продуктът трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известна или подозирана бъбречна дисфункция и серумните концентрации на тобрамицин трябва да се мониторират. Пациенти с тежко бъбречно увреждане, т.е., стойности на серумния креатинин > 2 mg/dl (176,8 µmol/l), не са били включени в клиничните проучвания.
Съвременната клинична практика предполага оценка на бъбречната функция на изходно ниво. Нивата на урея и креатинин трябва да се преоценят след всеки 6 пълни цикъла на терапия с Тобрамицин Виа фарма (180-дневна аминогликозидна терапия).
Вижте също "Мониториране на серумните концентрации на тобрамицин" по-горе.

<u>Ототоксичност</u>
При парентералните аминогликозиди има съобщения за ототоксичност, проявяваща се като слухова и вестибуларна токсичност. Вестибуларната токсичност може да се прояви със световъртеж, атаксия или замаяност. Ототоксичност, измерена чрез оплакванията от загуба на слуха или чрез аудиометричните оценки, не е настъпила при терапия с небулизиран тобрамицин по време на контролирани клинични проучвания. В отворени проучвания и опита след пускането на пазара, някои пациенти с анамнеза за продължителна предходна или съпътстваща употреба на интравенозни аминогликозиди са изпитали загуба на слуха. Пациентите със загуба на слуха често съобщават за шум в ушите. Лекарите трябва да вземат под внимание потенциала на аминогликозидите да причиняват вестибуларна и кохлеарна токсичност и да проведат необходимите оценки на слуховата функция по време на лечението с Тобрамицин Виа фарма . При пациенти, при които съществува риск от предразположение поради предхождаща продължителна системна терапия с аминогликозиди, може да се наложи да се обмисли аудиологична оценка преди започване на терапията с Тобрамицин Виа фарма.

Появата на тинитус налага повишено внимание, тъй като той е предупредителен симптом на ототоксичност.
Тобрамицин Виа фарма трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с известна или подозирана слухова или вестибуларна дисфункция. Лекарите трябва да обмислят аудиологична оценка за пациенти, които показват признаци на или са с повишен риск от слухова дисфункция.
Ако даден пациент съобщава за тинитус или загуба на слуха по време на терапия с аминогликозиди, лекарят трябва да обмисли насочването му за аудиологична оценка.
Пациенти, получаващи съпътстваща терапия с параентерални аминогликозиди, трябва да се проследяват според клиничната необходимост, като се отчита рискът от кумулативна токсичност.
Вижте също "Мониториране на серумните концентрации на тобрамицин" по-горе.

Хемоптиза
Инхалирането на небулизирани разтвори може да предизвика кашличен рефлекс.
Приложението на Тобрамицин Виа фарма при пациенти с активна, тежка хемоптиза трябва да се извършва само ако се счита, че ползите от лечението надвишават рисковете от индуциране на допълнителен кръвоизлив.

Микробна резистентност
Безопасността и ефикасността не са проучени при пациенти, колонизирани с *Burkholderia cepacia*.
В клинични проучвания някои пациенти на терапия с небулизиран тобрамицин показват увеличение на аминогликозидните минимални инхибиращи концентрации към изолатите на *P. aeruginosa*, които са изследвани. При пациенти, лекувани с небулизиран тобрамицин, съществува теоретичен риск от развитие на резистентни към интравенозния тобрамицин изолати на *P. aeruginosa* (вж. 5.1).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с Тобрамицин Виа фарма.

В клинични проучвания, пациенти, приемащи небулизиран тобрамицин едновременно с дорназа алфа, β-агонисти, инхалаторни кортикостероиди и други перорални или парентерални антипсевдомонасни антибиотици, показват профили на нежелани събития, подобни на тези при контролната група.

Едновременното и/или последователно приложение на Тобрамицин Виа фарма с други лекарствени продукти с невротоксичен, нефротоксичен или ототоксичен потенциал трябва да се избягва. Някои диуретици могат да усилят токсичността на аминогликозидите чрез промяна на антибиотичните концентрации в серума и тъканите. Тобрамицин Виа фарма не трябва да се прилага едновременно с фуроземид, урея или манитол.

