**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

TOBI

300 mg/ 5 ml διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Μία φύσιγγα των 5ml περιέχει 300 mg τομπραμυκίνης σαν μία δόση.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή.

Διάφανο, ελαφρώς κίτρινου χρώματος διάλυμα.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Μακροχρόνια αντιμετώπιση της χρόνιας πνευμονικής λοίμωξης με *Pseudomonas aeruginosa* ασθενών με κυστική ίνωση ηλικίας 6 χρόνων και άνω.

Η επίσημη οδηγία για την ορθή χρήση των αντιμικροβιακών παραγόντων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Το TOBI παρέχεται για χρήση μέσω εισπνοών και όχι για παρεντερική χρήση.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες και παιδιά είναι μία φύσιγγα δύο φορές την ημέρα για 28 ημέρες. Τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων πρέπει να πλησιάζουν όσο το δυνατόν τις 12 ώρες και να μην είναι μικρότερα από 6 ώρες. Μετά από 28 ημέρες θεραπείας οι ασθενείς πρέπει να διακόπτουν τη θεραπεία με το TOBI για τις επόμενες 28 ημέρες. Πρέπει να τηρείται ένας κύκλος 28 ημερών ενεργούς θεραπείας και 28 ημερών παύσης της θεραπείας.

Η δοσολογία δεν είναι ρυθμισμένη σύμφωνα με το σωματικό βάρος. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν 1 φύσιγγα TOBI (300 mg τομπραμυκίνης) δύο φορές την ημέρα.

Ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, που πραγματοποιήθηκαν για μια περίοδο 6 μηνών χρησιμοποιώντας το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα με TOBI, έχουν δείξει ότι η βελτίωση στη λειτουργία των πνευμόνων διατηρήθηκε πάνω από τις αρχικές τιμές κατά τη διάρκεια των 28 ημερών ανάπαυσης.

Δοσολογικό σχήμα TOBI σε Ελεγχόμενες Κλινικές Μελέτες

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Κύκλος 1** | | **Κύκλος 2** | | **Κύκλος 3** | |
| 28 Ημέρες | 28 Ημέρες | 28 Ημέρες | 28 Ημέρες | 28 Ημέρες | 28 Ημέρες |
| TOBI 300mg  δύο φορές  ημερησίως  συν την  καθιερωμένη  φροντίδα | Καθιερωμένη  Φροντίδα | TOBI 300mg  δύο φορές  ημερησίως  συν την  καθιερωμένη  φροντίδα | Καθιερωμένη  φροντίδα | TOBI 300mg  δύο φορές  ημερησίως  συν την  καθιερωμένη  φροντίδα | Καθιερωμένη  φροντίδα |

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα έχουν αξιολογηθεί σε ελεγχόμενες και ανοικτές μελέτες για μέχρι 96 εβδομάδες (12 κύκλοι), δεν έχουν όμως μελετηθεί σε ασθενείς κάτω από την ηλικία των 6 ετών, σε ασθενείς με ταχέως εκπνεόμενο όγκο σε 1 δευτερόλεπτο (FEV1) < 25% ή >75% του προβλεπόμενου ή σε ασθενείς που έχουν αποικηθεί από Burkholderia cepacia.

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει από γιατρό που να έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της κυστικής ίνωσης. Η θεραπεία με το ΤΟΒΙ θα πρέπει να συνεχιστεί σε κυκλική βάση για όσο διάστημα ο γιατρός θεωρεί ότι ο ασθενής αποκομίζει κλινικό όφελος από την ένταξη του ΤΟΒΙ στο θεραπευτικό του σχήμα. Αν εμφανιστεί κλινική επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο συμπληρωματικής αντι-ψευδομοναδικής θεραπείας. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι μικροβιολογική έκθεση που υποδεικνύει in vitro αντοχή στο φάρμακο δεν αποκλείει απαραίτητα κάποιο κλινικό όφελος για τον ασθενή.

**Ειδικοί πληθυσμοί**

*Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών)*

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από αυτόν τον πληθυσμό που να υποστηρίζουν την σύσταση για αναπροσαρμογή της δόσης.

*Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν υπάρχουν δεδομένα από αυτόν τον πληθυσμό που να υποστηρίζουν τη σύσταση για αναπροσαρμογή ή όχι της δόσης του TOBI. Ανατρέξτε επίσης στις πληροφορίες νεφροτοξικότητας στην παράγραφο 4.4 και στις πληροφορίες απέκκρισης στην παράγραφο 5.2.

*Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Δεδομένου ότι η τομπραμυκίνη δεν μεταβολίζεται, δεν αναμένεται κάποια επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στην έκθεση στην τομπραμυκίνη.

*Ασθενείς μετά από μεταμόσχευση οργάνων*

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση του TOBI σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση οργάνων.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TOBI σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί. Τα δεδομένα που είναι διαθέσιμα σήμερα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1, ωστόσο δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το περιεχόμενο μίας φύσιγγας πρέπει να αδειάζεται μέσα στον εκνεφωτή και να χορηγείται με εισπνοές διάρκειας περίπου 15 λεπτών χρησιμοποιώντας τον εκνεφωτή χειρός πολλαπλών χρήσεων PARI LC PLUS με έναν κατάλληλο συμπιεστή. Κατάλληλοι συμπιεστές είναι όσοι συνδεόμενοι με έναν εκνεφωτή PARI LC PLUS παρέχουν ταχύτητα ροής 4-6 L/min και / ή πίεση υποστήριξης των 110-217 kPa. Πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες του κατασκευαστή για τη φροντίδα και τη χρήση του εκνεφωτή και του συμπιεστή.

Το TOBI εισπνέεται ενώ ο ασθενής κάθεται ή στέκεται όρθιος και αναπνέει κανονικά μέσα από το επιστόμιο του εκνεφωτή. Οι λαβίδες για την μύτη μπορεί να βοηθήσουν τον ασθενή να αναπνέει από το στόμα. Οι ασθενείς πρέπει να συνεχίζουν την καθιερωμένη αγωγή φυσιοθεραπείας στο θώρακα. Η χρήση κατάλληλων βρογχοδιασταλτικών πρέπει να συνεχίζεται όπως κρίνεται κλινικά απαραίτητο. Όταν οι ασθενείς λαμβάνουν διαφορετικές θεραπείες του αναπνευστικού συνιστάται να δίνονται με την ακόλουθη σειρά: βρογχοδιασταλτικό, φυσιοθεραπεία στο θώρακα, άλλα εισπνεόμενα φαρμακευτικά προϊόντα, και στο τέλος το TOBI.

Μέγιστη ανεκτή ημερήσια δόση

Η μέγιστη ανεκτή ημερήσια δόση του TOBI δεν έχει καθορισθεί.

**4.3 Αντενδείξεις**

Η χορήγηση του TOBI αντενδείκνυται σε κάθε ασθενή με γνωστή υπερευαισθησία σε οποιαδήποτε αμινογλυκοσίδη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### Γενικές προειδοποιήσεις

Για πληροφορίες σχετικά με την κύηση και τη γαλουχία βλ. παράγραφο 4.6.

Το TOBI πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή ή υποψία νεφρικής, ακουστικής, αιθουσαίας ή νευρομυϊκής δυσλειτουργίας ή με βαριάς μορφής, ενεργό αιμόπτυση.

**Παρακολούθηση των συγκεντρώσεων τομπραμυκίνης στον ορό**

Οι συγκεντρώσεις τομπραμικύνης στον ορό πρέπει να παρακολουθούνται σε ασθενείς με γνωστή ή πιθανή ακουστική ή νεφρική δυσλειτουργία. Σε περίπτωση ωτο- ή νεφροτοξικότητας σε ασθενή που λαμβάνει ΤΟΒΙ, η θεραπεία με τομπραμυκίνη πρέπει να διακόπτεται έως ότου η συγκέντρωση ορού να μειωθεί κάτω από 2 μg/mL.

Οι συγκεντρώσεις τομπραμυκίνης στον ορό πρέπει να παρακολουθούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα παρεντερική θεραπεία με αμινογλυκοσίδες (ή άλλη φαρμακευτική αγωγή που μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική απέκκριση). Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά με τον κατάλληλο τρόπο.

Η συγκέντρωση της τομπραμυκίνης στον ορό πρέπει να παρακολουθείται μόνο με φλεβοπαρακέντηση και όχι με λήψη αίματος με τρύπημα του δακτύλου. Η επιμόλυνση του δέρματος των δακτύλων με τομπραμυκίνη μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς αυξημένες μετρήσεις των επιπέδων του φαρμάκου στον ορό. Η επιμόλυνση αυτή δεν μπορεί να αποφευχθεί εντελώς με το πλύσιμο των χεριών πριν από την εξέταση.

