

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Tobramicin Teva 300 mg/5 ml inhalacijska raztopina za nebulator

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 5-mililitrska ampula vsebuje 300 mg tobramicina kar predstavlja en odmerek.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Inhalacijska raztopina za nebulator.

Bistra do rahlo rumenkasta raztopina.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tobramicin Teva inhalacijska raztopina za nebulator je indicirano pri bolnikih s cistično fibrozo (CF), starih 6 let ali več, za dolgoročno obvladovanje kronične okužbe pljuč, ki jo povzroča bakterija *Pseudomonas aeruginosa*.

Pri tem je treba vzeti v obzir uradne smernice o ustrezni uporabi protibakterijskih zdravil.

#### 4.2 Odmerjanje in načini uporabe

Zdravilo Tobramicin Teva inhalacijska raztopina za nebulator se uporablja za inhaliranje in ni namenjeno parenteralni uporabi.

##### Odmerjanje

Priporočen odmerek za odrasle in otroke je ena ampula dvakrat dnevno, 28 dni. Odmerni interval naj bo čim bližje 12 uram in ne sme biti manjši od 6 ur. Po 28 dneh terapije naj bolniki prenehajo z uporabo tobramicina za nadaljnjih 28 dni. Ohraniti je treba cikel 28 dni aktivnega zdravljenja in 28 dni premora med zdravljenjem.

Odmerka se ne prilagaja glede na telesno maso. Vsi bolniki naj prejmejo eno ampulo 300 mg tobramicina dvakrat dnevno.

Vkontroliranih 6 mesečnih kliničnih študijah, s spodaj navedenim režimom odmerjanja tobramicina, se je pokazalo, da se je med 28-dnevnimi obdobji premora izboljšanje pljučne funkcije ohranilo nad izhodiščno vrednostjo.

## Režim odmerjanja tobramicina v kontroliranih kliničnih študijah

| Cikel 1                                                                       |                              | Cikel 2                                                                       |                              | Cikel 3                                                                       |                              |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 28 dni                                                                        | 28 dni                       | 28 dni                                                                        | 28 dni                       | 28 dni                                                                        | 28 dni                       |
| tobramicin<br>300 mg<br>dvakrat<br>dnevno<br>skupaj s<br>standardno<br>oskrbo | samo<br>standardna<br>oskrba | tobramicin<br>300 mg<br>dvakrat<br>dnevno<br>skupaj s<br>standardno<br>oskrbo | samo<br>standardna<br>oskrba | tobramicin<br>300 mg<br>dvakrat<br>dnevno<br>skupaj s<br>standardno<br>oskrbo | samo<br>standardna<br>oskrba |

Varnost in učinkovitost dolgoročnega obvladovanja kronične okužbe pljuč, ki jo povzroča *Pseudomonas aeruginosa*, sta bili ocenjeni v kontroliranih in odprtih študijah, ki so trajale do 96 tednov (12 ciklov). Študij pri bolnikih, mlajših od 6 let, pri bolnikih s forsiranim ekspiracijskim volumnom v 1 sekundi (FEV<sub>1</sub>) <25 % ali >75 % predvidenega, ali pri bolnikih, koloniziranih z bakterijami *Burkholderia cepacia* niso izvajali.

Terapijo mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z obvladovanjem cistične fibroze. Ciklično zdravljenje s tobramicinom je treba nadaljevati, dokler zdravnik meni, da ima bolnik klinične koristi od uvedbe tobramicina v režim zdravljenja. Če se pokaže klinično poslabšanje pljučne funkcije, je treba premisliti o dodatni terapiji proti bakteriji *pseudomonas*. V kliničnih študijah se je izkazalo, da mikrobiološko poročilo, ki kaže na odpornost na zdravilo *in vitro*, ne izključuje nujno klinične koristi za bolnika.

Posebne skupine bolnikov*Starejši (≥65 let)*

Za to skupino bolnikov ni zadostnih podatkov, ki bi podprli priporočilo za ali proti prilagoditvi odmerka.

*Bolniki z okvaro ledvic*

Za to skupino bolnikov ni podatkov, ki bi podprli priporočilo za ali proti prilagoditvi odmerka tobramicina. Oglejte si informacije o nefrotoksičnosti v poglavju 4.4 in informacije o izločanju v poglavju 5.2.

*Bolniki z okvaro jeter*

Na bolnikih z okvaro jeter ni bila izvedena nobena raziskava. Ker se tobramicin ne presnavlja, ni pričakovati, da bi okvare jeter vplivale na izpostavljenost tobramicinu.

*Bolniki po presaditvi organov*

Glede uporabe tobramicina pri bolnikih po presaditvi organov ni zadovoljivih podatkov.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitosti tobramicina pri otrocih, mlajših od 6 let, še ni dokazana. Podatki, ki so trenutno na voljo, so opisani v poglavju 5.1, toda na podlagi teh ni mogoče podati priporočila o odmerjanju.