Други лекарствени продукти, за които има съобщения, че повишават потенциалната токсичност на парентерално прилаганите аминогликозиди, включват: Амфотерицин В, цефалотин, циклоспорин, такролимус, полимиксини (риск от повишена нефротоксичност); съединения на платината (риск от повишена нефро- и ототоксичност); антихолинестерази, ботулинов токсин (невромускулни реакции).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Тобрамицин Виа фарма не трябва да се използва по време на бременност или кърмене, освен ако ползите за майката надхвърлят рисковете за плода или бебето.

Бременност
Няма достатъчно данни от употребата на тобрамицин, прилаган чрез инхалиране, при бременни жени. Проучванията при животни не показват тератогенен ефект на тобрамицин (вж. точка 5.3). Въпреки това, аминогликозидите могат да увредят плода (например, вродена глухота), когато се достигат високи системни концентрации при дадена бременна жена. Ако Тобрамицин Виа фарма се използва по време на бременност или ако пациентката забременее докато приема Тобрамицин Виа фарма, тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода.

Кърмене
След системно приложение тобрамицин се екскретира в кърмата. Не е известно дали приложението на Тобрамицин Виа фарма ще доведе до достатъчно високи серумни концентрации на тобрамицин, които да се открият в кърмата. Поради потенциала за ото- и нефротоксичност при новородени, трябва да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да се преустанови терапията с Тобрамицин Виа фарма.

Фертилитет
В проучвания при животни не е наблюдаван ефект върху фертилитета при животни от мъжки или женски пол след подкожно приложение (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на съобщените нежелани лекарствени реакции се предполага, че е малко вероятно небулизираният тобрамицин да продуцира ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Проведени са две паралелни, 24-седмични, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични проучвания с тобрамицин разтвор за небулизатор при 520 пациенти на възраст от 6 до 63 години с кистозна фиброза.

Най-често (≥ 10%) съобщаваните нежелани събития при плацебо-контролираните проучвания с тобрамицин разтвор за небулизатор са кашлица, фарингит, продуктивна кашлица, астения, ринит, задух, пирексия, белодробно нарушение, главоболие, болка в гърдите, промяна в цвета на храчките, кръвохрачене, анорексия, понижени белодробни функционални показатели, астма, повръщане, коремна болка, дисфония, гадене и загуба на тегло.

Повечето събития се съобщават при сходни или по-високи честоти при пациенти, приемащи плацебо. Дисфония и тинитус са единствените нежелани лекарствени реакции, съобщени при значително повече пациенти, лекувани с тобрамицин разтвор за небулизатор; респективно (12,8% тобрамицин разтвор за небулизатор спрямо 6,5% плацебо) и (3,1% тобрамицин разтвор за небулизатор спрямо 0% плацебо). Тези епизоди на тинитус са били преходни и отзвучават без прекъсване на терапията с тобрамицин разтвор за небулизатор, и не са били свързани с трайна загуба на слуха при аудиометрично изследване. Рискът от тинитус не се е увеличил с повтаряне на циклите на експозиция на тобрамицин разтвор за небулизатор (вж. точка 4.4 Ототоксичност).

Кратко изложение на нежеланите реакции в табличен формат

В 24-седмични плацебо-контролирани проучвания и техните отворени разширения за активно лечение, общо 313, 264 и 120 пациенти са завършили лечението с тобрамицин разтвор за небулизатор съответно за 48, 72 и 96 седмици.

В Таблица 1 е представена честотата на нежеланите лекарствени реакции (НЛР), свързани със спешно лечение, в съответствие със следните критерии: съобщена е честота ≥ 2% за пациенти, получаващи тобрамицин разтвор за небулизатор, НЛР, срещащи се с по-висока честота в рамото на лечение с тобрамицин разтвор за небулизатор и НЛР, оценени като свързани с лекарството при ≥ 1% от пациентите.

