

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tobramicin Teva 300 mg/5 ml otopina za nebulizator

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna jednodozna ampula od 5 ml sadrži 300 mg tobramicina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za nebulizator.

Bistra do žućkasta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tobramicin Teva otopina za nebulizator je indicirana za liječenje kronične plućne infekcije uzrokovane bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od navršених 6 godina i starijih.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Tobramicin Teva otopina za nebulizator je namijenjena za inhaliranje i nije namijenjena za parenteralnu primjenu.

Doziranje

Preporučena doza u odraslih i djece iznad 6 godina je jedna ampula dva puta na dan tijekom 28 dana. Razmak između doza bi morao iznositi što je moguće bliže 12 sati te ne smije biti manji od 6 sati. Nakon 28 dana liječenja bolesnici moraju prestati s liječenjem tobramicinom tijekom sljedećih 28 dana. Izmjenični ciklusi od 28 dana liječenja, nakon kojih slijedi 28 dana bez liječenja, moraju se poštivati.

Doziranje se ne određuje prema tjelesnoj težini. Svaki bolesnik treba dobiti jednu ampulu od 300 mg tobramicina dva puta na dan.

Kontrolirana klinička ispitivanja, provedena u razdoblju od 6 mjeseci korištenjem sljedećeg režima doziranja tobramicina, pokazala su da se poboljšanje funkcije pluća održalo iznad osnovne vrijednosti tijekom 28 dana odmora.

Režim doziranja tobramicina u kontroliranim kliničkim ispitivanjima

Ciklus 1		Ciklus 2		Ciklus 3	
28 dana	28 dana	28 dana	28 dana	28 dana	28 dana
Tobramicin 300 mg dva puta dnevno plus standardna njega	Samo standardna njega	Tobramicin 300 mg dva puta dnevno plus standardna njega	Samo standardna njega	Tobramicin 300 mg dva puta dnevno plus standardna njega	Samo standardna njega

Sigurnost i djelotvornost za dugoročno upravljanje kroničnom plućnom infekcijom uzrokovanom *Pseudomonas aeruginosa* procijenjena je u kontroliranim i otvorenim ispitivanjima do 96 tjedana (12 ciklusa), ali nisu proučavani u bolesnika mlađih od 6 godina, u bolesnika s forsiranim ekspiratornim volumenom u 1 sekundi (FEV₁) <25% ili >75% predviđeno, ili u bolesnika koloniziranih s *Burkholderia cepacia*.

Terapiju treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju cistične fibroze. Liječenje tobramicinom treba nastaviti na cikličkoj osnovi sve dok liječnik smatra da bolesnik ima kliničku korist od uključivanja tobramicina u svoj režim liječenja. Ako je evidentno kliničko pogoršanje plućnog statusa, potrebno je razmotriti dodatnu terapiju protiv pseudomonasa. Klinička ispitivanja su pokazala da mikrobiološko izvješće koje ukazuje na *in vitro* rezistenciju na lijekove ne isključuje nužno kliničku korist za bolesnika.

Posebne populacije

Starije osobe (≥ 65 godina)

U ovoj populaciji nema dovoljno podataka koji bi poduprli preporuku za ili protiv prilagodbe doze.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Nema podataka u ovoj populaciji koji podupiru preporuku za ili protiv prilagodbe doze tobramicina. Također pogledajte podatke o nefrotoksičnosti u dijelu 4.4 i podatke o eliminaciji u dijelu 5.2.

Bolesnici s oštećenjem jetre

Nisu provedena ispitivanja na bolesnicima s oštećenjem jetre. Budući da se tobramicin ne metabolizira, ne očekuje se učinak oštećenja jetre na izloženost tobramicinu.

Bolesnici nakon transplantacije organa

Ne postoje odgovarajući podaci za primjenu tobramicina u bolesnika nakon transplantacije organa.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost tobramicina u djece mlađe od 6 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Sadržaj jedne ampule treba isprazniti u nebulizator i primijeniti inhalacijom tijekom otprilike 15 minuta pomoću ručnog PARI LC PLUS nebulizatora za višekratnu upotrebu s odgovarajućim kompresorom. Prikladni kompresori su oni koji, kada su priključeni na nebulizator PARI LC PLUS, daju brzinu protoka od 4 – 6 l/min i/ili protutlak od 110 – 217 kPa. Treba se pridržavati uputa proizvođača za održavanje i korištenje nebulizatora i kompresora.

