

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tobramycyna SUN, 300 mg/5 mL, roztwór do nebulizacji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ampułka z 5 mL roztworu zawiera 300 mg tobramycyny (*Tobramycinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

roztwór do nebulizacji

Przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego, jałowy roztwór widocznych niezawierający cząstek stałych o pH od 5.5 do 6.5 i osmolalności od 135 do 285 mOsm/kg.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Długotrwałe leczenie przewlekłego zakażenia płuc wywołanego przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starszych.

Należy wziąć pod uwagę obowiązujące zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Tobramycyna SUN jest przeznaczony do stosowania wziewnego i nie jest przeznaczony do podawania pozajelitowego.

#### Dawkowanie

Zalecana dawka dla dorosłych i dzieci to jedna ampułka 2 razy na dobę przez 28 dni. Odstęp między dawkami powinien być jak najbardziej zbliżony do 12 godzin i nie krótszy niż 6 godzin. Po 28 dniach leczenia należy przerwać leczenie tobramycyną na kolejne 28 dni. Należy zachować 28-dniowy cykl leczenia na przemian z 28 dniami przerwy w przyjmowaniu leku.

Dawka nie zależy od masy ciała pacjenta. Każdy pacjent powinien otrzymać dwa razy na dobę zawartość jednej ampułki produktu leczniczego Tobramycyna SUN (300 mg tobramycyny).

Kontrolowane badania kliniczne przeprowadzane przez 6 miesięcy z zastosowaniem podanego schematu dawkowania tobramycyny wykazały, że poprawa czynności płuc w porównaniu do wyników początkowych utrzymywała się również podczas 28-dniowych przerw w leczeniu.

Schemat dawkowania tobramycyny stosowany w kontrolowanych badaniach klinicznych.

Cykl 1		Cykl 2		Cykl 3	
28 dni	28 dni	28 dni	28 dni	28 dni	28 dni
Tobramycyna 300 mg dwa razy na dobę plus leczenie standardowe	Leczenie standardowe	Tobramycyna 300 mg dwa razy na dobę plus leczenie standardowe	Leczenie standardowe	Tobramycyna 300 mg dwa razy na dobę plus leczenie standardowe	Leczenie standardowe

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania w długotrwałym leczeniu przewlekłego zakażenia płuc wywołanego przez *Pseudomonas aeruginosa* zostały ocenione w kontrolowanych, a także otwartych badaniach klinicznych, trwających do 96 tygodni (12 cykli). Nie przeprowadzono badań klinicznych u pacjentów w wieku poniżej 6 lat ani u pacjentów, u których przewidywana wartość natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej płuc (ang. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV<sub>1</sub>) wynosi <25% lub >75% wartości należącej, a także u pacjentów z skolonizowanymi przez *Burkholderia cepacia*.

Terapia powinna być rozpoczęta przez lekarza doświadczonego w leczeniu mukowiscydozy. Cykliczne stosowanie tobramycyny należy kontynuować tak długo, jak długo lekarz obserwuje kliniczne korzyści wynikające z włączenia tobramycyny do schematu leczenia. Jeśli nastąpi kliniczne pogorszenie się czynności płuc, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego leczenia skierowanego przeciw *Pseudomonas*. Badania kliniczne wskazują, że wykrycie oporności drobnoustroju na lek metodami mikrobiologicznymi *in vitro* nie musi koniecznie wykluczać możliwych korzyści klinicznych.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma wystarczających danych do sformułowania zaleceń dotyczących dostosowania dawki u tych pacjentów.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma wystarczających danych do sformułowania zaleceń dotyczących dostosowania dawki tobramycyny u tych pacjentów. Należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi działania nefrotoksycznego w punkcie 4.4 oraz dotyczącymi wydalania w punkcie 5.2.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ tobramycyna nie jest metabolizowana, nie przypuszcza się, aby zaburzenie czynności wątroby miało wpływ na ekspozycję na tobramycynę.

#### *Pacjenci po przeszczepieniu narządu*

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania tobramycyny u pacjentów po przeszczepieniu narządu.

### Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tobramycyny u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale nie ma zaleceń dotyczących dawkowania.

### Sposób podawania

Zawartość jednej ampułki należy przelać do nebulizatora i podawać wziewnie przez około 15 minut za pomocą ręcznego nebulizatora wielokrotnego użytku PARI LC PLUS z odpowiednią sprężarką

(wskaźnik dostarczenia leku 7,2 mg/min; całkowita podana dawka leku to 115 mg; masowa mediana średnicy aerodynamicznej 4,3; rozkład wielkości kropeł: D<sub>10</sub> 1,7 μm, D<sub>50</sub> 4,7 μm, D<sub>90</sub> 11,4 μm, dawka rozdrobnionych cząstek 48,8 mg/ampułkę, geometryczne odchylenie standardowe 2,2). Odpowiednie sprężarki to takie, które po dołączeniu do nebulizatora PARI LC PLUS zapewniają przepływ 4-6 l/min i (lub) ciśnienie zwrotne 110-217 kPa. Należy przestrzegać instrukcji obsługi i użytkowania nebulizatora oraz sprężarki dołączonej przez producenta.