Načini uporabe

Vsebine ampule je treba izprazniti v nebulator in inhalirati približno 15 minut z ročnim nebulatorjem za večkratno uporabo PARI LC PLUS s primernim kompresorjem. Primerni kompresorji so tisti, ki – kadar so priklopljeni na nebulator PARI LC PLUS – zagotavljajo hitrost pretoka 4 – 6 l/min in/ali protitlak 110 – 217 kPa. Pri oskrbi in uporabi nebulatorja in kompresorja je treba upoštevati navodila proizvajalca.

Bolnik inhalira tobramicin, medtem ko sedi ali stoji in normalno diha skozi ustnik nebulatorja. Pri dihanju skozi usta si lahko bolnik pomaga s ščipalko za nos. Bolnik naj nadaljuje s standardnim režimom fizioterapije prsnega koša. Uporaba ustreznih bronhodilatatorjev se naj nadaljuje v skladu s klinično potrebo. Kadar bolniki prejema več različnih terapij za dihala, je priporočljivo, da si te sledijo v naslednjem vrstnem redu: bronhodilatator, fizioterapija prsnega koša, druga zdravila za inhaliranje in na koncu tobramicin.

#### Najvišji tolerirani dnevni odmerek

Najvišji tolerirani dnevni odmerek tobramicina ni ugotovljen.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino, kateri koli drugi aminoglikozid ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Splošna opozorila

Za informacije o plodnosti, nosečnosti in dojenju glejte poglavje 4.6.

Pri bolnikih z znano motnjo ledvične, slušne, vestibularne ali živčno-mišične funkcije ali sumom nanjo ali pri bolnikih s hudo aktivno hemoptizo je treba tobramicin uporabljati previdno.

#### Spremljanje koncentracij tobramicina v serumu

Koncentracije tobramicina v serumu je treba spremljati pri bolnikih z ugotovljeno motnjo slušne ali ledvične funkcije ali sumom nanjo. Če se pri bolniku, ki prejema tobramicin, pojavi ototoksičnost ali nefrotoksičnost, je treba zdravljenje s tobramicinom prekiniti, dokler koncentracija v serumu ne pade pod 2 µg/ml.

Koncentracije tobramicina v serumu je treba spremljati pri bolnikih, ki prejema sočasno parenteralno terapijo z aminoglikozidi (ali drugimi zdravili, ki lahko vplivajo na izločanje skozi ledvice). Te bolnike je treba spremljati, kakor je klinično ustrezno.

Koncentracijo tobramicina v serumu je treba spremljati samo z vensko punkcijo in ne z jemanjem krvnega vzorca na prstu. Kontaminacija kože prstov s tobramicinom lahko privede do lažnega povišanja izmerjenih ravni zdravila v serumu. Taki kontaminaciji se ni mogoče povsem izogniti z umivanjem rok pred testiranjem.

#### Bronhospazem

Bronhospazem se lahko pojavi pri inhaliranju zdravil, tudi pri tobramicinu za nebuliranje. Prvi odmerek tobramicina je treba dati pod nadzorom, pred inhalacijo z nebulatorjem pa je treba uporabiti bronhodilatator, če ga bolnik že sicer uporablja v svoji shemi zdravljenja. FEV<sub>1</sub> je treba izmeriti pred in po inhaliranju z nebulatorjem. Če pri bolniku, ki ne prejema bronhodilatatorja, opazimo znake bronhospazma, ki ga je povzročilo zdravljenje, je treba test ponoviti ob drugi priložnosti z uporabo bronhodilatatorja. Dokazi o bronhospazmu ob terapiji z bronhodilatatorjem lahko kažejo na alergijsko reakcijo. V primeru suma na alergijsko reakcijo je treba prekiniti uporabo tobramicina. Bronhospazem je treba zdraviti, kakor je medicinsko ustrezno.

#### Nevromuskulatorne (živčno-mišične) motnje

Tobramicin je treba uporabiti zelo previdno pri bolnikih z znano živčno-mišično motnjo ali sumom nanjo, kot so denimo parkinsonizem ali druga stanja, za katera je značilna miastenija, vključno z miastenijo gravis, saj lahko aminoglikozidi poslabšajo mišično oslabelost zaradi morebitnega učinka na nevromuskulatorno funkcijo podobnega kurareju.

#### Nefrotoksičnost

Čeprav je nefrotoksičnost povezana s parenteralno terapijo z aminoglikozidi, pa med kliničnimi preskušanji s tobramicinom ni bilo dokazov o nefrotoksičnosti.

Pri bolnikih z znano motnjo ledvične funkcije ali sumom nanjo je treba zdravlilo uporabiti previdno in spremljati koncentracije tobramicina v serumu. Bolniki s hudo okvaro ledvic, tj. serumski kreatinin  $> 2 \text{ mg/dl}$  ( $176,8 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ), niso bili vključeni v klinične študije.