### Βρογχόσπασμος

Βρογχόσπασμος μπορεί να εμφανιστεί κατά την εισπνοή φαρμακευτικών προϊόντων κι έχει αναφερθεί και με την εισπνεόμενη μέσω εκνεφωτή τομπραμυκίνη. Η πρώτη δόση του TOBI πρέπει να δίνεται υπό παρακολούθηση, χρησιμοποιώντας ένα βρογχοδιασταλτικό πριν από την εκνέφωση, αν αυτό είναι μέρος της τρέχουσας αγωγής του ασθενή. Η FEV1 πρέπει να μετράται πριν και μετά την εισπνοή της εκνέφωσης. Αν υπάρχουν ενδείξεις βρογχόσπασμου προκαλούμενου από τη θεραπεία σε έναν ασθενή που δε λαμβάνει βρογχοδιασταλτικό, η δοκιμασία πρέπει να επαναληφθεί, σε μια άλλη περίσταση, χρησιμοποιώντας ένα βρογχοδιασταλτικό. Ενδείξεις βρογχόσπασμου παρά την βρογχοδιασταλτική θεραπεία μπορεί να υποδεικνύουν αλλεργική αντίδραση. Εάν υπάρχει υποψία αλλεργικής αντιδράσεως το TOBI πρέπει να διακοπεί. Ο βρογχόσπασμος πρέπει να θεραπεύεται κατάλληλα ιατρικά.

## Νευρομυϊκές διαταραχές

Το TOBI πρέπει να χρησιμοποιείται με μεγάλη προσοχή σε ασθενείς με γνωστές ή πιθανές νευρομυϊκές παθήσεις όπως ο παρκινσονισμός ή άλλες καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από μυασθένεια, συμπεριλαμβανομένης της μυασθένειας gravis, καθώς οι αμινογλυκοσίδες μπορούν να επιδεινώσουν τη μυϊκή αδυναμία λόγω της δυνητικής, παρόμοιας με το κουράριο δράσης τους στη νευρομυϊκή λειτουργία.

## Νεφροτοξικότητα

Παρόλο που η νεφροτοξικότητα έχει σχετισθεί με την παρεντερική θεραπεία με αμινογλυκοσίδες, δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις νεφροτοξικότητας κατά τις κλινικές μελέτες με το TOBI.

Το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή ή με υποψία νεφρικής δυσλειτουργίας και οι συγκεντρώσεις τομπραμυκίνης στον ορό του αίματος πρέπει να παρακολουθούνται. Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, π.χ. κρεατινίνη στον ορό του αίματος > 2mg/dL ( 176.8 μmol/L ), δεν συμπεριελήφθησαν στις κλινικές μελέτες.

Η ισχύουσα κλινική πρακτική προτείνει την αξιολόγηση της βασικής νεφρικής λειτουργίας. Τα επίπεδα ουρίας και κρεατινίνης πρέπει να επαναξιολογούνται μετά από κάθε 6 πλήρεις κύκλους θεραπείας με το TOBI (180 ημέρες θεραπείας με αμινογλυκοσίδες μέσω εκνέφωσης).

Βλ. επίσης παραπάνω «Παρακολούθηση των συγκεντρώσεων τομπραμυκίνης στον ορό».

## Ωτοτοξικότητα

Ωτοτοξικότητα, εκδηλούμενη τόσο ως ακουστική όσο και ως αιθουσαία τοξικότητα έχει αναφερθεί με παρεντερική χορήγηση αμινογλυκοσίδων. Η αιθουσαία τοξικότητα μπορεί να εκδηλωθεί με ίλιγγο, αταξία ή ζάλη. Η ωτοτοξικότητα, μετρούμενη βάσει αναφορών για απώλεια της ακοής ή με ακοομετρικές εξετάσεις, δεν παρουσιάστηκε με τη θεραπεία με το TOBI κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών μελετών. Σε μελέτες ανοικτού σχεδιασμού και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, ορισμένοι ασθενείς με ιστορικό παρατεταμένης προηγούμενης ή ταυτόχρονης χρήσης ενδοφλέβιων αμινογλυκοσίδων είχαν την εμπειρία απώλειας της ακοής. Οι ασθενείς με απώλεια ακοής συχνά ανέφεραν εμβοές.

Οι γιατρoí πρέπει να λαμβάνoυν υπ’ όψιν τους τη δυνατότητα των αμινογλυκοσίδων για πρόκληση ακουστικής και αιθουσαίας τοξικότητας και να διενεργούν την κατάλληλη αξιολόγηση της ακουστικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της αγωγής με το TOBI. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο λόγω προηγούμενης, παρατεταμένης συστηματικής θεραπείας με αμινογλυκοσίδες μπορεί να καταστεί απαραίτητη η ακοολογική αξιολόγηση πριν την έναρξη της θεραπείας με το TOBI. Η έναρξη εμβοών απαιτεί προσοχή αφού είναι ένα πρόδρομο σύμπτωμα ωτοτοξικότητας.

Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του TOBI σε ασθενείς με γνωστή ή πιθανή ακουστική ή αιθουσαία δυσλειτουργία. Οι γιατροί πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο ακοολογικής εκτίμησης των ασθενών που εμφανίζουν οποιαδήποτε ένδειξη ακουστικής δυσλειτουργίας, ή που είναι υψηλού κινδύνου για ακουστική δυσλειτουργία. Αν ένας ασθενής αναφέρει εμβοές ή απώλεια ακοής κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμινογλυκοσίδες, ο γιατρός πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο παραπομπής του για ακοολογική εκτίμηση.

Βλ. επίσης παραπάνω «Παρακολούθηση των συγκεντρώσεων τομπραμυκίνης στον ορό».

## Αιμόπτυση

Η εισπνοή μέσω εκνεφωτή διαλυμάτων μπορεί να προκαλέσει αντανακλαστικό βήχα. Η χρήση του TOBI σε ασθενείς με ενεργό, σοβαρή αιμόπτυση πρέπει να επιχειρείται μόνο αν τα οφέλη της θεραπείας θεωρείται ότι υπερτερούν των κινδύνων πρόκλησης περαιτέρω αιμορραγίας.

**Μικροβιακή αντίσταση**

Σε κλινικές μελέτες ορισμένοι από τους ασθενείς υπό αγωγή με TOBI παρουσίασαν αύξηση στις Ελάχιστες Ανασταλτικές Συγκεντρώσεις των στελεχών *P. aeruginosa* που εξετάστηκαν. Υπάρχει ο θεωρητικός κίνδυνος ασθενείς με αγωγή αερολύματος τομπραμυκίνης να αναπτύξουν στελέχη *P. aeruginosa* ανθεκτικά σε ενδοφλέβια τομπραμυκίνη (βλέπε κεφάλαιο 5.1).

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με το TOBI.

Σε κλινικές μελέτες ασθενείς που έπαιρναν το TOBI ταυτόχρονα με *dornase alfa*, β-αγωνιστές, εισπνεόμενα γλυκοκορτικοειδή, και άλλα ανιτψευδομοναδικά αντιβιοτικά χορηγούμενα από το στόμα ή παρεντερικά, παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενεργειες παρόμοιες με εκείνες της ομάδας ελέγχου.

Ταυτόχρονη και/ ή διαδοχική χρήση του TOBI με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα δυνητικά νευροτοξικά, νεφροτοξικά ή ωτοτοξικά πρέπει να αποφεύγεται. Ορισμένα διουρητικά μπορούν να αυξήσουν την τοξικότητα των αμινογλυκοσίδων μεταβάλλοντας τις συγκεντρώσεις του αντιβιοτικού στον ορό και τους ιστούς. Το TOBI δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα μεαιθακρυνικό οξύ,φουροσεμίδη, ουρία ή μαννιτόλη.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που έχει αναφερθεί ότι αυξάνουν τη δυνητική τοξικότητα των παρεντερικά χορηγούμενων αμινογλυκοσίδων περιλαμβάνουν:

Αμφοτερικίνη B, κεφαλοτίνη, κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, πολυμιξίνες (κίνδυνος αυξημένης νεφροτοξικότητας),

Ενώσεις πλατίνης (κίνδυνος αυξημένης νεφροτοξικότητας και ωτοτοξικότητας),

Αντιχολινεστεράσες, αλλαντοτοξίνη (νευρομυϊκή επίδραση).

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Το TOBI δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση ή τη γαλουχία εκτός εάν το όφελος για τη μητέρα υπερτερεί των κινδύνων για το έμβρυο ή το βρέφος.

## Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της τομπραμυκίνης χορηγούμενης με εισπνοές σε εγκύους γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν τερατογόνο επίδραση της τομπραμυκίνης ( βλέπε 5.3 Προκλινικά στοιχεία ). Όμως, οι αμινογλυκοσίδες μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στο έμβρυο ( π.χ. συγγενή κώφωση ) όταν επιτυγχάνονται υψηλές συστηματικές συγκεντρώσεις σε μία έγκυο γυναίκα. Αν το TOBI χρησιμοποιείται κατά την κύηση ή αν η ασθενής μείνει έγκυος ενόσω χρησιμοποιεί το TOBI, θα πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο.