Tobramicin se udiše dok bolesnik sjedi ili stoji uspravno i normalno diše kroz nastavak za usta nebulizatora. Štikaljke za nos mogu pomoći bolesniku da diše na usta. Bolesnik treba nastaviti sa svojim standardnim režimom fizioterapije prsnog koša. Primjenu odgovarajućih bronhodilatatora treba nastaviti ako se smatra klinički potrebnim. Ako bolesnici primaju nekoliko različitih respiratornih terapija, preporučuje se da se uzimaju sljedećim redoslijedom: bronhodilatator, fizioterapija prsnog koša, drugi inhalacijski lijekovi i na kraju tobramicin.

Najveća podnošljiva dnevna doza

Najviša podnošljiva dnevna doza tobramicina nije utvrđena.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar i bilo koji aminoglikozid, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Opća upozorenja

Za informacije o plodnosti, trudnoći i dojenju, vidjeti dio 4.6.

Tobramicin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s poznatom bubrežnom, slušnom, vestibularnom ili neuromuskularnom disfunkcijom ili sumnjom na nju ili s teškom, aktivnom hemoptizom.

Praćenje koncentracija tobramicina u serumu

U bolesnika s potvrđenom ili suspektom auditivnom ili bubrežnom disfunkcijom potrebno je pratiti koncentracije tobramicina u serumu. Ako u bolesnika koji prima tobramicin dođe do ototoksičnosti ili nefrotoksičnosti, potrebno je prekinuti terapiju tobramicinom dok koncentracija u serumu ne padne ispod 2 µg/ml.

Koncentracije tobramicina u serumu treba pratiti u bolesnika koji istodobno primaju parenteralnu terapiju aminoglikozidima (ili drugim lijekovima koji mogu utjecati na izlučivanje putem bubrega). Ove bolesnike treba nadzirati prema kliničkoj potrebi.

Serumsku koncentraciju tobramicina treba pratiti samo putem venepunkcije, a ne uzorkovanjem krvi iz prsta. Kontaminacija kože prstiju tobramicinom može dovesti do lažno povećanih mjerenja razine lijeka u serumu. Ova se kontaminacija ne može u potpunosti izbjeći pranjem ruku prije testiranja.

Bronhospazam

Bronhospazam se može pojaviti kod inhalacije lijekova, a zabilježen je i kod nebuliziranog tobramicina. Prvu dozu tobramicina treba dati pod nadzorom, koristeći bronhodilatator prije nebulizacije ako je to dio trenutnog režima za bolesnika. FEV1 treba mjeriti prije i nakon nebulizacije. Ako postoje dokazi o bronhospazmu izazvanom terapijom u bolesnika koji ne prima bronhodilatator, test treba ponoviti, jednom drugom prilikom, uz upotrebu bronhodilatatora. Dokaz bronhospazma u prisutnosti terapije bronhodilatatorima može ukazivati na alergijski odgovor. Ako se sumnja na alergijsku reakciju, treba prekinuti primjenu tobramicina. Bronhospazam treba liječiti medicinski primjereno.

Neuromuskularni poremećaji

Tobramicin treba primjenjivati s velikim oprezom u bolesnika s poznatim neuromuskularnim poremećajima ili sumnjom na njih kao što je parkinsonizam ili druga stanja karakterizirana miastenijom, uključujući miasteniju gravis, budući da aminoglikozidi mogu pogoršati mišićnu slabost zbog potencijalnog učinka sličnog kurareu na neuromuskularnu funkciju.

Nefrotoksičnost

Iako je nefrotoksičnost povezana s parenteralnom terapijom aminoglikozidima, nije bilo dokaza o nefrotoksičnosti tijekom kliničkih ispitivanja tobramicina.

Tobramicin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s poznatom bubrežnom disfunkcijom ili sumnjom na nju te je potrebno pratiti koncentracije tobramicina u serumu. Bolesnici s teškim oštećenjem bubrega, tj. serumskim kreatininom >2 mg/dL (176,8 µmol/L), nisu bili uključeni u klinička ispitivanja.

Trenutna klinička praksa sugerira da bi trebalo procijeniti početnu bubrežnu funkciju. Razine uree i kreatinina treba ponovno procijeniti nakon svakih 6 potpunih ciklusa terapije tobramicinom (180 dana terapije nebuliziranim aminoglikozidima).

Vidjeti također „Praćenje koncentracije tobramicina u serumu“ u tekstu gore.