Trenutna klinična praksa kaže na to, da je treba oceniti izhodiščno funkcijo ledvic. Ravni sečnine in kreatinina je treba ponovno oceniti po vsakih 6 zaključenih ciklih terapije s tobramicinom (180 dni terapije inhaliranja aminoglikozida v nebulatorju).

Glej tudi poglavje »Spremljanje koncentracij tobramicina v serumu« zgoraj.

#### Ototoksičnost

O ototoksičnosti, ki se kaže kot slušna in vestibularna toksičnost, so poročali pri parenteralni uporabi aminoglikozidov. Vestibularna toksičnost se lahko kaže kot vrtoglavica, ataksija ali omotica.

Ototoksičnost, merjena s poročili o izgubi sluha ali z avdiometričnimi ocenami, se med kontroliranimi kliničnimi študijami terapije s tobramicinom ni pojavila. V odprtih študijah in po začetku trženja zdravila so pri nekaterih bolnikih, ki so že dlje časa ali pa sočasno prejemali aminoglikozide intravenozno, poročali o izgubi sluha. Bolniki z izgubo sluha so pogosto poročali o tinitusu. Zdravniki naj upoštevajo možnost, da aminoglikozidi povzročijo vestibularno in kohlearno toksičnost, ter med terapijo s tobramicinom ustrezno ocenjujejo slušno funkcijo. Pri bolnikih s predispozicijo tveganja za ototoksičnost zaradi predhodne dolgotrajne sistemske terapije z aminoglikozidi je morda potrebno premisliti o oceni sluha pred uvedbo terapije s tobramicinom. Nastop tinitusa (piskanja v ušesih ali glavi) je znak za previdnost, saj gre za tipični simptom ototoksičnosti.

Pri predpisovanju tobramicina bolnikom z ugotovljeno motnjo slušne ali vestibularne funkcije ali sumom nanjo je potrebna previdnost. Zdravniki naj premislijo o oceni sluha pri bolnikih, ki kažejo znake okvare slušne funkcije ali pri katerih obstaja povečano tveganje za okvaro slušne funkcije.

Če bolnik med terapijo z aminoglikozidi poroča o tinitusu ali izgubi sluha, mora zdravnik razmisliti o napotitvi bolnika na preiskavo sluha.

Glej tudi »Spremljanje koncentracij tobramicina v serumu« zgoraj.

#### Hemoptiza

Inhaliranje raztopin za nebulator lahko povzroči refleks kašlja. Uporaba tobramicina pri bolnikih z aktivno hudo hemoptizo naj bo predpisana samo, če koristi zdravljenja po mnenju zdravnika prevladajo nad tveganji za povzročitev nadaljnjih krvavitev.

#### Mikrobiološka odpornost

V kliničnih študijah so nekateri bolniki, ki so se zdravili s tobramicinom, kazali povišane vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije aminoglikozidov za testirane izolate *P. aeruginosa*. Obstaja teoretično tveganje, da lahko bolniki, zdravljeni z raztopino tobramicina za nebulator, razvijejo izolate *P. aeruginosa*, ki so odporni na intravenozni tobramicin (glejte poglavje 5.1).

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja niso bile izvedene.

V kliničnih študijah so bolniki, ki so jemali tobramicin sočasno z dornazo alfa,  $\beta$ -agonisti, inhalirali kortikosteroide in jemali druge peroralne ali parenteralne antibiotike proti bakteriji pseudomonas, kazali neželene učinke, ki so bili podobni tistim v kontrolni skupini.

Sočasni in/ali zaporedni uporabi tobramicina z drugimi zdravili z možnimi nevrotoksičnimi, nefrotoksičnimi ali ototoksičnimi učinki se je treba izogniti. Nekateri diuretiki lahko okrepijo toksičnost aminoglikozidov, s tem ko spremenijo koncentracije antibiotikov v serumu in tkivu. Tobramicina se ne sme uporabljati sočasno z etakrinsko kislino, furosemidom, sečnino ali intravenskim manitolom.

Med druga zdravila, za katera je bilo ugotovljeno, da povečujejo možno toksičnost parenteralno danih aminoglikozidov, spadajo:

Amfotericin B, cefalotin, ciklosporin, takrolimus, polimiksini (povečano tveganje za nefrotoksičnost); spojine platine (povečano tveganje za nefrotoksičnost in ototoksičnost); Antiholinesteraze, botulinski toksin (učinki na nevromuskulaturo).

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Tobramicin se ne sme uporabljati med nosečnostjo ali dojenjem, razen če koristi za mater prevladajo nad tveganji za plod oz. dojenčka.

##### Nosečnost

O uporabi tobramicina z inhaliranjem pri nosečnicah ni zadovoljivih podatkov. Študije na živalih ne kažejo teratogenega učinka tobramicina (glejte poglavje 5.3). Vendar pa lahko aminoglikozidi škodujejo plodu (npr. prirojena gluhost), kadar pride pri nosečnici do visoke sistemske koncentracije. Če je tobramicin uporabljen med nosečnostjo ali če bolnica zanosi med uporabo tobramicina, jo je treba obvestiti o morebitni nevarnosti za plod.