Нежеланите лекарствени реакции от клинични изпитвания са изброени в съответствие със системо-органните класове по MedDRA. В рамките на всеки системо-органен клас нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по честота, като най-честите реакции са посочени първи. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тежестта им. В допълнение за всяка нежелана лекарствена реакция е предоставена и съответната категория по честота, като се използва следната конвенция (CIOMS III): много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000) много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени от клинични изпитвания

Нежелани лекарствени реакции	**Категория на честота**
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Белодробно нарушение	Много чести
Ринит	Много чести
Дисфония	Много чести
Промяна в цвета на храчките	Много чести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Остро бъбречно увреждане	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Неразположение	Чести
Изследвания	
Понижени белодробни функционални показатели	Много чести
Нарушения на ухото и лабиринта	
Тинитус	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Миалгия	Чести
Инфекции и инфестации	
Ларингит	Чести

Тъй като в периода на двете отворени разширени проучвания продължителността на излагане на тобрамицин разтвор за небулизатор нараства, честотата на продуктивната кашлица и на понижените белодробни функционални показатели изглежда се увеличава, обратно честотата на дисфония обаче намалява. Като цяло, честотата на нежеланите събития, свързани с изброените по-долу системо-органни класове (SOC) по MedDRA, намалява с увеличаване на експозицията на тобрамицин разтвор за небулизатор: респираторни, гръдни и медиастинални нарушения, стомашно-чревни нарушения и общи нарушения и ефекти на мястото на приложение.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Нежелани реакции, получени от спонтанни съобщения

Представените по-долу спонтанно съобщени нежелани лекарствени реакции са докладвани доброволно и не винаги е възможно надеждното установяване на честотата или причинно-следствената връзка с експозицията на лекарството.

Нарушения на ухото и лабиринта

Загуба на слуха

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Свръхчувствителност, пруритус, уртикария, обрив

Нарушения на нервната система

Афония, дисгеузия

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Бронхоспазъм, орофарингеална болка

В отворени проучвания и опита след пускането на пазара, някои пациенти с анамнеза за продължителна предходна или едновременна употреба на интравенозни аминогликозиди са преживели загуба на слуха (вж. точка 4.4). Лечението с парентерални аминогликозиди е свързано със свръхчувствителност, ототоксичност и нефротоксичност (вж. точки 4.3, 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев" № 8, 1303 София, тел.: +359 28903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Приложението по инхалаторен път води до ниска системна бионаличност на тобрамицин. Симптомите на предозиране на небулизирания разтвор могат да се проявяват като тежка пресипналост.

В случай на инцидентно поглъщане на Тобрамицин Виа фарма е малко вероятно да възникне токсичност, тъй като тобрамицин се резорбира слабо от интактния стомашно-чревния тракт.

В случай на непреднамерено приложение на Тобрамицин Виа фарма по интравенозен път, могат да се появят признаци и симптоми на парентерално предозиране на тобрамицин, които включват замаяност, тинитус, световъртеж, загуба на слухова острота, респираторен дистрес и/или невромускулен блок и бъбречно увреждане.

Острата токсичност трябва да се лекува с незабавно прекратяване приема на Тобрамицин Виа фарма и трябва да се направят изходни изследвания на бъбречната функция. Определянето на серумните концентрации на тобрамицин може да бъде от полза при мониториране на предозиране. В случай на предозиране трябва да се има предвид възможността за лекарствени взаимодействия с промени в елиминирането на Тобрамицин Виа фарма или на други лекарствени продукти.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системна употреба, Аминогликозид Антибактериални средства, АТС код: J01GB01.

Механизъм на действие
Тобрамицин е аминогликозиден антибиотик, продуциран от *Streptomyces tenebrarius*. Той действа основно чрез нарушаване синтеза на протеини, което води до промени в пропускливостта на клетъчната мембрана, прогресивно разрушаване на клетъчната обвивка и евентуална смърт на клетките. Неговото бактерицидно действие се проявява в концентрации, равни на или малко по-големи от инхибиторните концентрации.