Ototoksičnost

Ototoksičnost, koja se očituje i kao slušna i kao vestibularna toksičnost, prijavljena je kod parenteralnih aminoglikozida. Vestibularna toksičnost može se očitovati vrtoglavicom, ataksijom ili vrtoglavicom. Ototoksičnost, mjerena pritužbama na gubitak sluha ili audiometrijskim procjenama, nije se pojavila s terapijom tobramicinom tijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja. U otvorenim ispitivanjima i iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet, neki su bolesnici s poviješću dugotrajne prethodne ili istodobne primjene intravenskih aminoglikozida doživjeli gubitak sluha. Bolesnici s oštećenjem sluha često su prijavljivali tinitus. Liječnici bi trebali razmotriti mogućnost da aminoglikozidi uzrokuju vestibularnu i kohlearnu toksičnost i provesti odgovarajuće procjene slušne funkcije tijekom terapije tobramicinom. U bolesnika s predisponirajućim rizikom od ototoksičnosti zbog prethodne dugotrajne, sistemske terapije aminoglikozidima, može biti potrebno razmotriti audiološku procjenu prije početka liječenja tobramicinom. Pojava tinitusa zahtijeva oprez jer je to glavni simptom ototoksičnosti.

Potreban je oprez pri propisivanju tobramicina bolesnicima s poznatom ili sumnjom na slušnu ili vestibularnu disfunkciju. Liječnici bi trebali razmotriti audiološku procjenu za bolesnike koji pokazuju bilo kakve znakove slušne disfunkcije ili kod kojih je povećan rizik od slušne disfunkcije. Ako bolesnik prijavi tinitus ili gubitak sluha tijekom terapije aminoglikozidima, liječnik bi trebao razmisliti o upućivanju na audiološku procjenu.

Vidjeti također „Praćenje koncentracije tobramicina u serumu“ u tekstu gore.

Hemoptiza

Inhalacija nebuliziranih otopina može potaknuti refleks kašlja. Primjena tobramicina u bolesnika s teškom, aktivnom hemoptizom smije se provesti samo ako se smatra da koristi liječenja premašuju rizike od izazivanja daljnjeg krvarenja

Mikrobiološka rezistencija

U kliničkim ispitivanjima neki su bolesnici na terapiji tobramicinom pokazali povećanje minimalnih inhibitornih koncentracija aminoglikozida za testirane izolate *P. aeruginosa*. Postoji teoretski rizik da bolesnici koji se liječe nebuliziranim tobramicinom mogu razviti izolate *P. aeruginosa* otporne na intravenski tobramicin (vidjeti dio 5.1).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

U kliničkim ispitivanjima, bolesnici koji su uzimali tobramicin istodobno s dornazom alfa, β -agonistima, inhalacijskim kortikosteroidima i drugim oralnim ili parenteralnim antipseudomonalnim antibioticima, pokazali su profile nuspojava koji su bili slični onima u kontrolnoj skupini.

Treba izbjegavati istodobnu i/ili uzastopnu primjenu tobramicina s drugim lijekovima s neurotoksičnim, nefrotoksičnim ili ototoksičnim potencijalom. Neki diuretici mogu pojačati toksičnost aminoglikozida mijenjanjem koncentracije antibiotika u serumu i tkivu. Tobramicin se ne smije primjenjivati istodobno s etakrinskom kiselinom, furosemidom, ureom ili intravenskim manitolom.

Drugi lijekovi za koje je prijavljeno da povećavaju potencijalnu toksičnost parenteralno primijenjenih aminoglikozida uključuju:

Amfotericin B, cefalotin, ciklosporin, takrolimus, polimiksini (rizik od povećane nefrotoksičnosti);

Spojevi platine (rizik od povećane nefrotoksičnosti i ototoksičnosti);
Antikolinesteraze, botulinum toksin (neuromuskularni učinci).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Tobramicin se ne smije koristiti tijekom trudnoće ili dojenja osim ako korist za majku ne nadmašuje rizike za fetus ili dojenče.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o uzimanju tobramicina primijenjenog putem inhalacije u trudnica. Ispitivanja tobramicina na životinjama nisu pokazala teratogene učinke (vidjeti dio 5.3). Međutim, aminoglikozidi mogu uzrokovati oštećenje ploda (npr. kongenitalnu gluhoću) kad se u trudnice postigne visoka sistemska koncentracija lijeka. Bolesnice koje koriste tobramicin tijekom trudnoće, ili koje zatrudne dok uzimaju tobramicin, moraju biti obaviještene o potencijalnoj opasnosti za plod.

