

**РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ
ТОБРАМІЦИН-ВІСТА,
розчин для інгаляцій
(Tobramycin)**

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання до застосування.

Лікування хронічної легеневої інфекції, спричиненої Pseudomonas aeruginosa, у хворих на муковісцидоз.

Муковісцидоз – орфанне (рідкісне) захворювання, генетично-детерміноване мультисистемне захворювання, яке характеризується порушенням видільної функції екзокринних залоз, переважним ураженням органів дихання та шлунково-кишкового тракту. Муковісцидоз є найбільш поширеним небезпечним для життя генетично-детермінованим захворюванням серед європеїдної раси

Згідно з даними «Фонду з муковісцидозу», кількість хворих на муковісцидоз у світі складає понад 70-100 тис осіб у Європі та США - у 29000-30000 осіб.. Щороку діагностують приблизно тисячу нових випадків захворювання, з них більш як 75 % – у дітей віком до 2 років. [Аветисян Л.Р., Воронина О.Л., Чернуха М.Ю. и др. Персистенция штаммов *Pseudomonas aeruginosa* среди пациентов ФНЦ трансплантологии и искусственных органов // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. -2012. -№ 4. -С.99-104.]

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Показання до застосування:

Лікування хронічної легеневої інфекції, спричиненої Pseudomonas aeruginosa, у хворих на муковісцидоз.

Згідно ретроспективного аналізу історій хвороб дітей з муковісцидозом (n=48). З клінічно значимих патогенів, що висівалися, переважали золотистий стафілокок (18,9 %) та синьогнійна паличка (16,6 %) зі значним переважанням немукоеїдних форм. За період 2011-2016 років. відбулося зниження кількості чутливих штамів *Pseudomonas aeruginosa* до всіх антибіотиків, з них значне зниження відзначено до амікацину (32,7 %) і ципрофлоксацину (48,6 %). Зміна інгаляційних форм тобраміцину у деяких хворих призвела до зниження частоти загострень респіраторного синдрому, та зменшила потребу у призначенні внутрішньовенної антибактеріальної терапії. [Павлинова Е.Б., Мингаирова А.Г., та ін. 2018].

У 2016 р. під спостереженням перебувало 27 хворих на муковісцидоз з хронічною синегнійною інфекцією (яким застосовувався розчин для інгаляцій тобраміцин) у віці від 6 до 16 років, які надійшли до відділення на стадії загострення бронхолегеневого процесу. Клінічний ефект у вигляді усунення загострення бронхолегеневого процесу спостерігався у всіх 27 пацієнтів (100 %). У хворих з середньотяжким перебігом захворювання відзначалося повне зникнення кашлю і мокротиння, у хворих з важким перебігом муковісцидозу значно зменшився кашель, мокрота стала світлішою, знизилася її кількість. [М.М. Чепурная, Е.Т. Ягубянц и др., 2017]

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Відмінностей ефективності препарату між різними популяціями не відмічено.

Заявник не володіє інформацією щодо ефективності застосування лікарського засобу ТОБРАМІЦИН-ВІСТА, розчин для інгаляцій за наступних умов:

- Застосування під час вагітності або годування груддю;
- Застосування пацієнтам, яка раніше отримували аміноглікозиди;
- Застосування у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю;
- Застосування у пацієнтів із помірною та тяжкою нирковою недостатністю;
- Застосування пацієнтам, яка раніше отримували стероїди або інші антибактеріальні засоби;

- Демографічні показники ризику виникнення глухоти, пов'язаної з аміноглікозидами.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення ефективності застосування лікарського засобу ТОБРАМЦИН-ВІСТА за даних умов.

Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Попереджувальність:
Кашель	При вдиханні інгаляційних розчинів можливий прояв кашльового рефлексу. Якщо Ви застосовуєте лікарський засіб, у деяких випадках можливі випадки розвитку кашлю.	При появі кашлю протягом застосування цього лікарського засобу рекомендовано припинити його застосовувати. В такому разі необхідно звернутися до лікаря щодо можливої відміни застосування та за потреби зміни виду лікування.
Бронхоспазм	При інгаляційному застосуванні тобраміцину, як і інших лікарських засобів, може розвинути бронхоспазм.	Першу дозу лікарського засобу слід вводити під медичним наглядом із призначенням перед інгаляцією бронходилататора, якщо він вже входить у схему лікування хворого. При виникненні ознак бронхоспазму внаслідок лікування у пацієнта, який не отримує бронходилататор, слід окремо повторити прийом лікарського засобу з призначенням бронходилататора. Розвиток бронхоспазму при терапії бронходилататором може свідчити про алергічну реакцію. При підозрі на алергічну реакцію прийом лікарського засобу необхідно відмінити. Для зняття бронхоспазму слід провести належну терапію.
Кровохаркання	При вдиханні інгаляційних розчинів можливий прояв кровохаркання.	Застосування інгаляційного тобраміцину пацієнтам із гострим активним кровохарканням слід проводити лише у випадку, якщо користь від лікування перевищує ризик виникнення подальшої кровотечі.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Нефротоксичність	<p>Незважаючи на те, що нефротоксичність пов'язують із парентеральним прийомом аміноглікозидів, під час проведення клінічних досліджень тобраміцину розвиток нефротоксичності не спостерігався. Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі встановленою або підозрюваною нирковою дисфункцією, також слід проводити контроль концентрації тобраміцину в сироватці крові, наприклад, визначення кількісного вмісту в сироватці крові слід проводити після прийому двох або трьох доз, з інтервалами у три-чотири дні під час лікування, що у разі необхідності дасть змогу провести корекцію дози. У випадку виявлення змін функції нирок, визначення вмісту тобраміцину в сироватці крові слід проводити частіше та відкоригувати рівень дозування або інтервали між прийомом лікарського засобу. Пацієнти із гострою нирковою недостатністю, тобто, якщо показник рівня креатиніну сироватки крові становить >2 мг/дл (176,8 мкмоль/л), не були включені у клінічне дослідження.</p> <p>Сучасна клінічна практика рекомендує проводити вихідну оцінку функції нирок. Крім того, необхідно періодично проводити повторну оцінку функції нирок шляхом регулярного моніторингу рівнів сечовини та креатиніну, принаймні кожні 6 повних циклів лікування тобраміцином (180 днів лікування інгаляційним тобраміцином).</p> <p>При появі ознак нефротоксичності лікування тобраміцином слід припинити до досягнення мінімальних концентрацій лікарського засобу в сироватці крові менше 2 мкг/мл. Після чого, відповідно до медичних показань, лікування тобраміцином можна відновити. Пацієнти, які отримують супутню парентеральну терапію іншими аміноглікозидами, повинні перебувати під ретельним медичним наглядом у зв'язку з вірогідністю розвитку кумулятивної токсичності. Особливо важливо проводити моніторинг функції нирок у хворих літнього віку, які можуть мати знижену функцію нирок, що може бути не виявлена за результатами рутинних скринінгових тестів, таких як рівень сечовини або креатиніну у сироватці крові. Доцільніше проводити визначення кліренсу креатиніну. Слід проводити аналіз сечі щодо підвищеної екскреції білка, клітин і циліндрів. Необхідно періодично проводити кількісне визначення креатиніну сироватки або кліренсу креатиніну (більш доцільно, ніж визначення сечовини крові).</p>
Ототоксичність	<p>При парентеральному застосуванні аміноглікозидів відмічали розвиток ототоксичності, яка проявлялась токсичністю як слухового, так і вестибулярного апаратів. Прояви вестибулярної токсичності можуть включати вертиго, атаксію або запаморочення. За даними контрольованих клінічних досліджень тобраміцину, повідомлялось про розвиток помірної гіпоакузії та вертиго, тоді як під час контрольованих клінічних досліджень інших інгаляційних засобів,</p>