Гранични стойности

Установените гранични стойности за чувствителност при парентерално приложение на тобрамицин са неподходящи при аерозолното приложение на лекарствения продукт.

В храчката при кистозна фиброза (КФ) се наблюдава инхибиране на локалната биологична активност на небулизираните аминогликозиди. Това налага концентрациите на аерозолния тобрамицин в храчката след инхалация да бъде около десет- и двадесет и пет пъти над минималната инхибираща концентрация (MIC), съответно за потискане растежа на *P. aeruginosa* и за бактерицидно действие. В контролирани клинични изпитвания, 97% от пациентите, които са приемали тобрамицин, са постигнали концентрации в храчките 10 пъти по-високи от най-високата MIC за *P. aeruginosa*, изолирани от пациента, а 95% от пациентите, които са приемали тобрамицин разтвор за небулизатор, са постигнали и 25 пъти по-висока от най-високата MIC. Все още при болшинството от пациентите, при които са изолирани щамове със стойности на MIC по-високи от тези при парентерално приложение, се постига клинична полза.

Чувствителност

При липсата на общоприети гранични стойности за чувствителност за начина на приложение чрез небулизатор, при определяне на организмите като чувствителни или нечувствителни към небулизиран тобрамицин се изисква повишено внимание. Клиничните проучвания за тобрамицин разтвор за небулизатор обаче показват, че наличието на микробиологичен доклад, показващ *in vitro* лекарствена резистентност, не изключва непременно клинична полза за пациента.

Повечето пациенти с изолати на *P. aeruginosa* с MIC за тобрамицин < 128 µg/ml в началото на проучването показват подобрена функция на белите дробове след лечение с тобрамицин разтвор за небулизатор. За пациенти с изолати на *P. aeruginosa* с MIC ≥ 128 µg/ml на изходно ниво демонстрирането на клиничен отговор е по-малко вероятно. Въпреки това, при седем от 13 пациенти (54%) в плацебо-контролираните изпитвания, които са имали изолати със стойности на MIC ≥ 128 µg/ml, докато са прилагали тобрамицин разтвор за небулизатор, е наблюдавано подобрение на белодробната функция.

През целия период от 96 седмици на разширените проучвания, MIC50 на тобрамицин за *P. aeruginosa* е нараснала от 1 на 2 µg/ml, а MIC90 от 8 на 32 µg/ml.

Въз основа на *in vitro* данните и/или опита от клиничните изпитвания, може да се очаква микроорганизмите, свързани с белодробни инфекции при КФ, да се повлияят от [illegible] тобрамицин разтвор за небулизатор, както следва:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Чувствителни	***Pseudomonas aeruginosa*** ***Haemophilus influenzae*** ***Staphylococcus aureus***
Нечувствителни	***Burkholderia cepacia*** ***Stenotrophomonas maltophilia*** ***Alcaligenes xylosoxidans***

Лечението по схемата на прилагане на тобрамицин разтвор за небулизатор в клиничните проучвания показва малко, но ясно повишение на MIC стойностите при тобрамицин, амикацин и гентамицин за тестваните изолати на *P. aeruginosa*. Всеки допълнителен 6-месечен период на лечение води до стъпаловидни увеличения, подобни по големина на наблюдаваните през 6-те месеца на контролираните проучвания. Преобладаващият механизъм на резистентност към аминогликозидите, наблюдаван при *P. aeruginosa*, изолирани от пациенти с КФ с хронична инфекция, е липса на пропускливост, дефинирана с обща липса на чувствителност към всички аминогликозиди. Доказано е, че изолатите на *P. aeruginosa* от пациенти с КФ проявяват и адаптивна резистентност към аминогликозиди, която се характеризира с обратимост по отношение на чувствителността, когато антибиотикът се прекрати.