Dojenje

Tobramicin se izlučuje u majčino mlijeko nakon sistemske primjene.

Nije poznato hoće li inhalirani tobramicin rezultirati dovoljno visokim koncentracijama u serumu da se otkriju u majčinom mlijeku.

Zbog potencijalnog rizika od ototoksičnosti i nefrotoksičnosti u dojenčadi, mora se odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili liječenje tobramicinom.

Plodnost

Nije uočen nikakav utjecaj na plodnost mužjaka ili ženki u ispitivanjima na životinjama nakon supkutane primjene (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tobramicin zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Dva paralelna, 24-tjedna, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja provedena su s tobramicinom na 520 bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 6 do 63 godine.

Najčešće ($\geq 10\%$) prijavljene nuspojave u placebom kontroliranim ispitivanjima s tobramicinom bile su kašalj, faringitis, produktivni kašalj, astenija, rinitis, dispneja, pireksija, plućni poremećaj, glavobolja, bol u prsima, promjena boje ispljuvka, hemoptiza, anoreksija, smanjen test plućne funkcije, astma, povraćanje, bol u trbuhu, disfonija, mučnina i gubitak težine.

Većina događaja zabilježena je sa sličnom ili većom učestalošću u bolesnika koji su primali placebo. Disfonija i tinitus bile su jedine nuspojave prijavljene kod znatno većeg broja pacijenata liječenih tobramicinom; (12,8% tobramicina naspram 6,5% placeba) odnosno (3,1% tobramicina naspram 0% placeba). Te su epizode tinitusa bile prolazne i povukle su se bez prekida terapije tobramicinom te nisu bile povezane s trajnim gubitkom sluha na audiogramskom testiranju. Rizik od tinitusa nije se povećao s ponavljanim ciklusima izlaganja tobramicinu (vidjeti dio 4.4 Ototoksičnost).

Tablični sažetak nuspojava

U 24-tjednim placebom kontroliranim ispitivanjima i njihovim otvorenim proširenjima na aktivno liječenje, ukupno 313, 264 i 120 pacijenata završilo je liječenje tobramicinom u trajanju od 48, 72 odnosno 96 tjedana.

Tablica 1 prikazuje incidenciju nuspojava tijekom liječenja, prema sljedećim kriterijima: prijavljene s incidencijom od $\geq 2\%$ za bolesnike koji su primali tobramicin, javljaju se u višoj stopi u skupini liječenoj tobramicinom i procjenjuju se kao povezane s lijekom u $\geq 1\%$ bolesnika.

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja navedene su prema klasifikaciji organskih sustava MedDRA-e. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su poredane po učestalosti, od najučestalijih prema manje učestalim. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Uz to, za svaku je nuspojavu navedena i odgovarajuća kategorija učestalosti prema sljedećem načelu (CIOMS III): vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), uključujući izolirana izvješća.

Tablica 1 Nuspojave u kliničkim ispitivanjima

Nuspojave	Kategorija učestalosti
Infekcije i infestacije	
Laringitis	Često
Poremećaji uha i labirinta	
Tinitus	Često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Poremećaj pluća	Vrlo često
Rinitis	Vrlo često
Disfonija	Vrlo često
Promjena boje ispljuvka	Vrlo često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Mialgija	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Malaksalost	Često
Pretrage	
Smanjenje testova plućne funkcije	Vrlo često

Kako se trajanje izloženosti tobramicinu povećavalo tijekom dva otvorena proširena ispitivanja, činilo se da se incidencija produktivnog kašlja i smanjenje testova plućne funkcije povećavaju; međutim, čini se da je učestalost disfonije u padu. Sveukupno, učestalost nuspojava povezanih sa sljedećim MedDRA organskim sustavima (SOC) smanjila se s povećanjem izloženosti tobramicinu: respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji, gastrointestinalni poremećaji i opći poremećaji i stanja na mjestu primjene.

Nuspojave proizašle iz spontanijh prijava

Spontano prijavljene nuspojave, prikazane u nastavku, prijavljuju se dobrovoljno i nije uvijek moguće pouzdano utvrditi učestalost ili uzročnu vezu s izloženosti lijeku.

Poremećaji živčanog sustava
 Afonija, dizgeuzija
Poremećaji uha i labirinta
 Gubitak sluha
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja
 Bronhospazam, orofaringealna bol
Poremećaji kože i potkožnog tkiva
 Preosjetljivost, svrbež, urtikarija, osip

U otvorenim ispitivanjima i iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet, neki su bolesnici s poviješću dugotrajne prethodne ili istodobne primjene intravenskih aminoglikozida doživjeli gubitak sluha (vidjeti dio 4.4). Parenteralni aminoglikozidi povezani su s preosjetljivošću, ototoksičnošću i nefrotoksičnošću (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Inhalacijska primjena dovodi do niske sistemske bioraspoloživosti tobramicina. Simptomi predoziranja aerosolom mogu uključivati tešku promuklost.

U slučaju slučajnog gutanja tobramicin otopine za nebulizator, toksičnost je malo vjerojatna jer se tobramicin slabo apsorbira iz intaktnog probavnog sustava.

U slučaju nenamjerne primjene tobramicin otopine za nebulizator intravenskim putem, mogu se pojaviti znakovi i simptomi parenteralnog predoziranja tobramicinom, koji uključuju omaglicu, tinitus, vrtoglavicu, gubitak oštine sluha, respiratorni distress i/ili neuromuskularnu blokadu i oštećenje bubrega.

Akutnu toksičnost treba liječiti trenutnim prekidom primjene tobramicina i potrebno je poduzeti osnovne testove bubrežne funkcije. Koncentracije tobramicina u serumu mogu biti korisne u praćenju predoziranja. U slučaju bilo kakvog predoziranja treba razmotriti mogućnost interakcija lijekova s promjenama u eliminaciji tobramicina ili drugih lijekova.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Aminoglikozidni antibakterijski lijekovi,
ATK oznaka: J01GB01

Mehanizam djelovanja

Tobramicin je aminoglikozidni antibiotik proizveden pomoću *Streptomyces tenebrarius*. Djeluje prvenstveno tako da ometa sintezu proteina, što dovodi do promjene propusnosti stanične membrane, progresivnog prekida stanične ovojnice i konačno do smrti stanice. U koncentracijama koje su jednake ili malo veće od inhibitornih koncentracija djeluje baktericidno.

Granične vrijednosti

Utvrdene granične vrijednosti osjetljivosti za parenteralnu primjenu tobramicina nisu prikladne za primjenu lijeka u obliku aerosola.

Sputum cistične fibroze (CF) pokazuje inhibitorno djelovanje na lokalnu biološku aktivnost nebuliziranih aminoglikozida. To zahtijeva da koncentracije aerosoliziranog tobramicina u sputumu budu oko 10 i 25 puta iznad minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za supresiju rasta *P. aeruginosa* i baktericidno djelovanje. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, 97% bolesnika koji su primali inhalirani tobramicin postiglo je koncentracije u sputumu 10 puta veće od najviše MIK bakterije *P. aeruginosa* izolirane iz bolesnika, a 95% pacijenata koji su primali inhalirani tobramicin postiglo je 25 puta veću MIK. Klinička korist još uvijek se postiže kod većine pacijenata koji imaju sojeve s vrijednostima MIK iznad parenteralne granične vrijednosti.

Osjetljivost

U nedostatku uobičajenih graničnih vrijednosti osjetljivosti za nebulizirani način primjene, potreban je oprez pri definiranju organizama kao osjetljivih ili neosjetljivih na nebulizirani tobramicin. Međutim, kliničke studije su pokazale da mikrobiološko izvješće koje ukazuje na *in vitro* rezistenciju na lijekove ne isključuje nužno kliničku korist za bolesnika.

Većina bolesnika s izolatima *P. aeruginosa* s MIK tobramicina <128 µg/ml na početku je pokazala poboljšanu funkciju pluća nakon liječenja inhalacijskim tobramicinom. Manje je vjerojatno da će bolesnici s izolatom *P. aeruginosa* s MIK-om ≥128 µg/ml na početku pokazati klinički odgovor. Međutim, 7 od 13 bolesnika (54%) u placebom kontroliranim ispitivanjima koji su stekli izolate s MIK-om ≥128 µg/ml dok su koristili inhalirani tobramicin imali su poboljšanje plućne funkcije.

Tijekom čitavih 96 tjedana trajanja produženih studija, MIK50 tobramicina za *P. aeruginosa* porastao je s 1 na 2 µg/ml, a MIC90 s 8 na 32 µg/ml.

Na temelju *in vitro* podataka i/ili iskustva kliničkih ispitivanja, može se očekivati da će organizmi povezani s plućnim infekcijama kod CF-a odgovoriti na terapiju inhalacijskim tobramicinom kako slijedi:

Osjetljivi	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Neosjetljivi	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>

U kliničkim ispitivanjima, liječenje inhalacijskim tobramicinom pokazalo je malo, ali jasno povećanje MIK tobramicina, amikacina i gentamicina za testirane izolate *P. aeruginosa*. Svakih dodatnih 6 mjeseci liječenja rezultiralo je inkrementalnim povećanjem sličnom magnitudom onom uočenom u 6 mjeseci kontroliranih ispitivanja. Najrašireniji mehanizam rezistencije na aminoglikozide koji se vidi kod *P. aeruginosa* izolirane iz kronično zaraženih bolesnika s CF je nepropusnost, definirana općim nedostatkom osjetljivosti na sve aminoglikozide. Također se pokazalo da *P. aeruginosa* izoliran od pacijenata s CF-om pokazuje adaptivnu rezistenciju na aminoglikozide koju karakterizira vraćanje osjetljivosti kada se antibiotik ukloni.

Drugi podaci

Nema dokaza da su bolesnici liječeni inhalacijskim tobramicinom do 18 mjeseci bili izloženi većem riziku za dobivanje *B. cepacia*, *S. maltophilia* ili *A. xylosoxidans* nego što bi se očekivalo u bolesnika koji nisu liječeni tobramicinom. Vrste *Aspergillus* češće su pronađene iz sputuma pacijenata koji su primali tobramicin; međutim, kliničke posljedice kao što je alergijska bronhopulmonalna aspergiloza (ABPA) prijavljene su rijetko i sa sličnom učestalošću kao u kontrolnoj skupini.

Nema dovoljno kliničkih podataka o sigurnosti i djelotvornosti u djece mlađe od 6 godina.

U otvorenom nekontroliranom ispitivanju, 88 bolesnika s CF-om (37 bolesnika između 6 mjeseci i 6 godina, 41 bolesnik između 6 i 18 godina i 10 bolesnika iznad 18 godina) s ranom (nekroničnom) infekcijom *P. aeruginosa* liječeno je 28 dana tobramicinom. Nakon 28 dana, bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 da prekinu (n=45) ili da primaju daljnjih 28 dana liječenja (n=43).

Primarni ishod bio je medijan vremena do recidiva *P. aeruginosa* (bilo koji soj) koji je iznosio 26,1 odnosno 25,8 mjeseci za skupine od 28 dana, odnosno 56 dana. Utvrđeno je da je 93 % i 92 % bolesnika bilo bez infekcije *P. aeruginosa* 1 mjesec nakon završetka liječenja u skupinama koje su primale 28 dana, odnosno 56 dana. Primjena tobramicina s režimom doziranja duljim od 28 dana kontinuiranog liječenja nije odobrena.

U dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju, 51 bolesnik u dobi od 3 mjeseca do manje od 7 godina s potvrđenom dijagnozom CF-a i ranom kolonizacijom s *P. aeruginosa* (definirana kao: ili prva pozitivna kultura u cjelini ili prva pozitivna kultura nakon najmanje 1 godine povijesti negativnih kultura) liječeni su tobramicinom 300 mg/5 ml ili placebom, oba inhalirana putem nebulizatora (PARI LC PLUS®) dva puta dnevno tijekom 28 dana. Isključeni su bolesnici koji su u prethodnoj godini bili liječeni antipseudomonasnom terapijom. Ukupno 26 bolesnika je randomizirano za primanje tobramicina i 25 bolesnika za placebo. Primarni ishod temeljio se na udjelu bolesnika bez

kolonizacije *P. aeruginosa* procijenjenom kulturom sputuma/brisa grla nakon završetka 28-dnevnog razdoblja liječenja koji je iznosio 84,6% (22 od 26 pacijenata) za skupinu koja je primala tobramicin i 24% (6 od 25 bolesnika) za skupinu koja je primala placebo ($p < 0,001$). Učestalost, vrsta i težina opaženih nuspojava u djece < 7 godina bili su u skladu s poznatim sigurnosnim profilom tobramicina. Primjena tobramicina nije indicirana u djece < 6 godina (vidjeti dio 4.2 Doziranje i način primjene).

Klinička djelotvornost

Dva identično dizajnirana, dvostruko slijepa, randomizirana, placebom kontrolirana, 24-tjedna klinička ispitivanja (Studija 1 i Studija 2) provedena su na bolesnicima s cističnom fibrozom s *P. aeruginosa* kako bi se poduprla izvorna registracija iz 1999. Ova ispitivanja uključila su 520 ispitanika koji su imali početni FEV1 između 25% i 75% njihove predviđene normalne vrijednosti. Isključeni su bolesnici koji su bili mlađi od šest godina ili koji su imali početni kreatinin > 2 mg/dl ili koji su imali *Burkholderia cepacia* izoliranu iz sputuma. U ovim kliničkim ispitivanjima, 258 bolesnika primalo je terapiju tobramicinom ambulantno pomoću ručnog nebulizatora PARI LC PLUS™ za višekratnu upotrebu s kompresorom DeVilbiss® Pulmo-Aide®.

U svakom ispitivanju, bolesnici liječeni tobramicinom doživjeli su značajno poboljšanje plućne funkcije i značajno smanjenje broja *P. aeruginosa* jedinica koje stvaraju kolonije (CFU) u sputumu tijekom razdoblja uzimanja lijeka. Srednji FEV1 ostao je iznad početne vrijednosti u 28-dnevnim razdobljima bez lijeka, iako se donekle preokrenuo u većini slučajeva. Bakterijska gustoća sputuma vratila se na početnu vrijednost tijekom razdoblja bez lijeka. Smanjenje gustoće bakterija u sputumu bilo je manje u svakom sljedećem ciklusu.

Bolesnici liječeni tobramicinom imali su manje dana hospitalizacije i u prosjeku im je bilo potrebno manje dana parenteralnih antipseudomonalnih antibiotika, u usporedbi s placebo bolesnicima.

U otvorenim produžecima studija 1 i 2 bilo je 396 bolesnika od 464 koji su završili bilo koju od dvije 24-tjedne dvostruko slijepa studije. Ukupno je 313, 264 i 120 bolesnika završilo liječenje tobramicinom u trajanju od 48, 72 odnosno 96 tjedana. Stopa opadanja plućne funkcije bila je značajno niža nakon početka terapije tobramicinom od one primijećene među bolesnicima koji su primali placebo tijekom dvostruko slijepog randomiziranog razdoblja liječenja. Procijenjeni nagib u regresijskom modelu opadanja plućne funkcije bio je $-6,52\%$ tijekom slijepog placebo liječenja i $-2,53\%$ tijekom liječenja tobramicinom ($p = 0,0001$).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Tobramicin je kationska polarna molekula koja ne prolazi lako kroz epitelne membrane. Očekuje se da će sustavna izloženost tobramicinu nakon inhalacije biti posljedica plućne apsorpcije frakcije doze isporučene u pluća budući da se tobramicin ne apsorbira u značajnijoj mjeri kada se primjenjuje oralnim putem. Bioraspoloživost tobramicina može varirati zbog individualnih razlika u radu nebulizatora i patologije dišnih putova.

Koncentracije u sputumu

Deset minuta nakon prve inhalacije tobramicina od 300 mg, prosječna koncentracija tobramicina u sputumu bila je $1237 \mu\text{g/g}$ (raspon: 35 do $7414 \mu\text{g/g}$). Tobramicin se ne nakuplja u sputumu; nakon 20 tjedana terapije režimom tobramicina, prosječna koncentracija tobramicina u sputumu 10 minuta nakon inhalacije bila je $1154 \mu\text{g/g}$ (raspon: 39 do $8085 \mu\text{g/g}$). Uočena je velika varijabilnost koncentracije tobramicina u sputumu. Dva sata nakon inhalacije, koncentracije u sputumu pale su na približno 14% razine tobramicina izmjerene 10 minuta nakon inhalacije.

Koncentracije u serumu

Srednja koncentracija tobramicina u serumu 1 sat nakon inhalacije jedne doze tobramicina od 300 mg kod pacijenata sa CF bila je $0,95 \mu\text{g/ml}$ (raspon: ispod granice kvantifikacije [BLQ] - $3,62 \mu\text{g/ml}$). Nakon 20 tjedana terapije, srednja koncentracija tobramicina u serumu, 1 sat nakon doziranja, bila je $1,05 \mu\text{g/ml}$ (raspon: BLQ - $3,41 \mu\text{g/ml}$). Za usporedbu, vršne koncentracije nakon intravenozne ili

intramuskularne primjene pojedinačne doze tobramicina od 1,5 do 2 mg/kg obično se kreću od 4 do 12 µg/ml.

Distribucija

Nakon primjene, tobramicin ostaje koncentriran prvenstveno u dišnim putovima. Manje od 10% tobramicina veže se za proteine plazme.

Biotranformacija

Tobramicin se ne metabolizira i prvenstveno se izlučuje nepromijenjen u mokraću.

Eliminacija

Eliminacija tobramicina primijenjenog inhalacijskim putem nije ispitivana.

Nakon intravenske primjene, tobramicin se uglavnom eliminira glomerularnom filtracijom nepromijenjenog spoja. Prividni krajnji poluvijek tobramicina u serumu nakon inhalacije pojedinačne doze od 300 mg tobramicina bio je 3 sata u bolesnika s cističnom fibrozom.

Očekuje se da će bubrežna funkcija utjecati na izloženost tobramicinu, međutim podaci nisu dostupni budući da bolesnici s kreatininom u serumu od 2 mg/dl (176,8 µmol/l) ili više ili dušikom ureje u krvi (BUN) od 40 mg/dl ili više nisu bili uključeni u klinička ispitivanja.

Neapsorbirani tobramicin nakon primjene tobramicina vjerojatno se eliminira prvenstveno u iskašljanom sputumu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ukazuju da glavnu opasnost za ljude, na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti ili reproduktivne toksičnosti, predstavljaju bubrežna toksičnost i ototoksičnost. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, ciljni organi toksičnosti su bubrezi i vestibularne/kohlearne funkcije. Toksičnost se općenito opaža pri višim sistemskim razinama tobramicina od onih koje se postižu inhalacijom u preporučenoj kliničkoj dozi.

Ispitivanja kancerogenosti s inhalacijskim tobramicinom ne ukazuju na povećanu incidenciju bilo koje vrste tumora. Tobramicin nije pokazao genotoksičan potencijal u nizu testova genotoksičnosti.

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti tobramicina primijenjenog inhalacijom, ali supkutana primjena u dozama od 100 mg/kg/dan u štakora i maksimalno podnošljiva doza od 20 mg/kg/dan u kunića, tijekom organogeneze, nije bila teratogena. Teratogenost se nije mogla procijeniti pri višim parenteralnim dozama (većim ili jednakim 40 mg/kg/dan) u kunića jer su izazvale toksičnost kod majke i pobačaj. Ototoksičnost nije procijenjena u potomaka tijekom nekliničkih studija reproduktivne toksičnosti s tobramicinom. Na temelju dostupnih podataka dobivenih na životinjama, ne može se isključiti rizik od toksičnosti (npr. ototoksičnosti) pri razinama prenatalne izloženosti.

Supkutana primjena do 100 mg/kg tobramicina nije utjecala na ponašanje pri parenju niti uzrokovala oštećenje plodnosti u mužjaka ili ženki štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
voda za injekcije
sulfatna kiselina (za prilagodbu pH)
natrijev hidroksid (za prilagodbu pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati ni s jednim drugim lijekom u nebulizatoru.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Vrećice od folije (netaknute ili otvorene) mogu se čuvati na temperaturi do 25 °C do 28 dana.

Sadržaj cijele ampule treba iskoristiti odmah nakon otvaranja (vidjeti dio 6.6).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka, vidjeti dio 6.3.

Otopina tobramicina može biti blago žuta i mogu se primijetiti neke varijabilnosti u boji; to ne ukazuje na gubitak djelotvornosti pod uvjetom da je otopina pohranjena kako je preporučeno.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tobramicin otopina za nebulizator isporučuje se u jednodoznim ampulama od 5 ml, od polietilena niske gustoće.

4 ampule su pakirane i zatvorene u vrećicu od folije. Svaka kutija sadrži 14 (56 ampula), 28 (112 ampula) ili 42 (168 ampula) vrećice od folije.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ovaj lijek je sterilan, apirogen, vodeni pripravak samo za jednokratnu upotrebu. Budući da ne sadrži konzervanse, sadržaj cijele ampule treba upotrijebiti odmah nakon otvaranja, a neiskorištenu otopinu baciti. Otvorene ampule nikada se ne smiju čuvati za ponovnu upotrebu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-026024842

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

31. kolovoza 2023./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-