##### Dojenje

Tobramicin se iz krvnega obtoka izloča v materino mleko. Ni znano, ali bi inhalirani tobramicin povzročil dovolj visoko serumsko koncentracijo, da bi ga zaznali v materinem mleku. Zaradi možne ototoksičnosti in nefrotoksičnosti tobramicina pri dojenčkih se je treba odločiti, ali prekiniti z dojenjem ali pa ukiniti terapijo s tobramicinom.

##### Plodnost

V študijah na živalih ni bil zaznan vpliv na plodnost samcev ali samic po subkutani aplikaciji (glejte poglavje 5.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Tobramicin ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Opravili so dve vzporedni, 24-tedenski, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani klinični študiji s tobramicinom pri 520 bolnikih s cistično fibrozo, starih od 6 do 63 let.

Najpogostejše ( $\geq 10\%$ ) poročani neželeni učinki v s placebom kontroliranih študijah s tobramicinom, so bili kašelj, faringitis, produktiven kašelj, astenija, rinitis, dispneja, zvišana telesna temperatura (pireksija), pljučna bolezen, glavobol, bolečine v prsnem košu, spremenjena barva sputuma, hemoptiza, anoreksija, poslabšan izvid preskusa pljučne funkcije, astma, bruhanje, bolečine v trebuhu, hripavost (disfonija), slabost (navzea) in izguba telesne mase.

O večini teh dogodkov so s podobno ali višjo pogostostjo poročali tudi bolniki, ki so prejeli placebo. Hripavost (disfonija) in zvenenje v ušesih (tinitus) sta bila edina neželena učinka, ki ju je sporočilo znatno več bolnikov, zdravljenih s tobramicinom (12,8 % v skupini s tobramicinom v primerjavi s 6,5 % v skupini s placebom oz. 3,1 % v skupini s tobramicinom v primerjavi z 0 % v skupini s placebom). Te epizode tinitusa so bile prehodne in so izzvanele brez prekinitve terapije s tobramicinom ter niso bile povezane s trajno izgubo sluha ob testiranju z avdiogramom. Tveganje za tinitus se ni povečalo pri ponovljenih ciklih izpostavljenosti tobramicinu (glejte poglavje 4.4 Ototoksičnost).

Povzetek neželenih učinkov v razpredelnici

V 24-tedenskih, s placebom kontroliranih študijah in njunih odprtih razširitvah aktivnega zdravljenja je po 48, 72 oz. 96 tednih skupno 313, 264 oz. 120 bolnikov zaključilo zdravljenje s tobramicinom.

V Preglednici 1 je navedena pojavnost neželenih učinkov zdravila, nastalih med zdravljenjem, glede na naslednje kriterije: sporočeno s pojavnostjo  $\geq 2\%$  pri bolnikih, ki so prejeli tobramicin, višja pojavnost v kraku s tobramicinom ter ocenjeno kot povezano z zdravilom pri  $\geq 1\%$  bolnikov.

Neželeni učinki zdravila iz kliničnih študij so navedeni v skladu z organskimi sistemi po MedDRA. Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki zdravila razvrščeni po pogostosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki zdravila navedeni po padajoči resnosti. Poleg tega je navedena tudi temu ustrezna kategorija pogostnosti po konvenciji (CIOMS III) za vsak neželeni učinek: zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ); pogosto ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); redko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ); zelo redko ( $< 1/10\,000$ ), vključno s posamičnimi poročili.

**Preglednica 1      Neželeni učinki v kliničnih preskušanjih**

| Neželeni učinki                                                | Kategorija pogostnosti |
|----------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>                       |                        |
| laringitis                                                     | pogosto                |
| <b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>           |                        |
| tinitus                                                        | pogosto                |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b> |                        |
| pljučna bolezen                                                | zelo pogosto           |
| rinitis                                                        | zelo pogosto           |
| disfonija (hripavost)                                          | zelo pogosto           |
| spremenjena barva sputuma                                      | zelo pogosto           |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>   |                        |
| mialgija                                                       | pogosto                |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>         |                        |
| slabo počutje                                                  | pogosto                |
| <b>Preiskave</b>                                               |                        |
| slabši izvid preskusa pljučne funkcije                         | zelo pogosto           |

S trajanjem izpostavljenosti tobramicinu v dveh odprtih podaljšanih študijah, se je povečala pojavnost produktivnega kašlja in poslabšanega izvida preskusa pljučne funkcije, po drugi strani pa se je zmanjšala pojavnost disfonije. Na splošno se je pojavnost neželenih učinkov, povezanih s spodaj navedenimi organskimi sistemi po MedDRA, zmanjšala, s tem ko se je povečala izpostavljenost tobramicinu: bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora; bolezni prebavil ter splošne motnje in stanja mesta aplikacije.

**Neželeni učinki, ki izhajajo iz spontanah poročil**

Spontano poročani neželeni učinki, navedeni spodaj, so bili sporočeni prostovoljno, zaradi česar ni vedno mogoče zanesljivo ugotoviti pogostnosti ali vzročnega razmerja z izpostavljenostjo zdravilu.

**Bolezni živčevja**

izguba glasu (afonija), motnja okušanja (disgevizija)

**Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta**

izguba sluha

**Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora**

bronhospazem, bolečine v ustih in žrelu

**Bolezni kože in podkožja**

preobčutljivost, srbenje (pruritus), urtikarija, izpuščaj

V odprtih študijah in izkušnjah med trženjem zdravila so nekateri bolniki, ki so že dlje časa ali pa sočasno jemali aminoglikozide intravensko, poročali o izgubi sluha (glejte poglavje 4.4). Parenteralni aminoglikozidi so povezani s preobčutljivostjo, ototoksičnostjo in nefrotoksičnostjo (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Zaradi inhaliranja zdravila je sistemska biorazpoložljivost tobramicina nizka. Simptomi prevelikega odmerka aerosola lahko vključujejo hudo hripavost.

V primeru nenamerne zaužitja zdravila Tobramicin Teva inhalacijska raztopina za nebulator je toksičnost malo verjetna, saj se tobramicin slabo absorbira iz nepoškodovanega prebavnega trakta.

V primeru nenamerne intravenozne aplikacije zdravila Tobramicin Teva inhalacijska raztopina za nebulator se lahko pojavijo znaki in simptomi parenteralnega prevelikega odmerka tobramicina, ki vključujejo omotico, tinitus, vrtoglavico, izgubo ostrine sluha, dihalno stisko in/ali živčno-mišično blokado in okvaro ledvic.

Akutno toksičnost je treba zdraviti s takojšnjo ukinitvijo tobramicina ter izvesti izhodiščne preiskave ledvične funkcije. Pri spremljanju prevelikega odmerjanja je lahko koristno merjenje koncentracije tobramicina v serumu. V primeru prevelikega odmerka je treba preučiti možnost medsebojnega delovanja zdravil ter s tem povezanih sprememb izločanja tobramicina ali katerega drugega zdravila.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakološke lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: aminoglikozidni antibiotiki,  
oznaka ATC: J01GB01

#### Mehanizem delovanja

Tobramicin je aminoglikozidni antibiotik, ki ga izdelujejo bakterije *Streptomyces tenebrarius*. Deluje predvsem tako, da ovira sintezo proteinov, kar spremeni prepustnost celične membrane in povzroči progresiven razkroj celične ovojnice in končno smrt celice. V koncentracijah, ki so enake ali nekoliko višje od inhibitornih, deluje baktericidno.

#### Mejne vrednosti

Ugotovljene mejne vrednosti za občutljivost bakterij pri parenteralnem vnosu tobramicina ne ustrezajo vnosu zdravila v obliki aerosola.

Sputum pri cistični fibrozi (CF) zavira lokalno biološko delovanje nebuliziranih aminoglikozidov, zato morajo biti koncentracije tobramicina v slini po inhalaciji vsaj 10-krat in 25-krat višje od minimalne

inhibitorne koncentracije (MIK), za zaviranje rasti bakterije *P. aeruginosa* in baktericidno delovanje. V kontroliranih kliničnih preskušanjih je 97 % bolnikov, ki so prejeli inhalirani tobramicin, v sputumu doseglo koncentracije, enake 10-kratniku najvišje MIK *P. aeruginosa*, izolirane pri bolniku, medtem ko je 95 % bolnikov, ki so prejeli inhalirani tobramicin, doseglo 25-kratnik najvišje MIK. Klinična korist je še vedno dosežena pri večini bolnikov, ki gojijo seve z vrednostmi MIK nad parenteralno mejno vrednostjo.

#### Občutljivost

Ker pri vnosu zdravila z nebuliranjem ni na voljo običajnih mejnih vrednosti za občutljivost bakterij, je potrebna previdnost pri opredelitvi, kateri organizmi so občutljivi oziroma neobčutljivi na nebuliziran tobramicin. Vendar pa se je v kliničnih študijah izkazalo, da mikrobiološko poročilo, ki kaže na odpornost na zdravilo *in vitro*, ne izključuje nujno klinične koristi za bolnika.

Pri večini bolnikov z izolati *P. aeruginosa* in MIK tobramicina  $<128 \mu\text{g/ml}$  ob izhodišču se je pljučna funkcija po zdravljenju z inhaliranjem tobramicina izboljšala. Za bolnike z izolatom *P. aeruginosa* in MIK  $\geq 128 \mu\text{g/ml}$  ob izhodišču je manj verjetno, da bodo pokazali klinični odgovor. Vendar pa se je pri 7 od 13 bolnikov (54 %) v preskušanjih, kontroliranih s placebom, ki so pridobili izolate z MIK  $\geq 128 \mu\text{g/ml}$ , medtem ko so inhalirali tobramicin, pljučna funkcija izboljšala.

Skozi celotno obdobje 96 tednov, kolikor so trajale nadaljevalne študije, se je MIK50 tobramicina za *P. aeruginosa* povečala iz 1 na 2  $\mu\text{g/mL}$ , MIK90 pa je narasla iz 8 na 32  $\mu\text{g/ml}$ .

Na podlagi *in vitro* podatkov in/ali izkušenj iz kliničnih preskušanj je mogoče pričakovati, da se bodo organizmi, ki povzročajo okužbe pljuč pri cistični fibrozi (CF), odzivali na zdravljenje z inhaliranjem tobramicina, kot je prikazano:

|             |                                                                                                       |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| občutljiv   | <i>Pseudomonas aeruginosa</i><br><i>Haemophilus influenzae</i><br><i>Staphylococcus aureus</i>        |
| neobčutljiv | <i>Burkholderia cepacia</i><br><i>Stenotrophomonas maltophilia</i><br><i>Alcaligenes xylosoxidans</i> |

V kliničnih študijah je zdravljenje z inhaliranim tobramicinom pokazalo majhno, a jasno povečanje MIK tobramicina, amikacina in gentamicina za testirane izolate *P. aeruginosa*. Vsakih dodatnih 6 mesecev zdravljenja je povzročilo postopno povišanje v podobnem obsegu kot so ga opazili v 6 mesecih kontroliranih študij. Najpogostejši mehanizem odpornosti na aminoglikozide, opažen pri *P. aeruginosa*, izolirane iz kronično okuženih bolnikov s CF, je neprepustnost, opredeljena s splošnim pomanjkanjem občutljivosti za vse aminoglikozide. Pokazalo se je tudi, da *P. aeruginosa*, izolirana iz bolnikov s CF, kaže prilagodljivo odpornost na aminoglikozide, za katero je značilna vrnitev občutljivosti po ukinitvi antibiotika.

#### Druge informacije

Ni dokazov, da so bili bolniki, zdravljeni do 18 mesecev z inhaliranim tobramicinom, izpostavljeni večjemu tveganju za okužbo z *B. cepacia*, *S. maltophilia* ali *A. xylosoxidans*, kot bi pričakovali pri bolnikih, ki niso bili zdravljeni s tobramicinom. Vrste *Aspergillus* so pogosteje odkrili iz sputuma bolnikov, ki so prejeli tobramicin; vendar so o kliničnih posledicah, kot je alergijska bronhopulmonalna aspergiloza (ABPA), poročali redko in s podobno pogostostjo kot v kontrolni skupini.

Kliničnih podatkov o varnosti in učinkovitosti pri otrocih  $< 6$  let ni dovolj.

V odprti nekontrolirani študiji so 88 bolnikov s CF (37 bolnikov, starih od 6 mesecev do 6 let, 41 bolnikov, starih od 6 do 18 let in 10 bolnikov, starejših od 18 let) z zgodnjo (nekronično) okužbo s *P. aeruginosa* 28 dni zdravili s tobramicinom. Po 28 dneh so bili bolniki randomizirani v razmerju 1:1 bodisi na prekinitev (n=45) bodisi na nadaljnje 28-dnevno zdravljenje (n=43).

Primarni opazovan izid je bila mediana časa do ponovitve *P. aeruginosa* (katerega koli seva), ki je znašala 26,1 oz. 25,8 meseca za 28-dnevno oz. 56-dnevno skupino. Ugotovljeno je bilo, da je bilo v 28-dnevni skupini 93 % bolnikov brez okužbe s *P. aeruginosa* 1 mesec po koncu zdravljenja v primerjavi s 56-dnevno skupino, kjer je bil ta delež 92 %.. Uporaba tobramicina z režimom odmerjanja, daljšim od 28 dni neprekinjenega zdravljenja, ni odobrena.

V dvojno slepem, randomiziranem, s placebom kontroliranim preskušanju je sodelovalo 51 bolnikov, starih od 3 mesece do manj kot 7 let, s potrjeno diagnozo CF in zgodnjo kolonizacijo s *P. aeruginosa* (opredeljeno kot: bodisi prva pozitivna kultura na splošno ali prva pozitivna kultura po vsaj 1-letni anamnezi negativnih kultur), ki so bili zdravljeni s tobramicinom 300 mg/5 ml ali placebom, inhaliranim preko nebulatorja (PARI LC PLUS®) dvakrat na dan v obdobju 28 dni. Bolniki, ki so bili v preteklem letu zdravljeni z antipsevdomonalno terapijo, so bili izključeni. Skupno 26 bolnikov je bilo randomiziranih na prejemanje tobramicina in 25 bolnikov na prejemanje placeba. Primarni izid je temeljil na deležu bolnikov brez kolonizacije s *P. aeruginosa*, ocenjene s kulturo brisa sputuma/žrela po zaključku 28-dnevnega obdobja zdravljenja, ki je znašal 84,6 % (22 od 26 bolnikov) za skupino s tobramicinom in 24 % (6 od 25 bolnikov) za skupino s placebom ( $p < 0,001$ ). Pogostnost, vrsta in resnost opaženih neželenih učinkov pri otrocih mlajših od 7 let so bili skladni z znanim varnostnim profilom tobramicina.

Uporaba tobramicina ni indicirana pri otrocih, starih < 6 let (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje in način uporabe).

#### Klinična učinkovitost

Dve enako zasnovani, dvojno slepi, randomizirani, s placebom kontrolirani 24-tedenski klinični študiji vzporednih skupin (študija 1 in študija 2) sta bili izvedeni med bolniki s cistično fibrozo in s *P. aeruginosa* v podporo prvotni pridobitvi dovoljenja za promet leta 1999. V ti študiji je bilo vključenih 520 preiskovancev, ki so imeli izhodiščni FEV1 med 25 % in 75 % njihove predvidene normalne vrednosti. Bolniki, ki so bili mlajši od 6 let ali z izhodiščno vrednostjo kreatinina > 2 mg/dl ali z bakterijo *Burkholderia cepacia*, izolirano iz sputuma, so bili izključeni. V teh kliničnih študijah je 258 bolnikov prejemalo terapijo s tobramicinom ambulantno z uporabo ročnega nebulatorja PARI LC PLUS™ za večkratno uporabo in kompresorjem DeVilbiss® Pulmo-Aide®.

V vsaki študiji je pri bolnikih, ki so se zdravili s tobramicinom, prišlo do znatnega izboljšanja pljučne funkcije in znatnega zmanjšanja koncentracije *P. aeruginosa* -izražene v enotah, ki tvorijo kolonije (CFU - colony forming units)- v sputumu med obdobji jemanja zdravila. Povprečni FEV1 je ostal nad izhodiščem v 28-dnevnih obdobjih brez zdravila, čeprav se je v večini primerov nekoliko obrnil. Gostota bakterij v sputumu se je v obdobjih brez zdravila vrnila na izhodiščno vrednost. Zmanjšanje gostote bakterij v sputumu je bilo v vsakem naslednjem ciklu manjše.

Bolniki, zdravljeni s tobramicinom, so v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo, v povprečju imeli manj dni hospitalizacije in so potrebovali manj dni parenteralnih antipsevdomonalnih antibiotikov.

V razširitvah odprtih študij 1 in 2 je 396 bolnikov od 464 zaključilo eno od dveh 24-tedenskih dvojno slepih študij. Skupno je 313, 264 oz. 120 bolnikov zaključilo 48, 72 oziroma 96 tednov zdravljenja s tobramicinom. Stopnja upadanja pljučne funkcije je bila po uvedbi zdravljenja s tobramicinom bistveno manjša od tiste, ki so jo opazili pri bolnikih, ki so prejemali placebo v obdobju dvojno slepega randomiziranega zdravljenja. Ocenjeni naklon v regresijskem modelu poslabšanja pljučne funkcije je bil -6,52 % med slepim zdravljenjem s placebom in -2,53 % med zdravljenjem s tobramicinom ( $p = 0,0001$ ).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Tobramicin je kationska polarna molekula, ki ne prehaja zlahka preko epitelijskih membran. Pričakovati je, da bo sistemska izpostavljenost tobramicinu po vdihavanju posledica pljučne absorpcije

frakcije odmerka, ki je doveden v pljuča, saj se tobramicin pri peroralnem dajanju ne absorbira v znatni meri. Biološka uporabnost tobramicina se lahko razlikuje zaradi posameznih razlik v delovanju nebulatorja in patologije dihalnih poti.

#### Koncentracije v sputumu

Deset minut po prvi inhalaciji 300 mg tobramicina je povprečna koncentracija tobramicina v sputumu znašala 1237 µg/g (razpon: 35 do 7414 µg/g). Tobramicin se ne akumulira v sputumu; po 20 tednih zdravljenja s tobramicinom je povprečna koncentracija tobramicina v sputumu 10 minut po inhalaciji znašala 1154 µg/g (razpon: 39 do 8085 µg/g). Opazili so veliko variabilnost koncentracij tobramicina v sputumu. Dve uri po inhalaciji so koncentracije v sputumu padle na približno 14 % ravni tobramicina, ki je bila izmerjena 10 minut po inhalaciji.

#### Koncentracije v serumu

Povprečna serumska koncentracija tobramicina 1 uro po inhalaciji enkratnega 300 mg odmerka tobramicina pri bolnikih s CF je znašala 0,95 µg/ml (razpon: pod mejo kvantifikacije [BLQ - below limit of quantitation] - 3,62 µg/ml). Po 20 tednih zdravljenja je znašala povprečna koncentracija tobramicina v serumu 1 uro po odmerjanju 1,05 µg/ml (razpon: BLQ - 3,41 µg/ml). Za primerjavo, najvišje koncentracije po intravenskem ali intramuskularnem dajanju enkratnega odmerka tobramicina od 1,5 do 2 mg/kg se običajno gibljejo od 4 do 12 µg/ml.

#### Porazdelitev

Tobramicin ostane po apliciranju koncentriran predvsem v dihalnih poteh. Manj kot 10 % tobramicina se veže na plazemske proteine.

#### Biotransformacija

Tobramicin se ne presnavlja in se večinoma izloča nespremenjen v urin.

#### Izločanje

Izločanje tobramicina, danega z inhalacijo, ni raziskano.

Po intravenskem dajanju se tobramicin izloča predvsem z glomerularno filtracijo nespremenjene spojine. Navidezni končni razpolovni čas tobramicina v serumu po inhalaciji enkratnega odmerka 300 mg tobramicina je pri bolnikih s cistično fibrozo znašal 3 ure.

Pričakovati je, da bo delovanje ledvic vplivalo na izpostavljenost tobramicinu, vendar podatkov ni na voljo, saj bolniki s serumskim kreatininom 2 mg/dl (176,8 µmol/l) ali več ali dušikom sečnine v krvi (BUN) 40 mg/dl ali več niso bili vključeni v klinične študije.

Neabsorbirani tobramicin se po apliciranju tobramicina verjetno izloči predvsem z izkašljanim sputumom.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja so pokazali, da poglobitno tveganje za človeka predstavljata nefrotoksičnost in ototoksičnost zdravila. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so ciljni organi toksičnosti ledvice in vestibularna/kohlearna funkcija. Večinoma so toksično delovanje opažali pri sistemskih koncentracijah tobramicina, ki so bile višje od tistih, ki jih je mogoče doseči pri inhalaciji priporočenih kliničnih odmerkov.

V študijah kancerogenosti z inhalacijskim tobramicinom ni prišlo do povečane pojavnosti pri nobeni vrsti tumorja. Tobramicin v sklopu genotoksičnih testov ni kazal genotoksičnega potenciala.

Študij vpliva s tobramicinom za inhaliranje na sposobnost razmnoževanja niso izvajali, vendar subkutana aplikacija tobramicina v odmerkih 100 mg/kg/dan pri podganah in največjem toleriranem odmerku 20 mg/kg/dan pri zajcih v času organogeneze ni delovala teratogeno. Pri višjih parenteralnih

odmerkih (večjih ali enakih 40 mg/kg/dan) pri kuncih ni bilo mogoče oceniti teratogenosti, saj so povzročili toksičnost pri materi in splav. Med nekliničnimi študijami vpliva tobramicina na sposobnost razmnoževanja ototoksičnost pri potomcih ni bila ovrednotena. Na osnovi dostopnih podatkov iz študij na živalih ni mogoče izključiti tveganja za toksično delovanje (na primer za ototoksičnost) pri stopnjah izpostavljenosti v času pred rojstvom.

Pri podganah subkutana aplikacija do 100 mg/kg tobramicina ni vplivala na paritveno vedenje in ni zmanjševala plodnosti niti pri samcih niti pri samicah.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev klorid  
voda za injekcije  
žveplova kislina (za uravnavanje pH)  
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Ker študij kompatibilnosti ni, se to zdravilo ne sme mešati z nobenim drugim zdravilom v nebulatorju.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Mošnjičke iz folije (neodprte ali že odprte) je mogoče hraniti pri temperaturi do 25 °C do 28 dni.

Vsebino ampule je treba uporabiti v celoti takoj po odprtju (glejte poglavje 6.6).

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za informacije o shranjevanju po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

Raztopina tobramicina je lahko rahlo rumenkasta in opazite lahko nekaj razlike v barvi, vendar pa to ni znak izgube aktivnosti, v kolikor je bila raztopina shranjena po priporočilih.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Raztopina tobramicina za nebulator je na voljo v 5-ml ampulah iz polietilena nizke gostote za enkratni odmerek.

V mošnjičku iz folije so zapakirane in zatesnjene 4 ampule. V vsaki škatli je 14 (56 ampul), 28 (112 ampul) ali 42 (168 ampul) mošnjičkov iz folije.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

To zdravilo je sterilna, apirogena raztopina, namenjena izključno za enkratno uporabo. Ker ne vsebuje konzervansov, je treba vsebino celotne ampule uporabiti takoj po odprtju, morebitno neporabljeno raztopino pa zavreči. Odprte ampule ne smete shraniti za ponovno uporabo.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva B.V.  
Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem,  
Nizozemska

**8. ŠTEVILKA DOVOLJENJ(A) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/24/03082/001-003

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum pridobitve dovoljenja: 21. 3. 2024

**10. DATUM REVIZIJE BESEDILA**

11. 07. 2023