Друга информация

Няма данни, че при пациенти, лекувани с тобрамицин разтвор за небулизатор за период до 18 месеца, има по-голям риск от развитие на *B. cepacia*, *S. maltophilia* или *A. xylosoxidans*, отколкото би се очаквало при нелекувани пациенти. От храчките на лекувани с тобрамицин разтвор за небулизатор пациенти по-често се изолират видове на *Aspergillus*; въпреки това, клинични последствия, като алергична бронхопулмонална аспергилоза (АВРА), са съобщавани рядко и с честота, подобна на контролната група.

Няма достатъчно клинични данни за безопасността и ефикасността при деца на възраст < 6-годишна възраст.

В отворено неконтролирано проучване, 88 пациенти с КФ (37 пациенти на възраст между 6 месеца и 6 години, 41 пациенти на възраст между 6 и 18 години и 10 пациенти над 18-годишна възраст) с ранна (нехронична) инфекция, причинена от *P. aeruginosa,* са лекувани в продължение на 28 дни с тобрамицин разтвор за небулизатор. След 28 дни, пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 или да прекратят лечението (n = 45) или да получат допълнително 28-дневно лечение (n = 43).

Основният резултат е медианното време до поява на рецидив на *P. aeruginosa* (всеки щам), което е 26,1 и 25,8 месеца съответно за 28-дневните и 56-дневните групи. Установено е, че 93% и 92% от пациентите не са развили инфекция, причинена от *P. aeruginosa* 1 месец след края на лечението съответно в 28-дневните и 56-дневните групи. Употребата на тобрамицин разтвор за небулизатор, с режим на дозиране по-дълъг от 28 дни непрекъснато лечение, не е одобрена.

Клинична ефикасност

Две идентични по дизайн, двойно-слепи, рандомизирани, плацебо-контролирани, с паралелни групи, 24-седмични клинични проучвания (проучване 1 и проучване 2) са проведени при пациенти с КФ с *P. aeruginosa,* за да подкрепят първоначалната регистрация, извършена през 1999 г. В тези проучвания са включени 520 пациенти, които на изходно ниво са имали FEV1 между 25% и 75% от тяхната прогнозирана нормална стойност. Пациентите, на възраст под шест години или които на изходно ниво са имали стойности на креатинин > 2 mg/dL или от

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

храчката на които е изолирана *Burkholderia cepacia*, са изключени. В тези клинични проучвания, 258 пациенти са получили лечение с тобрамицин разтвор за небулизатор на амбулаторна основа с помощта на ръчен небулизатор PARI LC PLUS™ за многократна употреба с DeVilbiss® Pulmo-Aide® компресор.

Във всяко проучване, лекуваните с тобрамицин разтвор за небулизатор пациенти са получили значително подобрение на белодробната функция и съществено намаление на броя на колония образуващите единици (КОЕ) на *P. aeruginosa* в храчка през периодите на лечение. Средният $ФЕО_1$ остава над изходното ниво през 28-дневните периоди без лечение, въпреки че в повечето случаи в някаква степен е обратим. По време на периодите без лечение плътността на бактериите в храчката се връща до тази на изходното ниво. При всеки следващ цикъл намаленията на бактериалната плътност в храчките е била по-малка.

Пациентите, лекувани с тобрамицин разтвор за небулизатор, средно са хоспитализирани по-малко дни и се нуждаят от по-малко дни на парентерални антипсевдомонасни антибиотици в сравнение с пациентите на плацебо.

В отворените разширения на проучванията 1 и 2 са участвали 396 пациенти от 464, които са завършили една от двете 24 седмици двойно-слепи проучвания. Като цяло, 313, 264 и 120 пациенти са завършили лечението с тобрамицин разтвор за небулизатор съответно за 48, 72 и 96 седмици. Скоростта на спад в белодробната функция е значително по-ниска след започване на терапия с тобрамицин разтвор за небулизатор от тази, наблюдавана при пациентите, приемащи плацебо по време на двойно-слепия рандомизиран период на лечение. Очакваният наклон в регресионния модел на спад на белодробната функция е -6,52% по време на заслепеното лечение с плацебо и -2,53% по време на лечението с тобрамицин разтвор за небулизатор ($p = 0,0001$).