Tobramycynę należy wdychać w pozycji siedzącej lub stojącej, w trakcie normalnego oddychania przez ustnik nebulizatora. Zacisk zakładana na nos może pomóc pacjentowi w oddychaniu przez usta. Jednocześnie pacjent powinien kontynuować zalecenia fizjoterapii klatki piersiowej. Odpowiednie leki rozszerzające oskrzela należy stosować tak długo, jak jest to klinicznie niezbędne. Jeżeli stosuje się wiele metod i produktów leczniczych jednocześnie, to należy zachować następującą kolejność: lek rozszerzający oskrzela, fizjoterapia klatki piersiowej, inne leki podawane wziewnie i na końcu tobramycyna.

### **Maksymalna tolerowana dawka dobową**

Nie określono maksymalnej tolerowanej dawki dobowej tobramycyny.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Podawanie tobramycyny jest przeciwwskazane u każdego pacjenta ze stwierdzoną nadwrażliwością na aminoglikozydy lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### **Ostrzeżenia ogólne**

Informacje na temat stosowania w czasie ciąży i karmienia piersią - patrz punkt 4.6.

Tobramycynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów z potwierdzonymi lub podejrzanymi zaburzeniami czynności nerek, zaburzeniami słuchu i czynności przedsionka lub zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego oraz czynnym, ciężkim krwiopluciem.

#### **Monitorowanie stężenia tobramycyny w surowicy**

U pacjentów z potwierdzonymi lub podejrzanymi zaburzeniami słuchu lub czynności nerek należy monitorować stężenie tobramycyny w surowicy. W przypadku wystąpienia działania ototoksycznego lub nefrotoksycznego leczenie tobramycyną należy przerwać i wznowić w momencie, w którym jej stężenie w surowicy spadnie poniżej 2 μg/mL.

Stężenie tobramycyny w surowicy należy monitorować u pacjentów otrzymujących równocześnie aminoglikozydy drogą pozajelitową (lub inne leki, które mogą wpływać na wydalanie przez nerki). Chorych tych należy uważnie monitorować biorąc pod uwagę stan kliniczny.

Należy monitorować stężenie tobramycyny w surowicy krwi żyłnej, a nie krwi z opuszki palca. Zanieczyszczenie skóry tobramycyną przy nakłuciu opuszki może dawać fałszywie zwiększone wyniki. Ryzyka tego nie udaje się całkowicie uniknąć nawet poprzez dokładne umycie rąk przed pobraniem krwi z opuszki palca.

#### **Skurcz oskrzeli**

Podczas podania wziewnego leków może wystąpić skurcz oskrzeli, notowano go również podczas stosowania wziewnej postaci tobramycyny. Pierwszą dawkę tobramycyny należy podawać pod nadzorem doświadczonego personelu, po uprzednim zastosowaniu przed nebulizacją leku

rozszerzającego oskrzela, o ile taki lek jest aktualnie zalecony. Natężoną pierwszosekundową objętość wydechową płuc (FEV<sub>1</sub>) należy zmierzyć przed nebulizacją i po niej. Jeżeli wystąpi skurcz oskrzeli po podaniu tobramycyny, u pacjenta, który nie otrzymuje leku rozszerzającego oskrzela, test należy powtórzyć po pewnym czasie z zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela. Wystąpienie skurczu oskrzeli mimo stosowania leków rozszerzających oskrzela może wskazywać na reakcję uczuleniową. Jeśli podejrzewa się taką reakcję, należy odstawić tobramycynę. W razie wystąpienia skurczu oskrzeli należy zastosować odpowiednie leczenie.

### **Zaburzenia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego**

Należy zachować dużą ostrożność stosując tobramycynę u pacjentów ze stwierdzonymi lub podejrzewanymi zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, takimi jak choroba Parkinsona lub inne schorzenia charakteryzujące się osłabieniem mięśni, w tym miastenia gravis, ponieważ aminoglikozydy mogą nasilić osłabienie siły mięśniowej, co jest spowodowane ich potencjalnym wpływem kuraropodobnym na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

### **Działanie nefrotoksyczne**

Chociaż pozajelitowe podawanie aminoglikozydów związane jest z działaniem nefrotoksycznym, podczas badań klinicznych tobramycyny nie znaleziono dowodów na takie działanie niepożądane.

Należy zachować ostrożność stosując tobramycynę u pacjentów z potwierdzonymi lub podejrzewanymi zaburzeniami czynności nerek. Należy w takich przypadkach kontrolować stężenie tobramycyny w surowicy. Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek, tj. ze stężeniem kreatyniny w surowicy przekraczającym 2 mg/dl (176,8 µmol/l) nie zostali włączeni do badań klinicznych.