	<p>що містять тобраміцин, не відмічалось проявів слухової токсичності, згідно з оцінками скарг на втрату слуху або за аудіометричними оцінками.</p> <p>За даними відкритих досліджень і постмаркетингового застосування, деякі пацієнти з історією тривалого попереднього прийому або супутньої терапії внутрішньовенними аміноглікозидами перенесли втрату слуху.</p> <p>Лікар повинен враховувати можливість того, що аміноглікозиди можуть призводити до вестибулярної та слухової токсичності, і тому необхідно оцінювати функцію слуху під час застосування Тобраміцину-Віста. Пацієнтам із фактором ризику внаслідок попереднього тривалого системного прийому аміноглікозидів, рекомендується провести аудіометричні дослідження до початку лікування тобраміцином. Слід зважати на виникнення шуму у вухах, оскільки це може бути проявом ототоксичності. Якщо пацієнт повідомляє про виникнення шуму у вухах або втрату слуху під час терапії аміноглікозидами, лікар повинен розглянути можливість проведення аудіологічного обстеження. За можливості, рекомендується проведення періодичних аудіограм у пацієнтів при тривалому лікуванні, оскільки це обумовлює підвищення ризику розвитку ототоксичності. Пацієнти, які отримують супутнє парентеральне лікування аміноглікозидами, мають перебувати під належним клінічним контролем, зважаючи на ризик виникнення кумулятивної токсичності.</p>
Ушкодження плода	<p>Застосування тобраміцину під час вагітності або годування груддю можливе лише за умови, якщо очікувана користь для матері перевищує ризики для плода або дитини. Не отримано належних даних щодо застосування тобраміцину шляхом інгаляції вагітним жінкам. Результати досліджень на тваринах не виявили тератогенної дії тобраміцину. Однак при досягненні високих системних концентрацій у вагітних жінок аміноглікозиди можуть становити ризик для плода (наприклад, вроджена глухота). У разі застосування Тобраміцин-Віста під час вагітності або якщо вагітність настала під час лікування тобраміцином, пацієнтку слід попередити про потенційні ризики для плода.</p>
Резистентність збудників: зниження чутливості <i>P. aeruginosa</i> до тобраміцину	<p>За даними клінічних досліджень, у деяких пацієнтів, які отримували інгаляції тобраміцином, спостерігали підвищення мінімальної інгібуючої концентрації аміноглікозиду щодо вивчених виділених штамів <i>P. aeruginosa</i>. Існує теоретичний ризик, що у пацієнтів, які отримують інгаляційний тобраміцин, може розвинути резистентність штамів <i>P. aeruginosa</i> до тобраміцину при внутрішньовенному введенні. У клінічних випробуваннях немає даних щодо пацієнтів, хворих на муковісцидоз.</p>
Застосування не за показаннями дітям віком до 6 років;	<p>Ефективність та безпека застосування тобраміцину у пацієнтів віком до 6 років не підтверджена. Лікарський засіб застосовують дітям віком від 6 років.</p>
Лікарська взаємодія	<p>Протипоказане одночасне лікування сильнодіючими діуретиками,</p>

<p>з діуретиками та іншими препаратами, що впливають на нирковий кліренс, нефротоксичність, нейротоксичні та ототоксичні препарати (клас ефектів парентерального застосування аміноглікозидів);</p>	<p>наприклад фуросемідом або етакриновою кислотою, які чинять ототоксичну дію. Деякі діуретики можуть посилювати токсичність аміноглікозидів внаслідок зміни концентрації антибіотика в сироватці крові та тканинах. Не слід призначати тобраміцин одночасно з фуросемідом, етакриновою кислотою, сечовиною або внутрішньовенним чи пероральним манітолом.</p>
---	--

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
<p>Застосування під час вагітності або годування груддю;</p>	<p>Застосування тобраміцину під час вагітності або годування груддю можливе лише за умови, якщо очікувана користь для матері перевищує ризики для плода або дитини. Не отримано належних даних щодо застосування тобраміцину шляхом інгаляції вагітним жінкам. При досягненні високих системних концентрацій у вагітних жінок аміноглікозиди можуть становити ризик для плода (наприклад, вроджена глухота). У разі застосування Тобраміцин-Віста під час вагітності або якщо вагітність настала під час лікування тобраміцином, пацієнтку слід попередити про потенційні ризики для плода. При системному застосуванні тобраміцин виділяється у грудне молоко. Не встановлено, чи при інгаляційному застосуванні тобраміцину досягаються достатньо високі концентрації в сироватці крові для його виявлення у грудному молоці. Через можливий ризик розвитку ототоксичності та нефротоксичності у новонароджених, пов'язаний із тобраміцином, слід прийняти рішення щодо відміни годування груддю або відміни лікування тобраміцином.</p>
<p>Застосування пацієнтам, яка раніше отримували аміноглікозиди;</p>	<p>Аміноглікозиди можуть посилювати м'язову слабкість через потенційну курареподібну дію на нейром'язову функцію. Лікар повинен враховувати можливість того, що аміноглікозиди можуть призводити до вестибулярної та слухової токсичності, і тому необхідно оцінювати функцію слуху під час застосування Тобраміцину-Віста. Пацієнтам із фактором ризику внаслідок попереднього тривалого системного прийому аміноглікозидів, рекомендується провести аудіометричні дослідження до початку лікування тобраміцином. Слід зважати на виникнення шуму у вухах, оскільки це може бути проявом ототоксичності. Якщо пацієнт повідомляє про виникнення шуму у вухах або втрату слуху під час терапії аміноглікозидами, лікар повинен розглянути можливість проведення аудіологічного обстеження.</p>

	За можливості, рекомендується проведення періодичних аудіограм у пацієнтів при тривалому лікуванні, оскільки це обумовлює підвищення ризику розвитку ототоксичності. Пацієнти, які отримують супутнє парентеральне лікування аміноглікозидами, мають перебувати під належним клінічним контролем, зважаючи на ризик виникнення кумулятивної токсичності.
Застосування у пацієнтів із помірною та тяжкою нирковою недостатністю;	Тобраміцин слід з обережністю застосовувати хворим зі встановленими або підозрюваними порушеннями функції нирок, функції вестибулярного і слухового апаратів, або нейроп'язовою дисфункцією та при гострому активному кровохарканні. Необхідно проводити постійний контроль функції нирок і восьмої пари черепних нервів у пацієнтів зі встановленою або підозрюваною нирковою недостатністю, а також у пацієнтів з вихідними показниками функції нирок у межах норми, але з проявами ниркової дисфункції під час проведення лікування.
Застосування пацієнтам, яка раніше отримували стероїди або інші антибактеріальні засоби;	Інші препарати, що збільшують потенційну токсичність аміноглікозидів при парентеральному введенні: амфотерицин В, цефалотин, циклоспорин, такролімус, поліміксин (ризик посилення нефротоксичності), препарати платини (ризик посилення нефротоксичності та ототоксичності). Слід уникати застосування у комбінації з тобраміцином антихолінестерази та ботулотоксину через їх нейроп'язову дію. За даними клінічних досліджень, у пацієнтів, які приймали інгаляційний тобраміцин одночасно з дорназою альфа, муколітиками, агоністами групи В, інгаляційними кортикостероїдами та іншими пероральними або парентеральними антипсевдомональними антибіотиками, виявлено аналогічні побічні реакції, як і у пацієнтів контрольної групи.
Демографічні показники ризику виникнення глухоти, пов'язаної з аміноглікозидами	При досягненні високих системних концентрацій у вагітних жінок аміноглікозида можуть становити ризик для плода (наприклад, вроджена глухота).

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для лікарського засобу ТОБРАМІЦИН-ВІСТА, розчин для інгаляцій наявна інструкція для його медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей лікарський засіб не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

Цей лікарський засіб не має спеціальних умов та обмежень для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді) післяреєстраційні дослідження не заплановані.

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ
Не застосовується.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	24.12.2021	-	Перший ПУР змін не було.
0.2	21.04.2022	Змін проблем з безпеки не було.	<ul style="list-style-type: none">- Внесено правки та корективи до проекту тексту інструкції (Додаток 2).- ЧАСТИНА I. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