Контролираните клинични проучвания, проведени за период от 6 месеца, използвайки дозовия режим с тобрамицин, описан по-долу, са показали, че по време на 28-дневния период без лечение подобрението на белодробната функция се поддържа над изходното ниво.

Схеми на дозиране на тобрамицин в контролираните клинични проучвания

Цикъл 1		**Цикъл 2**		**Цикъл 3**	
28 дни	**28 дни**	**28 дни**	**28 дни**	**28 дни**	**28 дни**
Тобрамицин 300 mg два пъти дневно, заедно с ежедневните грижи	Ежедневни грижи	Тобрамицин 300 mg два пъти дневно, заедно с ежедневните грижи	Ежедневни грижи	Тобрамицин 300 mg два пъти дневно, заедно с ежедневните грижи	Ежедневни грижи

Безопасността и ефикасността са оценени в контролирани и отворени проучвания с продължителност до 96 седмици (12 цикъла), но не са били проучени при пациенти под 6-годишна възраст, пациенти с прогнозиран форсиран експираторен обем за 1 секунда ($ФЕО_1$) < 25% или > 75%, или при пациенти, колонизирани с *Burkholderia cepacia*.

Клиничните проучвания показват, че микробиологичен доклад, показващ ин витро резистентност към лекарства, не изключва непременно клиничната полза за пациента.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Тобрамицин е катионна полярна молекула, която не преминава лесно епителиалните мембрани. Очаква се системната експозиция на тобрамицин след инхалация на тобрамицин разтвор за небулизатор да се дължи на белодробна абсорбция на дозовата фракция, доставена на белите

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

дробове, тъй като абсорбцията на тобрамицин при перорално приложение е незначителна. Бионаличността на тобрамицин разтвор за небулизатор може да варира поради индивидуалните различия в изпълнението на небулизатора и патологията на дихателните пътища.

Концентрации в храчката
Десет минути след инхалиране на първата доза от 300 mg тобрамицин разтвор за небулизатор, средната концентрация на тобрамицин в храчките е 1 237 µg/g (диапазон: 35 до 7 414 µg/g). Тобрамицин не се натрупва в храчките; след 20-седмично лечение по схемата на прилагане на тобрамицин разтвор за небулизатор, средната концентрация на тобрамицин в храчки, 10 минути след инхалация, е 1 154 µg/g (диапазон: 39 до 8 085 µg/g). Наблюдава се висока вариабилност на концентрациите на тобрамицин в храчки. Два часа след инхалация, концентрациите на тобрамицин в храчките спадат до приблизително 14% от нивата на тобрамицин, измерени 10 минути след инхалация.

Серумни концентрации
Средната серумна концентрация на тобрамицин 1 час след инхалация на еднократна доза от 300 mg тобрамицин разтвор за небулизатор от пациентите с КФ е била 0,95 µg/ml (диапазон: под границата на количествено определяне [BLQ] - 3,62 µg/ml). След 20 седмици на лечение по схемата на прилагане на тобрамицин разтвор за небулизатор, средната серумна концентрация на тобрамицин 1 час след приема е била 1,05 µg/ml (диапазон: BLQ- 3,41 µg/ml) .За сравнение, пиковите концентрации след интравенозно или интрамускулно приложение на еднократна доза тобрамицин от 1,5 до 2 mg/kg обикновено варира от 4 до 12 µg/ml.

Разпределение
След прилагане на тобрамицин разтвор за небулизатор, тобрамицин остава концентриран основно в дихателните пътища. По-малко от 10% от тобрамицин се свързва с плазмените протеини.

Биотрансформация
Тобрамицин не се метаболизира и се екскретира основно непроменен в урината.

Елиминиране
Елиминирането на тобрамицин, приложен чрез инхалация, не е проучвано.