## Θηλασμός

Η συστηματικά χορηγούμενη τομπραμυκίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεν είναι γνωστό αν η χορήγηση του TOBI οδηγεί σε αρκετά υψηλές συγκεντρώσεις τομπραμυκίνης στον ορό του αίματος ώστε να μπορεί να ανιχνευτεί στο μητρικό γάλα. Εξαιτίας της δυνητικής ωτοτοξικότητας και νεφροτοξικότητας της τομπραμυκίνης σε βρέφη, πρέπει να ληφθεί η απόφαση αν θα διακοπή η γαλουχία ή η θεραπεία με το TOBI.

**Γονιμότητα**

Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στην ανδρική ή γυναικεία γονιμότητα σε μελέτες σε πειραματόζωα μετά από υποδόρια χορήγηση (βλ. παράγραφο 5.3).

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Με βάση τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, το TOBI θεωρείται απίθανο να επιδράσει στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Περίληψη του προφίλ ασφάλειας**

Διεξήχθησαν δύο παράλληλες, τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες διάρκειας 24 εβδομάδων με το TOBI σε 520 ασθενείς με κυστική ίνωση ηλικίας από 6 έως 63 ετών.

Οι πιο συχνά (≥10%) αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες του TOBI ήταν βήχας, φαρυγγίτιδα, παραγωγικός βήχας, εξασθένιση, ρινίτιδα, δύσπνοια, πυρεξία, διαταραχή των πνευμόνων, κεφαλαλγία, θωρακικό άλγος, δυσχρωματισμός των πτυέλων, αιμόπτυση, ανορεξία, μειωμένες τιμές στις δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας, άσθμα, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσφωνία, ναυτία και απώλεια βάρους.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν με παρόμοια ή υψηλότερη συχνότητα στους ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Η δυσφωνία και οι εμβοές ήταν οι μόνες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε σημαντικά περισσότερους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TOBI (12,8% στο TOBI έναντι 6,5% στο εικονικό φάρμακο) και (3,1% στο TOBI έναντι 0% στο εικονικό φάρμακο) αντίστοιχα. Αυτά τα επεισόδια εμβοών ήταν παροδικά και υποχώρησαν χωρίς την διακοπή της θεραπείας με το TOBI, και δεν συνδέονταν με μόνιμη απώλεια της ακοής στον έλεγχο με ακοόγραμμα. Ο κίνδυνος εμβοών δεν αυξήθηκε με τους επαναλαμβανόμενους κύκλους έκθεσης στο TOBI (βλ. παράγραφο 4.4 Ωτοτοξικότητα).

**Πίνακας περίληψης των ανεπιθύμητων ενεργειών**

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, διάρκειας 24 μηνών, και στις ανοικτές επεκτάσεις τους με δραστικό φάρμακο, συνολικά 313, 264 και 120 ασθενείς ολοκλήρωσαν τη θεραπεία με TOBI επί 48, 72 και 96 εβδομάδες αντίστοιχα.

Στον πίνακα 1 παρουσιάζεται η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίσθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, σύμφωνα με τα ακόλουθα κριτήρια: αναφερθείσες σε ποσοστό ≥2% των ασθενών που ελάμβαναν ΤΟΒΙ, παρατηρούμενες με μεγαλύτερη συχνότητα στο σκέλος του ΤΟΒΙ και αξιολογούμενες ως σχετιζόμενες με το φάρμακο, εμφανιζόμενες σε ≥1% των ασθενών.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου από τις κλινικές μελέτες παρατίθενται σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA. Σε κάθε κατηγορία οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα, με πρώτες τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Επιπροσθέτως, για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια παρέχεται η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας με χρήση της παρακάτω σύμβασης (CIOMS III): πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), συμπεριλαμβανομένων και μεμονωμένων αναφορών.

**Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες**

|  |  |
| --- | --- |
| **Ανεπιθύμητες ενέργειες** | **Κατηγορία συχνότητας** |
| **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου** | |
| Διαταραχή πνευμόνων | Πολύ συχνές |
| Ρινίτιδα | Πολύ συχνές |
| Δυσφωνία | Πολύ συχνές |
| Δυσχρωματισμός των πτυέλων | Πολύ συχνές |
| **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** | |
| Αίσθημα κακουχίας | Συχνές |
| **Παρακλινικές εξετάσεις** | |
| Μειωμένες τιμές στις δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας | Πολύ συχνές |
| **Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου** | |
| Εμβοές | Συχνές |
| **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** | |
| Μυαλγία | Συχνές |
| **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις** | |
| Λαρυγγίτιδα | Συχνές |

Καθώς ο χρόνος της έκθεσης στο ΤΟΒΙ αυξανόταν, στη διάρκεια των δύο ανοικτών μελετών επέκτασης, η επίπτωση του παραγωγικού βήχα και των μειωμένων τιμών των δοκιμασιών πνευμονικής λειτουργίας αυξανόταν. Ωστόσο, η επίπτωση της δυσφωνίας μειωνόταν. Συνολικά, η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που αφορούσαν τις ακόλουθες κατηγορίες οργανικού συστήματος κατά MedDRA, μειώθηκε με την αύξηση της έκθεσης στο ΤΟΒΙ: Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου, Γαστρεντερικές διαταραχές και Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης.

**Ανεπιθύμητες ενέργειες προερχόμενες από αυθόρμητες αναφορές**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από αυθόρμητες αναφορές, που παρουσιάζονται παρακάτω, προκύπτουν από εθελοντική καταγραφή και δεν είναι πάντοτε εφικτός ο αξιόπιστος υπολογισμός της συχνότητας ή της αιτιολογικής συσχέτισής τους με την έκθεση στο φάρμακο.

**Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου**

Απώλεια ακοής

**Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού**

Υπερευαισθησία, κνησμός, κνίδωση, εξάνθημα

**Διαταραχές του νευρικού συστήματος**

Αφωνία, δυσγευσία

**Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου**

Βρογχόσπασμος, στοματοφαρυγγικό άλγος

Σε ανοικτές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, μερικοί ασθενείς με ιστορικό παρατεταμένης προηγούμενης ή ταυτόχρονης ενδοφλέβιας χορήγησης αμινογλυκοσιδών παρουσίασαν απώλεια ακοής (βλέπε 4.4). Οι παρεντερικές αμινογλυκοσίδες έχουν συσχετιστεί με αντιδράσεις υπερευαισθησίας, ωτοτοξικότητα και νεφροτοξικότητα (βλέπε 4.3, 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

**4.9 Υπερδοσολογία**

Η χορήγηση με εισπνοές οδηγεί σε χαμηλή συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της τομπραμυκίνης. Συμπτώματα υπερδοσολογίας του αερολύματος μπορούν να περιλαμβάνουν έντονο βράγχος φωνής.

Σε περίπτωση ακούσιας πρόσληψης του TOBI από το στόμα είναι απίθανη οποιαδήποτε τοξικότητα, καθώς η τομπραμυκίνη απορροφάται ελάχιστα από τον άθικτο γαστρεντερικό σωλήνα.

Σε περίπτωση ακούσιας ενδοφλέβιας χορήγησης του TOBI μπορεί να παρουσιαστούν σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας της παρεντερικής τομπραμυκίνης τα οποία περιλαμβάνουν ζάλη, εμβοές, ίλιγγο, απώλεια της ακουστικής οξύτητας, αναπνευστική δυσχέρεια και / ή νευρομυϊκό αποκλεισμό και νεφρική δυσλειτουργία.

Η οξεία τοξικότητα πρέπει να αντιμετωπιστεί με άμεση διακοπή του TOBI και πρέπει να διεξαχθούν έλεγχοι της βασικής νεφρικής λειτουργίας. Οι συγκεντρώσεις της τομπραμυκίνης στον ορό του αίματος μπορεί να βοηθήσουν στην παρακολούθηση της υπερδοσολογίας. Σε περίπτωση οποιασδήποτε υπερδοσολογίας πρέπει να ληφθεί υπόψιν η πιθανότητα αλληλεπιδράσεως των φαρμάκων με αλλαγές στην αποβολή του TOBI ή άλλων θεραπευτικών προϊόντων.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμικροβιακά Αμινογλυκοσίδες, κωδικός ATC:J01GB01

Μηχανισμός δράσης

Η τομπραμυκίνη είναι ένα αντιβιοτικό της τάξης των αμινογλυκοσίδων παραγόμενο από το *Streptomyces tenebrarious*. Δρα πρώτιστα διακόπτοντας την πρωτεϊνική σύνθεση οδηγώντας έτσι σε αλλοιωμένη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης, προοδευτική διάσπαση του κυτταρικού περιβλήματος και τελικά στο θάνατο του κυττάρου. Είναι βακτηριοκτόνος σε συγκεντρώσεις ίσες ή ελαφρώς μεγαλύτερες των συγκεντρώσεων αναστολής.

# Όρια

Τα καθιερωμένα όρια ευαισθησίας για την παρεντερική χορήγηση της τομπραμυκίνης είναι ακατάλληλα για τη χορήγηση του θεραπευτικού προϊόντος με εκνέφωση. Τα πτύελα στην κυστική ίνωση παρουσιάζουν μία ανασταλτική δράση έναντι της τοπικής βιολογικής δράσης των εκνεφωμένων αμινογλυκοσίδων. Αυτό απαιτεί οι συγκεντρώσεις της εκνεφωμένης τομπραμυκίνης στα πτύελα να είναι γύρω στις 10 με 25 φορές πάνω από την Ελάχιστη Συγκέντρωση Αναστολής ( MIC ) για, αντίστοιχα, την καταστολή της αύξησης της *Pseudomonas αeruginosa* και τη βακτηριοκτόνο δράση εναντίον της. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες το 97% των ασθενών που έλαβαν το TOBI πέτυχαν συγκεντρώσεις στα πτύελα 10 φορές μεγαλύτερες από την υψηλότερη *Pseudomonas αeruginosa* MIC που καλλιεργήθηκε από ασθενή, και το 95% των ασθενών που έλαβαν το TOBI πέτυχαν 25 φορές την υψηλότερη MIC. Κλινικό όφελος επιτυγχάνεται παρά ταύτα στην πλειοψηφία των ασθενών που καλλιεργούν στελέχη με τιμές MIC υψηλότερες των παρεντερικών ορίων.

# Ευαισθησία

Απουσία συμβατικών ορίων ευαισθησίας για τη μέθοδο χορήγησης με εκνέφωση, απαιτείται προσοχή κατά τον ορισμό οργανισμών ως ευαίσθητων ή ανθεκτικών στην εκνεφωμένη τομπραμυκίνη. Ωστόσο, οι κλινικές μελέτες του TOBI έδειξαν ότι η μικροβιολογική αναφορά φαρμακευτικής ανθεκτικότητας *in vitro* δεν απέκλειε απαραίτητα το κλινικό όφελος για τον ασθενή.

Οι περισσότεροι ασθενείς με στελέχη *P. aeruginosa* με Ελάχιστες Συγκεντρώσεις Αναστολής (MIC) για την τομπραμυκίνη < 128 μg/ml κατά την αρχική αξιολόγηση παρουσίασαν βελτιωμένη πνευμονική λειτουργία μετά τη θεραπεία με το TOBI. Ασθενείς με στελέχη *P. aeruginosa* με MIC ≥ 128 μg/ml κατά την αρχική αξιολόγηση είναι λιγότερο πιθανό να παρουσιάσουν κλινική ανταπόκριση. Παρόλα αυτά, επτά από τους 13 ασθενείς (54%) στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες οι οποίοι απέκτησαν στελέχη με MIC ≥ 128 μg/ml ενόσω χρησιμοποιούσαν το TOBI, είχαν βελτίωση στην πνευμονική λειτουργία.

Καθ’ όλη τη διάρκεια των 96 εβδομάδων των μελετών επέκτασης, η MIC50 της τομπραμυκίνης για την *P. Aeruginosa* αυξήθηκε από 1 σε 2μg/mL και η MIC90 αυξήθηκε από 8 σε 32μg/mL.

Με βάση τα *in vitro* δεδομένα και/ή την εμπειρία από κλινικές μελέτες, οι οργανισμοί που σχετίζονται με πνευμονικές λοιμώξεις στην κυστική ίνωση αναμένεται ότι θα ανταποκριθούν στη θεραπεία με το TOBI ως ακολούθως:

|  |  |
| --- | --- |
| Ευαίσθητα | *Pseudomonas aeruginosa*  *Haemophilus influenzae*  *Staphylococcus aureus* |
| Ανθεκτικά | *Burkholderia cepacia*  *Stenotrophomonas maltophilia*  *Alcaligenes xylosoxidans* |

Η θεραπευτική αγωγή με το TOBI σε κλινικές μελέτες έδειξε μια μικρή αλλά καθαρή αύξηση των Ελαχίστων Συγκεντρώσεων Αναστολής (MIC) των tobramycin, amikacin και gentamicin για τα στελέχη *P. aeruginosa* που εξετάστηκαν. Κάθε πρόσθετο εξάμηνο θεραπείας είχε ως αποτέλεσμα επιπλέον αυξήσεις παρόμοιες σε μέγεθος με αυτές που παρατηρήθηκαν στους 6 μήνες των ελεγχόμενων μελετών. Ο πιο διαδεδομένος μηχανισμός αντοχής σε αμινογλυκοσίδες που παρατηρήθηκε στη *P. aeruginosa* που απομονώθηκε από ασθενείς με κυστική ίνωση με χρόνια λοίμωξη είναι η αδιαβατότητα, που προσδιορίζεται από μία καθολική έλλειψη ευαισθησίας σε όλες τις αμινογλυκοσίδες. Η P. aeruginosa που απομονώθηκε από ασθενή με κυστική ίνωση έχει επίσης επιδείξει προσαρμοστική αντοχή στις αμινογλυκοσίδες, η οποία χαρακτηρίζεται από επάνοδο στην ευαισθησία όταν απομακρύνεται το αντιβιοτικό.

#### Άλλες πληροφορίες

Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι οι ασθενείς που έλαβαν αγωγή μέχρι και για 18 μήνες με το TOBI είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο απόκτησης *B. cepacia, S. maltophilia ή A. xylosoxidans*, από ότι θα αναμενόταν στους ασθενείς που δεν έλαβαν αγωγή με το TOBI. Είδη *ασπέργιλλου* ανακτήθηκαν πιό συχνά από τα πτύελα των ασθενών που έλαβαν TOBI·όμως, επακόλουθη κλινική εμφάνιση νόσου, όπως η Αλλεργική Βρογχοπνευμονική Ασπεργίλλωση, έχει αναφερθεί σπάνια και σε παρόμοια συχνότητα με την ομάδα ελέγχου.

Δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε παιδιά ηλικίας < των 6 ετών.

Σε μια ανοιχτή, μη ελεγχόμενη μελέτη, 88 ασθενείς με κυστική ίνωση (37 ασθενείς ηλικίας από 6 μηνών έως 6 ετών, 41 ασθενείς ηλικίας από 6 έως 18 ετών και 10 ασθενείς άνω των 18 ετών) με πρώιμη (μη χρόνια) λοίμωξη από *P.aeruginosa* έλαβαν θεραπεία 28 ημερών με TOBI. Μετά τις 28 ημέρες, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1, έτσι ώστε είτε να σταματήσουν τη θεραπεία (n=45) είτε να λάβουν πρόσθετη θεραπεία 28 ημερών (n=43).Κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο διάμεσος χρόνος έως την επανεμφάνιση της *P.aeruginosa* (οποιουδήποτε στελέχους), ο οποίος ήταν 26,1 και 25,8 μήνες για τις ομάδες των 28-ημερών και 56-ημερών, αντίστοιχα. Βρέθηκε ότι 93% και 92% των ασθενών ήταν ελεύθεροι λοίμωξης από *P.aeruginosa* 1 μήνα μετά το τέλος της θεραπείας στις ομάδες των 28-ημερών και 56-ημερών, αντίστοιχα. Η χρήση του TOBI σε δοσολογικό σχήμα συνεχούς χορήγησης για διάστημα μεγαλύτερο των 28 ημερών δεν είναι εγκεκριμένη.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα

Δύο κλινικές μελέτες (Μελέτη 1 και Μελέτη 2) ταυτόσημου σχεδιασμού, διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων, διάρκειας 24 εβδομάδων, διεξήχθησαν σε ασθενείς με κυστική ίνωση με *P.aeruginosa* για την υποστήριξη της αρχικής διαδικασίας έγκρισης του φαρμάκου το 1999. Σ’ αυτές τις μελέτες συμμετείχαν 520 ασθενείς με αρχική FEV1 μεταξύ 25% και 75% της προβλεπόμενης φυσιολογικής τους τιμής. Αποκλείσθηκαν οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών ή με αρχική κρεατινίνη > 2 mg/dl ή με στελέχη *Burkholderia cepacia* στα πτύελα. Σε αυτές τις κλινικές μελέτες 258 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ΤΟΒΙ, ως εξωτερικοί ασθενείς, χρησιμοποιώντας έναν φορητό PARI LC PLUS™ Επαναχρησιμοποιούμενο Εκνεφωτή με συμπιεστή DeVilbiss® Pulmo-Aide.

Σε κάθε μελέτη, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ΤΟΒΙ εμφάνισαν σημαντική βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας και σημαντική μείωση του αριθμού των μονάδων σχηματισμού αποικιών *P.aeruginosa* (CFUs) στα πτύελα κατά τη διάρκεια των περιόδων υπό θεραπεία. Η μέση FEV1 παρέμεινε υψηλότερη από την τιμή έναρξης κατά τις περιόδους 28-ημερών χωρίς θεραπεία, παρότι υπεστράφη κάπως στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Η βακτηριακή πυκνότητα πτυέλων επανερχόταν στην τιμή έναρξης κατά τις περιόδους χωρίς θεραπεία. Η μείωση της βακτηριακής πυκνότητας πτυέλων ήταν μικρότερη σε κάθε διαδοχικό κύκλο. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TOBI χρειάστηκαν κατά μέσο όρο λιγότερες ημέρες νοσοκομειακής νοσηλείας και χρειάστηκαν λιγότερες ημέρες παρεντερικής αντιψευδομοναδικής αντιβιοτικής θεραπείας έναντι των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Στις ανοιχτές μελέτες επέκτασης, 396 από τους 464 ασθενείς ολοκλήρωσαν κάποια από τις δύο διπλά τυφλές μελέτες, διάρκειας 24 εβδομάδων. Συνολικά, 313, 264 και 120 ασθενείς ολοκλήρωσαν τη θεραπεία με ΤΟΒΙ για 48, 72 και 96 εβδομάδες αντίστοιχα. Το ποσοστό έκπτωσης της πνευμονικής λειτουργίας ήταν σημαντικά μικρότερο μετά την έναρξη της θεραπείας με ΤΟΒΙ συγκριτικά με αυτό που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της περιόδου της διπλά τυφλής, τυχαιοποιημένης θεραπείας. Η υπολογιζόμενη κλίση του μοντέλου παλινδρόμησης της έκπτωσης της πνευμονικής λειτουργίας ήταν -6,52% κατά τη διάρκεια της τυφλοποιημένης θεραπείας με εικονικό φάρμακο και -2,53% κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ΤΟΒΙ (p=0,0001).

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Η τομπραμυκίνη είναι ένα κατιονικό πολικό μόριο που δεν διαπερνά εύκολα τις επιθηλιακές μεμβράνες. Η συστηματική έκθεση στην τομπραμυκίνη μετά από εισπνοή ΤΟΒΙ αναμένεται ως αποτέλεσμα της πνευμονικής απορρόφησης του κλάσματος της δόσης που κατανέμεται στους πνεύμονες δεδομένου ότι η απορρόφηση της τομπραμυκίνης δια της στοματικής οδού είναι αμελητέα. Η βιοδιαθεσιμότητα του ΤΟΒΙ μπορεί να ποικίλει εξαιτίας των ατομικών διαφορών στην εκτέλεση της εκνέφωσης και στην παθολογία των αεραγωγών.

**Συγκεντρώσεις στα πτύελα**:

Δέκα λεπτά μετά την εισπνοή της πρώτης δόσης 300mg του TOBI η μέση συγκέντρωση της τομπραμυκίνης στα πτύελα ήταν 1.237 μg/g (εύρος: 35 ως 7.414 μg/g). Η τομπραμυκίνη δεν συσσωρεύεται στα πτύελα⋅ μετά από 20 εβδομάδες θεραπείας με το σχήμα TΟΒΙ η μέση συγκέντρωση της τομπραμυκίνης στα πτύελα 10 λεπτά μετά την εισπνοή ήταν 1.154 μg/g (φάσμα:39 ως 8,085 μg/g). Παρατηρήθηκε μεγάλη διακύμανση της συγκέντρωσης της τομπραμυκίνης στα πτύελα. Δύο ώρες μετά την εισπνοή οι συγκεντρώσεις στα πτύελα μειώθηκαν περίπου στο 14% των επιπέδων της τομπραμυκίνης που είχαν μετρηθεί 10 λεπτά μετά την εισπνοή.

**Συγκεντρώσεις στον ορό του αίματος**:

Η μέση συγκέντρωση της τομπραμυκίνης στον ορό 1 ώρα μετά την εισπνοή μιας εφάπαξ δόσης 300 mg του ΤOBI σε ασθενείς με κυστική ίνωση ήταν 0,95 μg/mL (εύρος: κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης [BLQ] – 3,62 μg/mL). Μετά από 20 εβδομάδες θεραπείας με το σχήμα TOBIη μέση συγκέντρωση της τομπραμυκίνης στον ορό 1 ώρα μετά τη δόση ήταν 1,05μg/mL (εύρος: BLQ – 3,41 μg/mL). Συγκριτικά, οι μέγιστες συγκεντρώσεις μετά από ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης τομπραμυκίνης 1,5 έως 2 mg/kg κυμαίνονται τυπικά από 4 έως 12 μg/mL.

**Κατανομή**

Μετά τη χορήγηση του ΤΟΒΙ, η τομπραμυκίνη παραμένει συγκεντρωμένη κυρίως στους αεραγωγούς. Λιγότερο από το 10% της τομπραμυκίνης δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

**Βιομετασχηματισμός**

Η τομπραμυκίνη δεν μεταβολίζεται και αποβάλλεται κυρίως αμετάβλητη στα ούρα.

**Αποβολή**

Η αποβολή της τομπραμυκίνης όταν αυτή χορηγηθεί δια της αναπνευστικής οδού δεν έχει μελετηθεί.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η τομπραμυκίνη αποβάλλεται κυρίως με σπειραματική διήθηση της αμετάβλητης ουσίας. Ο φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της τομπραμυκίνης στον ορό μετά από εισπνοή μιας εφάπαξ δόσεως ΤΟΒΙ 300 mg ήταν 3 ώρες σε ασθενείς με κυστική ίνωση.

Η νεφρική λειτουργία αναμένεται να επηρεάζει την έκθεση στην τομπραμυκίνη, ωστόσο δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα διότι στις κλινικές μελέτες δεν περιελήφθησαν ασθενείς με κρεατινίνη ορού 2 mg/dL (176,8 μmol/L) ή υψηλότερη ή με άζωτο ουρίας αίματος (BUN) 40 mg/dL ή υψηλότερο.

Η μη απορροφημένη τομπραμυκίνη μετά από τη χορήγηση του TOBI πιθανότατα αποβάλλεται κυρίως με την απόχρεμψη.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα προκλινικά στοιχεία αποκαλύπτουν ότι ο κύριος κίνδυνος για τους ανθρώπους, με βάση τις μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γενετικής τοξικότητας ή τοξικότητας στην αναπαραγωγή είναι η νεφρική τοξικότητα και η ωτοτοξικότητα. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων τα όργανα –στόχοι της τοξικότητας είναι τα νεφρά κι οι αιθουσαίες / κοχλιακές λειτουργίες. Γενικά η τοξικότητα εμφανίζεται σε υψηλότερα συστηματικά επίπεδα τομπραμυκίνης από αυτά που μπορούν να επιτευχθούν μέσω εισπνοών με τη συνιστώμενη κλινική δόση.

Μελέτες καρκινογένεσης με εισπνεόμενη τομπραμυκίνη δεν εμφανίζουν αύξηση στην επίπτωση οποιασδήποτε μορφής καρκίνου. Η τομπραμυκίνη εμφάνισε μηδενικό γονοτοξικό δυναμικό σε μια σειρά δοκιμασιών γονοτοξικότητας.

Δεν έχουν διεξαχθεί τοξικολογικές μελέτες στην αναπαραγωγή με την τομπραμυκίνη να χορηγείται σε εισπνοές, αλλά οι υποδόριες χορηγήσεις σε δόσεις 100 mg/Kg/ημέρα σε επίμυες και στη μέγιστη ανεκτή δόση των 20 mg/Kg/ημέρα στους κονίκλους κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης δεν ήταν τερατογόνες. Η τερατογένεση δεν μπορούσε να εκτιμηθεί σε υψηλότερες παρεντερικές δόσεις (μεγαλύτερες ή ίσες με 40mg/kg/ημέρα) στους κονίκλους, καθώς προκαλούσαν μητρική τοξικότητα και αποβολή. Η ωτοτοξικότητα δεν αξιολογήθηκε σε απογόνους κατά τη διάρκεια των προκλινικών μελετών τοξικότητας της τομπραμυκίνης στην αναπαραγωγή. Με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία από ζώα, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος τοξικότητας (π.χ. ωτοτοξικότητας) σε προγενετικά επίπεδα έκθεσης.

Η υποδόρια χορήγηση τομπραμυκίνης έως 100mg/kg δεν επηρέασε τη συμπεριφορά ζευγαρώματος ούτε προκάλεσε δυσλειτουργία στη γονιμότητα αρρένων και θηλέων αρουραίων.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Χλωριούχο νάτριο

Ύδωρ για ενέσιμα

Θειικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου για τη ρύθμιση του pH

**6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείψει μελετών ασυμβατότητας, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με οποιοδήποτε άλλο φαρμακευτικό προϊόν μέσα στον εκνεφωτή~~.~~

**6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

Για μία μόνο χρήση. Το περιεχόμενο ολόκληρης της φύσιγγας πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το άνοιγμα ( βλέπε 6.6 ).

Απορρίψτε όλο το υπόλειμμα.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Να φυλάσσεται σε ψυγείο στους 2-8ºC. Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία, προκειμένου να προστατεύεται από το φως.

Μετά την απομάκρυνση από το ψυγείο ή αν δεν υπάρχει δυνατότητα φύλαξης σε ψυγείο, οι θύλακες του TOBI (ανοιγμένοι ή κλειστοί) μπορούν να αποθηκευτούν σε θερμοκρασία μέχρι και 25ºC για μέχρι και 28 μέρες.

Το διάλυμα του TOBI έχει φυσιολογικά ελαφρώς κίτρινο χρώμα, μπορεί όμως να παρατηρηθεί κάποια διαφοροποίηση στο χρώμα, η οποία δεν δείχνει απώλεια της δραστικότητας, εάν το προϊόν έχει αποθηκευτεί σύμφωνα με τις οδηγίες.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το TOBI διατίθεται σε φύσιγγες των 5 ml για εφάπαξ χρήση από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας. Μία εξωτερική συσκευασία περιέχει συνολικά 56, 112 ή 168 φύσιγγες που περιλαμβάνονται σε 4, 8 ή 12 σφραγισμένους θύλακες από φύλλο περιτυλίγματος, αντίστοιχα. Κάθε ένας σφραγισμένος θύλακας περιέχει 14 φύσιγγες συσκευασμένες σε έναν πλαστικό δίσκο.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Το TOBI είναι ένα στείρο, μη πυρετογόνο, υδατικό παρασκεύασμα για εφάπαξ χρήση. Καθώς δεν έχει συντηρητικά, πρέπει να χρησιμοποιείται όλο το περιεχόμενο μίας φύσιγγας αμέσως μετά το άνοιγμα και να απορρίπτεται τυχόν μη χρησιμοποιημένο διάλυμα. Οι ανοιγμένες φύσιγγες δεν πρέπει να αποθηκεύονται για να επαναχρησιμοποιηθούν.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

NOVARTIS (Hellas) Α.Ε.Β.Ε.

12ο χλμ.Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, Νο 1,

144 51 ΜΕΤΑΜΟΡΦΩΣΗ

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

28937/18-04-2011

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Φεβρουαρίου 2001

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Απριλίου 2011

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

|  |
| --- |
| **ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  **{ΜΟΡΦΗ /ΕΙΔΟΣ}** |

|  |
| --- |
| **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** |

TOBI®

300mg/5mL διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή

Τομπραμυκίνη

|  |
| --- |
| **2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)** |

Κάθε αμπούλα των 5ml περιέχει 300 mg τομπραμυκίνης σαν μία δόση

|  |
| --- |
| **3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ** |

Χλωριούχο νάτριο

Ύδωρ για ενέσιμα

Θειικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου για τη ρύθμιση του pH

|  |
| --- |
| **4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ** |

56 Αμπούλες μιας χρήσης (1x 28-Ημερήσιες δόσεις)

112 Αμπούλες μιας χρήσης (2x 28-Ημερήσιες δόσεις)

168 Αμπούλες μιας χρήσης (3x 28-Ημερήσιες δόσεις)

|  |
| --- |
| **5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ** |

Το Tobi είναι μόνο για χρήση δια εισπνοής. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

|  |
| --- |
| **6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ** |

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

|  |
| --- |
| **7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)** |

|  |
| --- |
| **8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ** |

ΛΗΞΗ

|  |
| --- |
| **9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ** |

**Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C**). Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

|  |
| --- |
| **10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ** |

|  |
| --- |
| **11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** |

Novartis (Hellas) A.E.B.E.

12 χλμ Εθνικής Οδού Νο. 1, ΤΚ 14451

Τηλ: 210 28 11 712

|  |
| --- |
| **12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** |

28937/18-04-2011

|  |
| --- |
| **13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ** |

Παρτίδα

|  |
| --- |
| **14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ** |

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

|  |
| --- |
| **15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ** |

Μη διαλύετε ή αναμειγνύετε το Tobi με άλλα διαλύματα στον νεφελοποιητή. Κάθε αμπούλα περιέχει μια εφάπαξ δόση. Εισπνεύστε το διάλυμα αμέσως μετά το άνοιγμα της αμπούλας. Μην αποθηκεύετε ανοιγμένες αμπούλες. Μετά το άνοιγμα, τυχόν μη χρησιμοποιημένο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

|  |
| --- |
| **ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**  **ΑΜΠΟΥΛΕΣ** |

|  |
| --- |
| **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ** |

Tobi

300mg/5mL (διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή)

Τομπραμυκίνη

|  |
| --- |
| **2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ** |

|  |
| --- |
| **3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ** |

LOT

|  |
| --- |
| **5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ** |

5mL

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

**Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη**

**TOBI® 300mg/5ml, Διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή**

Tομπραμυκίνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.

- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

- Η συνταγή γι’ αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.

- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιώνχρήσης.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1 Τι είναι το Τobi και ποια είναι η χρήση του

2 Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Tobi

3 Πώς να χρησιμοποιήσετε το Tobi

4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

5 Πώς να φυλάσσεται το Tobi

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

**1. Τι είναι το Tobi και ποια είναι η χρήση του**

**Πού χρησιμοποιείται το Τobi;**

To ΤOBI περιέχει την φαρμακευτική ουσία τομπραμυκίνη. Είναι ένα αντιβιοτικό της ομάδας των αμινογλυκοσιδών.

Το TOBI χρησιμοποιείται σε ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω που έχουν κυστική ίνωση για τη θεραπεία λοιμώξεων των πνευμόνων που προκαλούνται από ένα βακτήριο που ονομάζεται Pseudomonas aeruginosa.

Το TOBI καταπολεμά τη λοίμωση στους πνεύμονές σας και σας βοηθά να αναπνέετε καλύτερα.

Όταν εισπνέετε το TOBI το αντιβιοτικό εισέρχεται απευθείας στους πνεύμονές σας και καταπολεμά το βακτήριο. Για την καλύτερη αποτελεσματικότητα του φαρμάκου αυτού, να το παίρνετε σύμφωνα με τις οδηγίες αυτού του φύλλου οδηγιών.

**Τι είναι η Pseudomonas aeruginosa;**

Είναι ένα από τα πιo κοινά βακτήρια που μολύνουν σχεδόν όλους τους ασθενείς με κυστική ίνωση κάποια στιγμή της ζωής τους. Σε μερικούς ασθενείς η λοίμωξη παρουσιάζεται όταν είναι πολύ νέοι και σε άλλους αργότερα.

Είναι ένα από τα πιο βλαπτικά βακτήρια για τους ασθενείς με κυστική ίνωση. Εάν η λοίμωξη δεν ελεγχθεί κατάλληλα θα συνεχίσει να καταστρέφει τους πνεύμονες προκαλώντας περαιτέρω προβλήματα στην αναπνοή.

Το TOBI σκοτώνει τα βακτήρια που προκαλούν λοιμώξεις στους πνεύμονες. Η λοίμωξη μπορεί να ελεγχθεί αποτελεσματικά εάν το πρόβλημα αντιμετωπισθεί έγκαιρα.

**2.Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Tobi**

**Μην χρησιμοποιήσετε το Tobi**

- εάν είστε αλλεργικός στην τομπραμυκίνη, σε άλλο αντιβιοτικό της ομάδας των αμινογλυκοσιδών ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Αν σας συμβαίνει κάτι τέτοιο, μην πάρετε το φάρμακο και ενημερώστε το γιατρό σας.

Αν πιστεύετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικός, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.

**Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού χρησιμοποιήσετε το Tobi αν έχετε ή αν είχατε ποτέ κάποια από τις παρακάτω παθήσεις:

* Προβλήματα στην ακοή (κουδούνισμα στα αυτιά και ζάλη συμπεριλαμβάνονται)
* Προβλήματα με τους νεφρούς
* Ασυνήθιστη δυσχέρεια στην αναπνοή με συριγμό ή βήχα, σφύξιμο στο στήθος
* Αίμα στα πτύελα
* Μυϊκή αδυναμία που διαρκεί πολύ ή χειροτερεύει με την πάροδο του χρόνου, ένα σύμπτωμα που μπορεί να συνδέεται με παθήσεις όπως η μυασθένεια ή η νόσος του Parkinson.

Εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω σας συμβαίνει, ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε το Tobi.

Τα εισπνεόμενα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν αίσθημα σφυξίματος στο στήθος και συριγμό και το ίδιο μπορεί να συμβεί και με το TOBI. Ο γιατρός σας θα σας επιτηρεί καθώς θα λαμβάνετε την πρώτη δόση του TOBI και θα ελέγξει τη λειτουργία των πνευμόνων σας πριν και μετά τη χορήγηση. Αν δεν το κάνετε ήδη, ο γιατρός σας πιθανόν να σας ζητήσει να χρησιμοποιήσετε ένα βρογχοδιασταλτικό, (π.χ. σαλβουταμόλη), πριν τη λήψη του TOBI.

Εάν ακολουθείτε θεραπευτική αγωγή με TOBI, με τον καιρό μπορεί να αναπτυχθούν ανθεκτικά στελέχη της ψευδομονάδας. Αυτό σημαίνει ότι το φάρμακο μπορεί να μην δουλεύει τόσο καλά όσο θα έπρεπε όσο περνάει ο χρόνος. Συζητήστε με το γιατρό σας αν ανησυχείτε σχετικά με αυτό.

Όταν η τομπραμυκίνη λαμβάνεται με ένεση, μερικές φορές μπορεί να προκαλέσει απώλεια ακοής, ζάλη, νεφρική βλάβη και να βλάψει τα έμβρυα.

**Παιδιά και έφηβοι**

Το Tobi μπορούν να το λαμβάνουν παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6 ετών και άνω. Το Tobi δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά μικρότερα των 6 ετών.

**Ηλικιωμένοι**

Εάν είστε 65 ετών και μεγαλύτερος, ο γιατρός σας μπορεί να κάνει πρόσθετες εξετάσεις προκειμένου να αποφασίσει εάν το Tobi είναι κατάλληλο για σας.

**Άλλα φάρμακα και Tobi**

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που έχετε πάρει χωρίς ιατρική συνταγή.

Δεν πρέπει να παίρνετε τα παρακάτω φάρμακα όσο παίρνετε το Tobi:

* Φουροσεμίδη ή αιθακρυνικό οξύ, διουρητικά
* Ουρία ή μαννιτόλη
* Άλλα φάρμακα που μπορεί να βλάψουν το νευρικό σύστημα, την νεφρική λειτουργία ή την ακοή.

Τα παρακάτω φάρμακα μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες όταν συγχορηγούνται με **ενέσιμη** τομπραμυκίνη:

* Αμφοτερικίνη-β, κεφαλοτίνη, κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, πολυμιξίνες: αυτά τα φάρμακα μπορεί να βλάψουν τους νεφρούς σας.
* Ενώσεις που περιέχουν πλατίνη (όπως καρβοπλατίνη και σισπλατίνη): αυτά τα φάρμακα μπορεί να βλάψουν την ακοή ή τους νεφρούς σας.
* Αντιχολινεστεράσες (όπως νεοστιγμίνη και πυριδοστιγμίνη), ή αλλαντική τοξίνη: αυτά τα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν μυϊκή αδυναμία ή να την επιδεινώσουν.

Αν παίρνετε κάποια από τα παραπάνω φάρμακα ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε το Tobi.

Δεν πρέπει να αναμειγνύετε ή να διαλύετε το Tobi με άλλα φάρμακα στον νεφελοποιητή.

Αν χρησημποποιείτε διαφορετικές θεραπείες για την κυστική ίνωση, θα πρέπει να τις λαμβάνετε με την ακόλουθη σειρά:

* βρογχοδιασταλτική θεραπεία, όπως σαλβουταμόλη
* φυσικοθεραπεία θώρακα
* άλλα εισπνεόμενα φάρμακα και
* μετά Τobi

Ζητείστε επίσης τη συμβουλή του γιατρού σας για τη σειρά λήψης.

**Κύηση και θηλασμός**

Αν επιθυμείτε να μείνετε έγκυος ή είστε ήδη έγκυος, πρέπει να συζητήσετε με το γιατρό σας σχετικά με την πιθανότητα να προκαλέσει αυτό το φάρμακο κάποιες βλάβες στο έμβρυο.

Δεν είναι γνωστό αν η εισπνοή αυτού του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες.

Όταν χορηγούνται με ένεση, η τομπραμυκίνη και άλλες αμινογλυκοσίδες μπορεί να βλάψουν το αγέννητο μωρό (π.χ. προκαλώντας κώφωση).

Αν θηλάζετε το μωρό σας, πρέπει να συζητήσετε με το γιατρό σας προτού χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

**Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Δεν θεωρείται πιθανόν το TOBI να έχει επίδραση στην οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων.

**3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Tobi**

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

**Ποια είναι η δόση του φαρμάκου και πόσο συχνά πρέπει να το παίρνετε;**

* Η συνιστώμενη δόση είναι ίδια για όλα τα άτομα ηλικίας 6 ετών και άνω.
* Να χρησιμοποιείτε **δύο** αμπούλες την ημέρα για 28 ημέρες. Να εισπνέετε όλο το περιεχόμενο μίας αμπούλας το πρωΐ και μίας το βράδυ. Ιδανικά θα πρέπει να παρεμβάλλεται ένα 12ωρο μεταξύ των δόσεων.
* Πρέπει να μεσολαβεί διάστημα **τουλάχιστον 6 ωρών** μεταξύ δύο εισπνοών Τobi.
* Αφού πάρετε το φάρμακό σας επί 28 ημέρες, μετά ακολουθεί διακοπή 28 ημερών, κατά την οποία δεν παίρνετε TOBI, και στη συνέχεια αρχίζει ένας καινούριος κύκλος θεραπείας.
* Είναι σημαντικό να λαμβάνετε συνεχόμενα το ΤΟΒΙ δύο φορές την ημέρα για τις 28 ημέρες της θεραπείας και να τηρείτε τον κύκλο **28 ημερών με** / **28 ημερών χωρίς** θεραπεία.

|  |  |
| --- | --- |
| **ΜΕ ΘΕΡΑΠΕΙΑ Tobi** | **ΧΩΡΙΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ Tobi** |
| **Παίρνετε το Τobi δύο φορές την ημέρα, κάθε ημέρα, για 28 ημέρες** | **Μην παίρνετε το Tobi για τις επόμενες 28 ημέρες** |

## Επαναλαμβανόμενος κύκλος

**Εάν λάβετε μεγαλύτερη δόση Tobi από την κανονική**

Αν εισπνεύσετε πάρα πολύ TOBI πιθανόν να γίνει πολύ βραχνή η φωνή σας. Φροντίστε να το αναφέρετε στο γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν. Αν καταπιείτε το Tobi, φροντίστε να το αναφέρετε στο γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.

**Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Tobi**

Αν έχετε ξεχάσει να πάρετε το Tobi και απομένουν τουλάχιστον 6 ώρες μέχρι την επόμενη δόση, πάρτε την ξεχασμένη δόση όσο μπορείτε πιο γρήγορα. Σε κάθε άλλη περίπτωση περιμένετε την επόμενη δόση. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

**Οδηγίες χρήσης του Tobi**

Σ’αυτό το τμήμα του φύλλου οδηγιών χρήσης παρέχονται διευκρινίσεις για τη λήψη, τη φροντίδα και τον χειρισμό του Tobi. Παρακαλείσθε να διαβάσετε προσεκτικά και να ακολουθήσετε αυτές τις οδηγίες.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

**Ο εξοπλισμός που απαιτείται για την εισπνοή του Τοbi**

Το Τobi πρέπει να χρησημοποιείται με ένα στεγνό και καθαρό νεφελοποιητή πολλαπλών χρήσεων.

Ο νεφελοποιητής LC PLUS (κατασκευαστής PARI GmbH) είναι κατάλληλος για το Tobi.

Ο γιατρός ή ο φυσικοθεραπευτής σας θα σας δείξει πώς να χρησημοποιείτε το Tobi και τον απαιτούμενο εξοπλισμό.

Μπορεί να χρειασθείτε άλλους νεφελοποιητές για τα άλλα εισπνεόμενα φάρμακα που παίρνετε για την κυστική ίνωση.

#### Προετοιμασία για την εισπνοή του Τobi

* Πλύνετε πολύ καλά τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.
* Κάθε αλουμινένια θήκη περιέχει ένα δίσκο με 14 αμπούλες. Ανοίξτε τη θήκη κόβοντας ή σχίζοντάς την. Πάρτε μία αμπούλα Τobi από τον δίσκο διαχωρίζοντάς την μαλακά από τυχόν συνδεδεμένες αμπούλες. Επανατοποθετήστε το δίσκο στην αλουμινένια θήκη και φυλάξτε την στο ψυγείο.
* Τοποθετήστε όλα τα εξαρτήματα του νεφελοποιητή πάνω σε μια καθαρή, στεγνή, χάρτινη ή υφασμάτινη πετσέτα.
* Βεβαιωθείτε ότι έχετε κατάλληλο συμπιεστή και σωλήνα για να συνδέσετε τον νεφελοποιητή με τον συμπιεστή.
* Προσέξτε να ακολουθείτε τις κατάλληλες οδηγίες χρήσης για το νεφελοποιητή, όπως περιγράφονται στο φύλλο οδηγιών του κατασκευαστή. Ελέγξτε αν ο νεφελοποιητής κι ο συμπιεστής σας δουλεύουν σωστά, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή, πριν ξεκινήσετε με τη λήψη του φαρμάκου σας.

**Χρήση του Tobi με τον LC PLUS (PARIS GmbH)**

Για περισσότερες λεπτομέρειες για τη χρήση και τη φροντίδα του νεφελοποιητή, διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης που συνοδεύει τον PARI LC PLUS.

1. Απομακρύνετε το πάνω από το κάτω μέρος του νεφελοποιητή συστρέφοντας το πάνω μέρος αντίθετα από τη φορά των δεικτών του ρολογιού και σηκώνοντάς το. Τοποθετήστε το πάνω μέρος στην πετσέτα και στηρίξτε το κάτω μέρος του νεφελοποιητή όρθιο στην πετσέτα.
2. Συνδέστε το ένα άκρο του σωλήνα με την έξοδο αέρα του συμπιεστή. Σιγουρευτείτε ότι ο σωλήνας εφαρμόζει άνετα. Βάλτε το συμπιεστή στην πρίζα.
3. Ανοίξτε την αμπούλα κρατώντας το κάτω μέρος με το ένα χέρι και στρίβοντας το πάνω μέρος με το άλλο. Πιέζοντας την αμπούλα, αδειάστε όλο το περιεχόμενό της στον πυθμένα του νεφελοποιητή.



1. Αντικαταστήστε το πάνω μέρος του νεφελοποιητή, εφαρμόστε το επιστόμιο και την βαλβίδα εισπνοής στη θέση τους στον νεφελοποιητή και συνδέστε τον συμπιεστή, όπως φαίνεται στο φύλλο οδηγιών χρήσης του νεφελοποιητή PARI LC PLUS.
2. Ενεργοποιήστε τον συμπιεστή. Ελέγξτε αν έρχεται σταθερά ατμός από το επιστόμιο. Αν δεν υπάρχει ατμός, ελέγξτε όλες τις συνδέσεις του σωλήνα και τη σωστή λειτουργία του συμπιεστή.
3. Καθίστε ή σταθείτε σε όρθια θέση ώστε να μπορείτε να αναπνέετε κανονικά.
4. Τοποθετήστε το επιστόμιο ανάμεσα στα δόντια σας και στο πάνω μέρος της γλώσσας σας. Αναπνέετε κανονικά, αλλά μόνο από το στόμα (οι λαβίδες της μύτης μπορεί να είναι μια βοήθεια). Προσπαθήστε να μην εμποδίζετε τη ροή του αέρα με τη γλώσσα σας.



1. Συνεχίστε μέχρι να τελειώσει όλο το Tobi και να μην παράγεται άλλος ατμός. Θα χρειαστούν περίπου 15 λεπτά για τη λήψη όλης της θεραπείας. Πιθανόν να ακούσετε έναν άτακτο ήχο όταν το κύπελλο του νεφελοποιητή είναι άδειο.
2. **Πρέπει να θυμάστε να καθαρίζετε και να απολυμαίνετε τον νεφελοποιητή σας μετά τη θεραπεία σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Δεν πρέπει ποτέ να χρησιμοποιείτε λερωμένο ή βουλωμένο** **νεφελοποιητή. Δεν πρέπει να μοιράζεστε τον νεφελοποιητή σας με άλλα άτομα.**

Αν σας διακόψουν ή αν χρειαστεί να βήξετε ή να ξεκουραστείτε κατά τη θεραπεία, σβήστε το συμπιεστή για να μη σπαταλήσετε το φάρμακό σας.

Ανοίξτε ξανά το συμπιεστή όταν είστε έτοιμοι να ξαναρχίσετε τη θεραπεία. Παραλείψτε το υπόλοιπο της δόσης αν η επόμενη δόση είναι προγραμματισμένο να ληφθεί σε λιγότερο από 6 ώρες.

**4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές**

Αν εμφανίσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, σταματήστε τη χρήση του Tobi και **ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας:**

* Ασυνήθιστη δυσκολία στην αναπνοή με συριγμό ή βήχα και σφίξιμο στο στήθος
* Αλλεργικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν εξάνθημα και κνησμό

Αν εμφανίσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, **ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας**:

* Απώλεια ακοής (το κουδούνισμα στα αυτιά είναι ένα πιθανό προειδοποιητικό σημάδι της απώλειας ακοής), θόρυβοι (π.χ. σφύριγμα) στα αφτιά

Το υποκείμενο νόσημα των πνευμόνων σας μπορεί να επιδεινωθεί ενώ ακολουθείτε θεραπεία με Tobi. Αυτό πιθανόν να οφείλεται σε έλλειψη αποτελεσματικότητας. Εάν αυτό συμβεί ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

**Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ συχνές**

*Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα.*

* Συνάχι ή βουλωμένη μύτη, φτέρνισμα
* Βραχνή φωνή
* Αλλαγή του χρώματος των πτυέλων
* Επιδείνωση των αποτελεσμάτων της δοκιμασίας της λειτουργίας των πνευμόνων

Εάν οποιοδήποτε από αυτά σας επηρεάσει σοβαρά, **ενημερώστε το γιατρό σας.**

**Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συχνές**

*Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα.*

* Γενικό αίσθημα αδιαθεσίας
* Μυϊκός πόνος
* Αλλαγή της φωνής με πονόλαιμο και δυσκολία στην κατάποση (λαρυγγίτιδα)

Εάν οποιοδήποτε από αυτά σας επηρεάσει σοβαρά, **ενημερώστε το γιατρό σας.**

**Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

* Φαγούρα
* Εξάνθημα με φαγούρα
* Εξάνθημα
* Απώλεια φωνής
* Αλλοίωση της αίσθησης της γεύσης
* Πονόλαιμος

Εάν οποιοδήποτε από αυτά σας επηρεάσει σοβαρά, **ενημερώστε το γιατρό σας.**

Σε ασθενείς που πήραν το Tobi ταυτόχρονα με ή μετά από επανειλημμένους κύκλους ενέσιμης θεραπείας με τομπραμυκίνη ή κάποιο άλλο αντιβιοτικό της ομάδας των αμινογλυκοσιδών, έχει αναφερθεί ως ανεπιθύμητη ενέργεια απώλεια ακοής.

Οι ενέσεις τομπραμυκίνης ή άλλων αμινογλυκοσίδων μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις, προβλήματα ακοής και νεφρικά προβλήματα.

Τα άτομα με κυστική ίνωση εμφανίζουν πολλά συμπτώματα της νόσου. Αυτά μπορεί να συνεχίσουν να υπάρχουν κατά τη λήψη του Tobi, αλλά θα πρέπει να μην είναι πιο συχνά ή χειρότερα σε σχέση με το διάστημα πριν τη θεραπεία

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

**Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας (βλέπε οδηγίες πιο κάτω).

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

**5. Πώς φυλάσσεται το Tobi**

* Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
* Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, τη θήκη ή την αμπούλα.
* Μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο αν έχει γίνει θωλό, ή αν υπάρχει ίζημα στο διάλυμα.
* Πρέπει να φυλάσσεται στους 2-8° C (**στο ψυγείο**). Αν δεν έχετε ψυγείο διαθέσιμο (όπως σε περίπτωση που μεταφέρετε το φάρμακό σας, μπορείτε να αποθηκεύσετε τις αλουμινένιες θήκες (ανοικτές ή κλειστές) σε θερμοκρασία δωματίου (όχι πάνω από 25°C) για μέχρι και 28 ημέρες.
* Μη χρησιμοποιήσετε ποτέ μια αμπούλα Tobi που έχει αποθηκευτεί σε θερμοκρασία δωματίου για περισσότερες από 28 ημέρες.
* Να φυλάσσετε τις αμπούλες σας στην αρχική συσκευασία, επειδή αυτό το φάρμακο είναι ευαίσθητο στο πολύ δυνατό φως. Αυτό το φάρμακο έχει κανονικά ελαφρώς κίτρινο χρώμα αλλά αυτό μπορεί να ποικίλει και μερικές φορές μπορεί να είναι πιό σκούρο κίτρινο. Αυτό δεν αλλάζει τον τρόπο που δρά το φάρμακο με την προϋπόθεση ότι έχουν τηρηθεί οι οδηγίες φύλαξης.

**Μη φυλάσσετε ποτέ μία ανοιγμένη αμπούλα. Μία αμπούλα που έχει ανοιχτεί, πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως και το υπολειπόμενο φάρμακο πρέπει να απορρίπτεται.**

**6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

**Τι περιέχει το Tobi**

* Η δραστική ουσία είναι Τομπραμυκίνη. Μια αμπούλα περιέχει 300 mg τομπραμυκίνης για μία δόση.
* Τα άλλα συστατικά είναι χλωριούχο νάτριο, ύδωρ για ενέσιμα, υδροξείδιο του νατρίου και θειϊκό οξύ (για ρύθμιση της οξύτητας).

**Εμφάνιση του Tobi και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Το Tobi είναι ένα διάφανο, υποκίτρινο διάλυμα σε αμπούλες έτοιμες για χρήση. Οι αμπούλες συσκευάζονται σε αλουμινένιες θήκες, και κάθε αλουμινένια θήκη περιέχει 14 αμπούλες οι οποίες αντιστοιχούν σε θεραπεία 7 ημερών.

Το Τobi διατίθεται σε συσκευασίες των 56, 112 ή 168 αμπουλών, οι οποίες καλύπτουν θεραπεία ενός, δύο ή τριών μηνών αντίστοιχα.

Μπορεί να μην διατίθενται όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

**Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

Novartis (Hellas) AEBE

12° χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας, Νο 1,

144 51 Μεταμόρφωση Αττικής

Ελλάδα

**Παραγωγός**

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

D-90429 Νυρεμβέργη

Γερμανία

Novartis Pharmaceuticals UK Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Ηνωμένο Βασίλειο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στην:

Novartis (Hellas) A.E.B.E.

Τηλ: +30 210 281 17 12

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις:**