Zgodnie z obowiązującymi standardami postępowania, przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić parametry początkowe czynności nerek. Stężenie kreatyniny i mocznika należy ponownie sprawdzić po zakończeniu 6 pełnych cykli leczenia tobramycyną (180 dni leczenia aminoglikozydem podawanym wziewnie). Patrz także: „Monitorowanie stężenia tobramycyny w surowicy”.

### **Działanie ototoksyczne**

Po podaniu aminoglikozydów drogą pozajelitową zgłaszano występowanie działań ototoksycznych dotyczących zarówno słuchu, jak i czynności przedsionka. Objawami toksyczności dotyczącej narządu przedsionkowego mogą być zawroty głowy i ataksja. W kontrolowanych badaniach klinicznych tobramycyny nie stwierdzono objawów ototoksyczności ani audiometrycznie, ani na podstawie odczuwanej utraty słuchu. Z otwartych badań klinicznych i danych uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu wynika, że u niektórych pacjentów, którzy przez długi czas przed lub równocześnie z tobramycyną stosowali aminoglikozydy drogą pozajelitową, doszło do utraty słuchu. Pacjenci, u których doszło do utraty słuchu, często zgłaszali szumy uszne. Lekarze powinni wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia działań ototoksycznych dotyczących narządu przedsionkowego i ślimakowego oraz przeprowadzić odpowiednie badanie słuchu podczas stosowania tobramycyny. U pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka uszkodzenia słuchu związanym z wcześniejszym długotrwałym, ogólnoustrojowym leczeniem aminoglikozydami, lekarz powinien rozważyć przeprowadzenie odpowiednich pomiarów kontrolnych słuchu. W razie wystąpienia szumów usznych należy zachować ostrożność, gdyż mogą one świadczyć o wystąpieniu działania ototoksycznego.

Należy zachować ostrożność przed przepisaniem tobramycyny pacjentom z potwierdzonymi lub podejrzewanymi zaburzeniami słuchu lub narządu przedsionkowego. Lekarze powinni rozważyć dokonanie oceny audiologicznej u pacjentów, którzy wykazują oznaki zaburzeń słuchu lub są w grupie ryzyka wystąpienia zaburzeń słuchu.

Jeśli pacjent podczas leczenia aminoglikozydami zgłasza pojawienie się szumów usznych lub utratę słuchu, lekarz powinien rozważyć wykonanie badania audiologicznego.

Patrz także: „Monitorowanie stężenia tobramycyny w surowicy”.

## **Krwioplucie**

Wdychanie rozpylonych roztworów może wywoływać odruch kaszlowy. Stosowanie tobramycyny u pacjentów z czynnym, ciężkim krwiopluciem można rozpocząć tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem wywołania kolejnego krwawienia.

## **Oporność bakterii**

W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie minimalnych stężeń aminoglikozydów hamujących wzrost szczepów *P. aeruginosa* wyizolowanych od niektórych pacjentów leczonych tobramycyną. Istnieje teoretyczne ryzyko, że u pacjentów leczonych tobramycyną podawaną wziewnie mogą powstawać szczepy *P. aeruginosa* odporne na tobramycynę podawaną dożylnie (patrz punkt 5.1).

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badania interakcji tobramycyny z innymi lekami.

W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących tobramycynę równocześnie z dornazą alfa, beta-adrenomimetykami, kortykosteroidami w postaci wziewnej oraz innymi antybiotykami doustnymi i podawanymi drogą pozajelitową, działającymi na *Pseudomonas*, obserwowano działania niepożądane podobne do występujących w grupie kontrolnej.

Należy unikać podawania tobramycyny jednocześnie i (lub) w niedużym odstępie czasu z innymi lekami mającymi właściwości neurotoksyczne, nefrotoksyczne i ototoksyczne, a także podawania tych leków. Niektóre leki moczopędne mogą nasilać toksyczność aminoglikozydów poprzez zmiany stężeń antybiotyku w surowicy i tkankach. Tobramycyny nie należy podawać jednocześnie z kwasem etakrynowym, furosemidem, moczniakiem ani dożylnym mannitolem.

Do innych leków, które mogą zwiększać toksyczność pozajelitowo podawanych aminoglikozydów, należą:

- amfoterycyna B, cefalotyna, cyklosporyna, takrolimus, polimyksyny (ryzyko zwiększenia nefrotoksyczności);
- związki platyny (ryzyko zwiększenia nefrotoksyczności i ototoksyczności);
- inhibitory cholinoesterazy, toksyna botulinowa (oddziaływanie na przewodnictwo nerwowomięśniowe).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Tobramycyny nie należy stosować w okresie ciąży lub karmienia piersią, chyba że korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu lub dziecka.

### Ciąża

Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tobramycyny podawanej w inhalacjach u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach z użyciem tobramycyny nie wskazują na właściwości teratogenne (patrz 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie). Jednak aminoglikozydy, jeśli osiągną w organizmie kobiety ciężarnej duże stężenia ogólnoustrojowe, mogą powodować uszkodzenia płodu (np. wrodzoną głuchotę). Należy poinformować pacjentkę o ewentualnych zagrożeniach dla płodu, jeśli stosuje tobramycynę w ciąży lub jeśli zajdzie w ciążę w trakcie stosowania tego leku.

### Laktacja

Tobramycyna podawana ogólnoustrojowo przenika do mleka kobiecego. Nie wiadomo, czy podczas stosowania tobramycyny jej stężenia w surowicy są na tyle duże, aby była ona wykrywalna w mleku

kobiecym. Ze względu na ryzyko ototoksyczności lub nefrotoksyczności u niemowląt, należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub zakończeniu leczenia tobramycyną.

#### Płodność

Nie zaobserwowano wpływu na płodność samców i samic w badaniach przeprowadzanych na zwierzętach po podaniu podskórnym (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Na podstawie doniesień na temat działań niepożądanych uważa się, że tobramycyna nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Przeprowadzono dwa równoległe, 24-tygodniowe, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne tobramycyny z zastosowaniem podwójnej ślepej próby z użyciem placebo z udziałem 520 pacjentów z mukowiscydozą w wieku od 6 do 63 lat.

Najczęściej zgłaszanymi ( $\geq 10\%$ ) objawami niepożądanymi podczas badań klinicznych tobramycyny kontrolowanych z użyciem placebo były: kaszel, zapalenie gardła, kaszel z odkrztuszaniem, osłabienie, nieżyt nosa, duszności, gorączka, zaburzenia czynności płuc, ból głowy, ból w klatce piersiowej, przebarwienie płwociny, krwioplucie, anoreksja, obniżone wyniki w badaniu wydolności płuc, astma, wymioty, ból brzucha, dysfonia, nudności i spadek masy ciała.

Większość objawów niepożądanych była zgłaszana z podobną lub wyższą częstością przez pacjentów, którzy otrzymywali placebo. Dysfonia i szumy uszne były jedynymi niepożądanymi działaniami, które zgłosiła znacznie większa liczba pacjentów otrzymujących tobramycynę; odpowiednio (12,8% tobramycyna vs. 6,5% placebo) i (3,1% tobramycyna vs. 0% placebo). Te epizody wystąpienia szumów usznych były przemijające i minęły bez przerywania leczenia tobramycyną, nie prowadziły też do trwałej utraty słuchu wykazanej w audiogramie badania audiometrycznego. Ryzyko wystąpienia szumów usznych nie zwiększało się wraz z powtarzanymi cyklami ekspozycji na tobramycynę (patrz punkt 4.4 „Ototoksyczność”).

##### **Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**

W 24-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo i ich otwartych przedłużeniach polegających na utrzymaniu leczenia włączonych pacjentów całkowita liczba 313, 264 i 120 pacjentów ukończyła leczenie tobramycyną przez okres odpowiednio 48, 72 i 96 tygodni.

Tabela 1 przedstawia częstość występowania wymagających interwencji medycznej działań niepożądanych zgodnie z następującymi kryteriami: zgłaszane z częstością występowania wynoszącą  $\geq 2\%$  u pacjentów otrzymujących tobramycynę, zwiększona częstość występowania po podaniu domięśniowym i uznane za powiązane ze stosowaniem leku u  $\geq 1\%$  pacjentów.

Działania niepożądane z badań klinicznych są zestawione zgodnie z podziałem na narządy i układy wg klasyfikacji MedDRA. W obrębie każdego podziału na układy i narządy działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania, a jako pierwsze podano te najczęściej występujące. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania reakcje niepożądane są wymienione zgodnie z malejącym nasileniem. Dodatkowo dla każdego z działań niepożądanych ma zastosowanie odpowiednia kategoria częstości występowania korzystająca z następujących kryteriów (CIOMS III): bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), łącznie z pojedynczymi przypadkami.

**Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych**

<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Zapalenie krtani	Często
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Zaburzenie słuchu (w tym szumy)	Często
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Choroby płuc	Bardzo często
Nieżyt nosa	Bardzo często
Dysfonia	Bardzo często
Przebarwienie płwociny	Bardzo często
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Ból mięśni	Często
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Złe samopoczucie	Często
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Pogorszenie wyników badań czynności płuc	Bardzo często

Po przedłużeniu ekspozycji na tobramycynę w dwóch otwartych badaniach, wystąpiła tendencja do zwiększania częstości występowania kaszlu z odkrztuszaniem i obniżonej wydolności płuc; jednak zmniejszyła się częstość występowania dysfonii. Ogółem występowanie działań niepożądanych pogrupowanych według Klasyfikacji układów i narządów MedDRA (SOC) zmniejszyło się wraz ze zwiększaniem ekspozycji na działanie tobramycyny: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

#### **Działania niepożądane zgłaszane spontanicznie**

Przedstawione poniżej działania niepożądane zgłaszane spontanicznie są zgłaszane dobrowolnie i nie zawsze jest możliwe rzetelne określenie częstości ich występowania lub ich związku ze stosowaniem leku.

#### **Zaburzenia układu nerwowego**

Afonia, zaburzenia smaku

#### **Zaburzenia ucha i błędnika**

Utrata słuchu

#### **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Skurcz oskrzeli, ból gardła, zwiększenie ilości płwociny, ból w klatce piersiowej

#### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Nadwrażliwość, świąd, pokrzywka, wysypka

#### **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Zmniejszenie apetytu

Z otwartych badań klinicznych i danych uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu wynika, że u niektórych pacjentów, którzy w przeszłości przez długi czas przed lub równocześnie z tobramycyną przyjmowali aminoglikozydy podawane drogą pozajelitową, doszło do utraty słuchu (patrz 4.4). Podawanie aminoglikozydów drogą pozajelitową wiązało się z nadwrażliwością, działaniem ototoksycznym i nefrotoksycznym (patrz punkty 4.3, 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309.

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Wziewne podawanie tobramycyny wiąże się z jej małą biodostępnością ogólnoustrojową. Objawy przedawkowania leku mogą obejmować nasiloną chrypkę.

Działanie toksyczne po przypadkowym spożyciu jest mało prawdopodobne, ponieważ tobramycyna jest słabo wchłaniana z nieuszkodzonego przewodu pokarmowego.

W przypadku nieumyślnego dożylnego podania mogą wystąpić przedmiotowe i podmiotowe objawy przedawkowania tobramycyny dla podawania drogą pozajelitową. Mogą obejmować: zawroty głowy, szumy uszne, zmniejszenie ostrości słyszenia, niewydolność oddechową i (lub) blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego i zaburzenie czynności nerek.

Leczenie objawów ostrego zatrucia polega na natychmiastowym odstawieniu tobramycyny, należy też sprawdzić podstawowe parametry czynności nerek. Pomocne w monitorowaniu przedawkowania może być kontrolowanie stężenia tobramycyny w surowicy krwi. We wszystkich przypadkach przedawkowania należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia interakcji z innymi lekami i zaburzenia eliminacji tobramycyny lub innych produktów leczniczych.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Aminoglikozydy przeciwbakteryjne, Kod ATC: J01GB01

#### Mechanizm działania

Tobramycyna jest antybiotykiem aminoglikozydowym wytwarzanym przez *Streptomyces tenebrarius*. Działa głównie poprzez zaburzenie syntezy białka, co prowadzi do zmian w przepuszczalności błony komórkowej, postępującego niszczenia osłon komórkowych i w ostateczności do śmierci komórki. Działa bakteriobójczo w stężeniach równych lub nieco większych niż stężenia hamujące wzrost.

#### Stężenia graniczne

Stężenia graniczne określone dla tobramycyny stosowanej drogą pozajelitową nie mają zastosowania do wziewnej postaci leku.

Plwocina chorych na mukowiscydozę wykazuje działanie hamujące miejscową aktywność biologiczną aminoglikozydów stosowanych wziewnie. W związku z tym w celu osiągnięcia działania bakteriostatycznego oraz bakteriobójczego, stężenia tobramycyny w plwocinie muszą być odpowiednio od 10 do 25 razy większe od najmniejszego stężenia hamującego (MIC) wzrost szczepów *P. aeruginosa*. W kontrolowanych badaniach klinicznych 97 pacjentów leczonych tobramycyną uzyskało stężenia w plwocinie 10-krotnie przekraczające najwyższe wartości MIC dla szczepu *P. aeruginosa* wyizolowanego od danego pacjenta, a 95 % pacjentów 25-krotnie przekraczające najwyższą wartość MIC. Zanotowano postępującą poprawę kliniczną u większości



pacjentów, od których wyizolowano szczepy, dla których wartości MIC przekraczają wartości graniczne wrażliwości określone dla tobramycyny podawanej pozajelitowo.

### Wrażliwość

Mając na względzie brak standardowych wartości stężeń granicznych w przypadku wziewnego podawania leków, należy zachować ostrożność podczas klasyfikowania szczepów bakterii jako wrażliwych lub niewrażliwych na tobramycynę podawaną wziewnie. Badania kliniczne z tobramycyną wskazują jednak, że oporność na lek wykazana w testach mikrobiologicznych *in vitro* nie musi koniecznie wykluczać korzyści klinicznych możliwych do osiągnięcia przez pacjenta.

Poprawa czynności płuc następowała u większości pacjentów leczonych tobramycyną, od których wyizolowano szczepy *P. aeruginosa*, dla których wartości początkowe MIC tobramycyny wynosiły < 128 µg/mL. Mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania poprawy klinicznej występowało u pacjentów zakażonych szczepami *P. aeruginosa*, dla których wartości początkowe MIC wynosiły ≥ 128 µg/mL. Jednakże u 7 z 13 (54%) pacjentów biorących udział w badaniach kontrolowanych placebo, podczas przyjmowania tobramycyny nastąpiła poprawa czynności płuc, mimo wyizolowania szczepów, dla których wartość MIC wynosiła ≥ 128 µg/mL.

Podczas całego okresu trwania badań przedłużonych (96 tygodni), wartości MIC<sub>50</sub> dla szczepów *P. aeruginosa* zwiększyły się z 1 do 2 µg/mL, a wartości MIC<sub>90</sub> zwiększyły się z 8 do 32 µg/mL.

Na podstawie danych uzyskanych z badań *in vitro* i (lub) badań klinicznych stwierdzono, że następujące bakterie będące przyczyną zakażeń płuc u pacjentów z mukowiscydozą mogą być wrażliwe na leczenie tobramycyną:

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

Schemat dawkowania, według którego stosowano tobramycynę w badaniach klinicznych prowadził do niewielkiego, ale wyraźnego zwiększenia się minimalnych stężeń tobramycyny, amikacyny i gentamycyny hamujących wzrost badanych szczepów *P. aeruginosa*. Każde dodatkowe 6 miesięcy leczenia prowadziło do stopniowego zwiększenia wartości MIC, podobnego jak obserwowane w ciągu 6 miesięcy kontrolowanych badań klinicznych. Najczęściej spotykanym mechanizmem oporności na aminoglikozydy, obserwowanym u szczepów *P. aeruginosa* wyizolowanych od przewlekle zakażonych pacjentów z mukowiscydozą, jest nieprzepuszczalność, określana jako ogólny brak wrażliwości na wszystkie aminoglikozydy. Szczepy *P. aeruginosa* izolowane od pacjentów chorujących na mukowiscydozę wykazują adaptacyjną lekooporność na aminoglikozydy, charakteryzującą się powrotem wrażliwości po odstawieniu antybiotyku.

### **Inne informacje**

Nie ma dowodów na to, że u pacjentów otrzymujących tobramycynę przez okres do 18 miesięcy występuje większe ryzyko zakażenia *B. cepacia*, *S. maltophilia* i *A. xylosoxidans* niż w grupie pacjentów nie leczonych tobramycyną. *Aspergillus* spp. był częściej izolowany z płwociny pacjentów otrzymujących tobramycynę, jednocześnie rzadko zgłaszano przypadki wystąpienia alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej, przy czym występowała ona z częstością podobną jak w grupie kontrolnej.

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności u dzieci poniżej 6 lat.

W niekontrolowanym badaniu otwartym 88 pacjentów z mukowiscydozą (w tym 37 pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 6 lat, 41 pacjentów w wieku od 6 do 18 lat i 10 pacjentów powyżej 18 lat) z wczesnym (nie przewlekłym) zakażeniem szczepami *P. aeruginosa* poddano 28-dniowemu leczeniu tobramycyną. Po 28 dniach pacjenci byli losowo przydzielani w stosunku 1:1 do grupy, u której zaprzestano leczenia (n=45) lub do grupy otrzymującej lek przez kolejne 28 dni (n=43).

Głównym kryterium był średni czas do nawrotu zakażenia którymkolwiek ze szczepów *P. aeruginosa*, który wyniósł odpowiednio 26,1 i 25,8 miesięcy dla grup leczonych przez okres 28 i 56 dni. Wykazano, że odpowiednio 93% i 92% pacjentów w grupach leczonych 28 i 56 dni było wolnych od zakażenia szczepami *P. aeruginosa* miesiąc po zakończeniu leczenia. Nie zaleca się stosowania terapii dłużej niż 28 dni.

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą 51 pacjentów w wieku od 3 miesięcy do <7 lat z potwierdzoną diagnozą mukowiscydozy i wczesną kolonizacją *P. aeruginosa* (zdefiniowaną jako: albo pierwszy dodatni posiew ogółem, albo pierwszy dodatni posiew po co najmniej rocznym wywiadzie negatywnych posiewów) leczono tobramycyną lub placebo, oba produkty lecznicze były podawane wziewnie przez nebulizator (PARI LC Plus) dwa razy dziennie przez 28 dni. Wykluczono pacjentów, którzy w poprzednim roku byli poddawani leczeniu przeciwpseudomonalnemu. W sumie 26 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej tobramycynę i 25 pacjentów do placebo. Pierwszorzędowy punkt końcowy oparto na odsetku pacjentów wolnych od kolonizacji *P. aeruginosa* ocenianych przez posiew płwociny/gardła po zakończeniu 28-dniowego okresu leczenia, który wyniósł 84,6% (22 z 26 pacjentów) w grupie tobramycyny i 24% (6 z 25 pacjentów) w grupie placebo (p<0,001). Częstość, rodzaj i nasilenie obserwowanych działań niepożądanych u dzieci w wieku <7 lat były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa tobramycyny.

Stosowanie tobramycyny nie jest wskazane u dzieci w wieku poniżej 6 lat (patrz punkt 4.2, Dawkowanie i sposób podawania).

### Skuteczność kliniczna

Dwa identyczne, 24-tygodniowe, randomizowane badania kliniczne z podwójnie ślełą próbą, kontrolowane placebo, prowadzone w grupach równoległych (Badanie 1 i Badanie 2) zostały przeprowadzone wśród pacjentów z mukowiscydozą zakażonych szczepami *P. aeruginosa* w celu wsparcia oryginalnej rejestracji produktu, która miała miejsce w 1999 roku. W badaniach uczestniczyło 520 osób, u których wartość początkowa wskaźnika natężonej pierwszosekundowej objętości oddechowej FEV<sub>1</sub> wynosiła od 25% do 75% przewidywanej dla nich normalnej wartości. Pacjenci poniżej 6 lat z początkowym klirensiem kreatyniny > 2 mg/dl lub ci, z których płwociny wyizolowano szczep *Burkholderia cepacia* zostali wyłączeni z badania. W tych badaniach klinicznych 258 pacjentów poddano ambulatoryjnemu leczeniu tobramycyną za pomocą przenośnego nebulizatora wielokrotnego użytku PARI LC PLUS™ ze sprężarką DeVilbiss® Pulmo-Aide®.

W każdym z badań u pacjentów leczonych tobramycyną wystąpiła znacząca poprawa czynności płuc i znaczące zmniejszenie liczby jednostek tworzących kolonie szczepów *P. aeruginosa* (CFU) z posiewu płwociny podczas okresów leczenia. Średnia wartość wskaźnika natężonej pierwszosekundowej objętości oddechowej FEV<sub>1</sub> utrzymywała się powyżej wartości początkowych podczas 28-dniowych okresów bez podawania leku, jednak najczęściej wracała do wartości początkowych. Zagęszczenie bakterii w płwocinie powróciło do wartości początkowej podczas okresów bez podawania leku. Redukcja zagęszczenia bakterii była coraz mniejsza z każdym kolejnym cyklem.

Pacjenci leczeni tobramycyną rzadziej byli hospitalizowani i średnio wymagali krótszego podawania drogą pozajelitową antybiotyków przeciwko szczepom *Pseudomonas* w porównaniu z pacjentami, którym podawano placebo.

W otwartym przedłużeniu Badania 1 i 2, 396 z 464 pacjentów ukończyło jedno z dwóch 24-tygodniowych badań z podwójnie ślełą próbą. Całkowita liczba 313, 264 i 120 pacjentów ukończyła leczenie tobramycyną przez okres odpowiednio 48, 72 i 96 tygodni. Pogorszenie czynności płuc zdarzało się znacznie rzadziej u chorych leczonych niż u pacjentów otrzymujących placebo podczas całego czasu trwania randomizowanych badań z podwójną ślełą próbą. Szacowany spadek w modelu regresji pogorszenia czynności płuc wynosił -6,52% przy podawaniu placebo oraz -2,53% podczas leczenia tobramycyną ( $p=0,0001$ ).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Tobramycyna jest kationową cząsteczką polarną, która trudno przenika przez nabłonek. Ekspozycja ogólnoustrojowa na działanie tobramycyny po podaniu wziewnym następuje po wchłonięciu przez płuca, jako że tobramycyna nie jest w wystarczającym stopniu wchłaniana przy podaniu drogą pokarmową. Biodostępność tobramycyny może różnić się w zależności od działania nebulizatora oraz patologii dróg oddechowych.

### Stężenia w płwocinie

Dziesięć minut po podaniu wziewnym pierwszej dawki 300 mg tobramycyny, średnie stężenie tego leku w płwocinie wynosiło 1,237  $\mu\text{g/g}$  (zakres: od 35 do 7,414  $\mu\text{g/g}$ ). Tobramycyna nie kumuluje się w płwocinie; po 20 tygodniach leczenia średnie stężenie w płwocinie 10 minut po podaniu wziewnym wynosiło 1,154  $\mu\text{g/g}$  (zakres: od 39 do 8,085  $\mu\text{g/g}$ ). Obserwowano duże zróżnicowanie stężenia tobramycyny w płwocinie. Po dwóch godzinach stężenie obniża się do około 14% wartości mierzonych w 10 minut po podaniu wziewnym.

### Stężenie w surowicy

Średnie stężenie tobramycyny w surowicy pacjentów z mukowiscydozą godzinę po podaniu wziewnym pojedynczej dawki 300 mg tobramycyny wynosiła 0,95  $\mu\text{g/mL}$  (zakres: stężenia niższe od progu oznaczalności ilościowej do 3,62  $\mu\text{g/mL}$ ). Po 20 tygodniach leczenia tobramycyną, jej średnie stężenie w surowicy godzinę po zastosowaniu wynosiło 1,05  $\mu\text{g/mL}$  (zakres: od progu oznaczalności ilościowej do 3,41  $\mu\text{g/mL}$ ). Dla porównania, stężenia szczytowe po dożylnym lub domięśniowym podaniu jednorazowej dawki tobramycyny 1,5 do 2 mg/kg zazwyczaj mieściły się w zakresie od 4 do 12  $\mu\text{g/mL}$ .

### Dystrybucja

Po podaniu stężenie tobramycyny utrzymuje się głównie w drogach oddechowych. Mniej niż 10% tobramycyny łączy się z białkami osocza.

### Metabolizm

Tobramycyna nie jest metabolizowana i jest wydalana z moczem w niezmienionej formie.

### Eliminacja

Nie badano sposobu eliminacji tobramycyny podawanej wziewnie.

Po podaniu dożylnym tobramycyna jest wydalana głównie w procesie przesączania kłębuszkowego. Pozorny okres półtrwania tobramycyny w surowicy po podaniu wziewnym pojedynczej dawki 300 mg u pacjentów z mukowiscydozą wynosił 3 godziny.

Wydaje się, że funkcja nerek wpływa na ekspozycję na tobramycynę, jednak nie ma danych z powodu wykluczenia z badań klinicznych pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy wynoszącym 2 mg/dl (176,8  $\mu\text{mol/l}$ ) lub wyższym albo stężeniem mocznika we krwi wynoszącym 40 mg/dl. Tobramycyna niewchłonięta po podaniu jest prawdopodobnie wydalana głównie z odkrztuszaną płwociną.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, uzyskane w badaniach nad bezpieczeństwem, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksycznością oraz toksycznego wpływu na rozród wskazują, że głównym zagrożeniem dla ludzi jest działanie nefrotoksyczne i ototoksyczne. Z badań nad działaniem toksycznym wielokrotnych dawek wynika, że najbardziej narażone są nerki oraz narząd przedstonkowo-ślimakowy. Ogólnie, działanie toksyczne tobramycyny jest obserwowane przy większych stężeniach ogólnoustrojowych, niż stężenie osiągnięte po podaniu wziewnym zalecanych dawek leczniczych.

Badania dotyczące działania rakotwórczego tobramycyny podawanej wziewnie nie wykazały zwiększenia ryzyka powstania któregośkolwiek z rodzajów nowotworu. Tobramycyna nie wykazała potencjalnej genotoksyczności w szeregu testów na genotoksyczność.

Nie prowadzono żadnych badań toksykologicznych nad wpływem tobramycyny podawanej drogą wziewną na proces rozmnażania się, jednak podczas organogenezy podskórne podanie szczurom dawki 100 mg/kg mc./dobę, a królikom maksymalnej tolerowanej dawki 20 mg/kg mc./dobę, nie wykazywało działania teratogenne. U królików działanie teratogenne większych dawek podawanych pozajelitowo (wyższych lub równych 40 mg/kg/dzień) nie mogło zostać ocenione, ponieważ wywoływały one efekt toksyczny u matek i prowadziły do poronień. Nie oceniano działania ototoksycznego u potomstwa podczas nieklinicznych badań nad toksycznością tobramycyny w procesie rozmnażania. W oparciu o dane z badań na zwierzętach nie można wykluczyć ryzyka działania toksycznego (np. ototoksycznego) podczas narażenia na działanie leku w życiu płodowym.

Podanie podskórne tobramycyny w dawce do 100 mg/kg nie wpłynęło na zachowania rozrodcze ani nie wykazało upośledzenia płodności u samców i samic szczura.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek  
Woda do wstrzykiwań  
Kwas siarkowy (E513) (do ustalenia pH)  
Sodu wodorotlenek (E524) (do ustalenia pH)  
Azot (E941)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami w nebulizatorze.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

Wyłącznie do jednorazowego użytku. Zawartość całej ampułki należy zużyć natychmiast po otwarciu (patrz 6.6). Wyrzucić pozostałości leku.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po wyjęciu z lodówki, lub jeśli nie ma możliwości przechowywania w lodówce, produkt leczniczy Tobramycyna SUN można przechowywać w torebkach foliowych (nienaruszonych lub otwartych), w temperaturze poniżej 25°C do 28 dni.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Produkt leczniczy jest zapakowany w gotowe do użycia ampułki z LDPE zawierające 5 mL roztworu do inhalacji z nebulizatora. Ampułki są pakowane w foliowe torebki po 4 sztuki, co wystarcza na 2 dni leczenia.

Opakowania zawierają 56, 112 lub 168 ampulek, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Zawartość całej ampułki należy zużyć natychmiast po otwarciu, a nieużyta pozostałość wyrzucić. Otwartych ampulek nie należy przechowywać w celu ponownego użycia.

Roztwór produktu leczniczego Tobramycyna SUN ma kolor bezbarwny do jasnożółtego, ale można zauważyć pewną różnorodność w zabarwieniu produktu (kolor może być nieco ciemniejszy), co nie oznacza utraty właściwości, pod warunkiem, że produkt przechowywany był zgodnie z zaleceniami.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Holandia

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 23837

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia dopuszczenie do obrotu: 24/03/2017  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**