След интравенозно приложение, тобрамицин се елиминира предимно чрез гломерулна филтрация на непроменението съединение. При пациенти с кистозна фиброза привидният терминален полуживот на тобрамицин в серума след инхалация на 300 mg еднократна доза тобрамицин разтвор за небулизатор е бил 3 часа.

Бъбречната функция се очаква да се отрази на експозицията на тобрамицин, данните обаче не са налични, тъй като пациенти със стойности на серумния креатинин 2 mg/dl (176,8 µmol/l) или повече, или на кръвната урея (BUN) 40 mg/dL или повече не са били включени в клинични проучвания.

Неабсорбираният тобрамицин, след приложение на тобрамицин разтвор за небулизатор, вероятно се елиминира основно с отделените храчки.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни показват, че основният риск за хората, на базата на фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност или репродуктивна токсичност, се състои в бъбречна токсичност и ототоксичност. При проучвания за токсичност при многократно прилагане е доказано, че прицелните органи за токсичността са бъбреците и вестибуларните/кохлеарните функции. Като цяло, токсичност се наблюдава при по-високи системни нива на тобрамицин от достигнатите при инхалиране на препоръчваната клинична доза.

Проучванията за канцерогенност с инхалаторен тобрамицин не показват повишаване на честотата на определен вид тумор. Тобрамицин не показва генотоксичен потенциал при множество тестове за генотоксичност.

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност с инхалаторно прилаган тобрамицин, но подкожното приложение на дози от 100 mg/kg/ден при плъхове и максималната поносима доза от 20 mg/kg/ден при зайци по време на органогенезата не е било тератогенно. Тератогенността не би могла да бъде оценена при по-високи парентерални дози (по-големи от или равни на 40 mg/kg/ден) при зайци, тъй като те са индуцирали токсичност за майката и аборт. Ототоксичността не е оценена в поколението по време на неклинични проучвания за репродуктивна токсичност с тобрамицин. Въз основа на наличните данни от животни не може да се изключи риск от токсичност (напр. ототоксичност) при пренаталните нива на експозиция.

Тобрамицин не повлиява поведението на чифтосване или не нарушава фертилитета при мъжки и женски плъхове при подкожно приложение на дози до 100 mg/kg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Вода за инжекции
Сярна киселина и натриев хидроксид (за коригиране на pH)

6.2 Несъвместимости

При липсата на проучвания за съвместимост, Тобрамицин Виа фарма не трябва да се разрежда или смесва с никакъв друг лекарствен продукт в небулизатора.

6.3 Срок на годност

3 години.

За еднократна употреба. Съдържанието на единичната доза ампула трябва да се използва веднага след нейното отваряне (вж. точка 6.6). Изхвърлете неизползваното количество.

След изваждане от хладилника, или ако такъв не е на разположение, пликчетата Тобрамицин Виа фарма (неотворени или отворени) може да се съхраняват при температура до 25°C в продължение на 28 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

За условията на съхранение след първото отваряне на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Тобрамицин Виа фарма се предлага в ампули за еднократна употреба от 5 ml от полиетилен с ниска плътност. Една външна картонена опаковка съдържа общо 56 ампули, опаковани в 8 запечатани фолиеви пликчета. Всяко фолиево пликче съдържа 7 ампули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Тобрамицин Виа фарма е стерилен, апирогенен, воден препарат за еднократна употреба, тъй като разтворът не съдържа консерванти, съдържанието на цялата ампулата трябва

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

използва веднага след отваряне, а неизползваният разтвор да се изхвърли. Отворените ампули никога не трябва да се съхраняват за повторна употреба.

Разтворът Тобрамицин Виа фарма обикновено е бледожълт, но могат да се наблюдават някои различия в цвета, което не показва загуба на активност, ако продуктът е съхраняван според препоръките.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UAB Via pharma
J. Galvydžio str. 5
LT-08236 Vilnius
Литва

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20160288

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15.09.2016
Дата на подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12.12.2025 г.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •