

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tobramycin Via pharma 300 mg/5 ml nebuliseeritav lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks üksikannuse 5 ml ampull sisaldab 300 mg tobramütsiini.

INN. *Tobramycinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Nebuliseeritav lahus.

Selge, kollakas lahus, ei sisalda nähtavaid osakesi.

pH 4,0...5,0

Osmolaalsus: 150...200 mOsm/kg

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pseudomonas aeruginosa põhjustatud kroonilise kopsuinfektsiooni pikaajaline ravi 6-aastastel ja vanematel tsüstilise fibroosiga patsientidel.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitatav annus täiskasvanutele ja lastele on üks ampull kaks korda ööpäevas 28 päeva jooksul. Annustamisintervall peab olema võimalikult lähedal 12 tunnile ja mitte vähem kui 6 tundi. Pärast 28 päevast ravi tuleb Tobramycin Via pharma ravis 28 päevane paus teha. Ravi koosneb 28-päevasest aktiivse ravi tsüklist ja vahele peab jääma 28-päevane puhkeperiood.

Annust ei kohandata kehakaalu järgi. Kõik patsiendid peavad manustama ühe ampulli Tobramycin Via pharma't (300 mg tobramütsiini) kaks korda ööpäevas.

Ravi peab alustama arst, kellel on kogemusi tsüstilise fibroosi ravis.

Ravi kestus

Ravi Tobramycin Via pharma'ga tuleb jätkata tsüklilise skeemi alusel nii kaua, kui arst leiab, et Tobramycin Via pharma lisamine raviskeemi on patsiendile kliiniliselt oluline. Kui kopsufunktsioon halveneb, tuleb kaaluda *Pseudomonas*'e vastast lisaravi. Vaata teavet kliinilise efektiivsuse ja taluvuse kohta lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1.

Eriühmad

Eakad patsiendid (≥ 65-aastased)

Selle populatsiooni kohta ei ole piisavalt andmeid, et toetada annuse kohandamise või mittekohandamise soovitamist.

Neerukahjustusega patsiendid

Selle populatsiooni kohta ei ole andmeid, et toetada Tobramycin Via pharma annuse kohandamise või mittekohandamise soovitamist. Vt ka teavet nefrotoksilisuse kohta lõigus 4.4 ja teavet eritumise kohta lõigus 5.2 "*Maksakahjustusega patsiendid*".

Maksakahjustusega patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud. Tobramütsiini ei metaboliseerita ja seetõttu eeldatavalt maksafunktsiooni kahjustus tobramütsiini kontsentratsiooni ei mõjuta.

Patsiendid pärast elundi siirdamist

Tobramycin Via pharma kasutamise kohta patsientidel pärast elundi siirdamist ei ole piisavalt andmeid.

Lapsed

Tobramycin Via pharma ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 6 aastat ei ole veel tõestatud. Hetkel saadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Tobramycin Via pharma't kasutatakse inhalatsiooniks ja ei ole mõeldud parenteraalseks kasutamiseks.

Ühe ampulli sisu tuleb tühjendada nebulisaatorisse ja manustada inhalatsiooni teel ligikaudu 15 minuti jooksul, kasutades korduvkasutatavat käeshoitavat nebulisaatorit PARI LC PLUS koos sobiva kompressoriga. Sobivad kompressorid on need, mis ühendatuna PARI LC PLUS nebulisaatoriga tekitavad voolukiiruse 4...6 l/min ja/või vasturõhu 110...217 kPa. Jälgida tootja nebulisaatori ja kompressori hooldus- ja kasutusjuhiseid.

Tobramycin Via pharma't inhaleeritakse istudes või püsti seistes, nii et patsient saab normaalselt hingata läbi nebulisaatori huuliku. Ninaklamber võib aidata patsiendil hingata läbi suu. Patsiendid peavad jätkama tavapärasest rindkere füsioteraapiat. Jätkama peab sobiva bronhodilataatori kasutamist vastavalt kliinilisele vajadusele. Patsiendid, kes saavad mitut erinevat hingamisteede ravi, peavad neid võtma järgmises järjekorras: bronhodilator, rindkere füsioteraapia, teised inhaleeritavad ravimid ja lõpuks Tobramycin Via pharma.

Maksimaalne talutav ööpäevane annus

Tobramycin Via pharma maksimaalne talutav ööpäevane annus ei ole tõestatud.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldised hoiatused

Teavet raseduse ja imetamise kohta vt lõik 4.6.

Tobramycin Via pharma't tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on teadaolevalt või kahtlustatakse neeru-, kuulmis-, vestibulaarset või neuromuskulaarset häiret või rasket aktiivset verikõha.

Tobramütsiini seerumikontsentratsioonide jälgimine

Patsientidel, kellel on teadaolev auditoorne või neerufunktsiooni häire või selle kahtlus, tuleb jälgida tobramütsiini seerumikontsentratsioone. Kui Tobramycin Via pharma't kasutaval patsiendil tekib ootamatu või nefrotoksilisus, tuleb ravi tobramütsiiniga katkestada kuni seerumikontsentratsiooni langemiseni alla 2 µg/ml.

Tobramütsiini seerumikontsentratsiooni tuleb jälgida patsientidel, kes saavad samaaegselt parenteraalselt aminoglükosiide (või muid ravimeid, mis võivad mõjutada renaalset eritumist). Neid patsiente tuleb jälgida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Tobramütsiini seerumikontsentratsioon tuleb jälgida ainult veenipunktsiooniga, mitte vereproovi võtmisega sõrmeotsast, sest see ei ole valideeritud meetod. On täheldatud, et sõrmede naha saastatus tobramütsiini ettevalmistamisel manustamiseks ja nebulisatsioon võivad näidata ravimi taseme valet tõusu seerumis. Seda saastumist ei saa täielikult vältida kätepesuga enne vereproovi võtmist.

Bronhospasm

Ravimite inhaleerimine võib põhjustada bronhospasmi ning seda on esinenud ka nebuliseeritava tobramütsiini kasutamisel. Tobramycin Via pharma esimene annus tuleb manustada arsti järelevalve all pärast bronhodilataatori kasutamist, kui see kuulub patsiendi kehtivasse raviskeemi. FEV₁ tuleb mõõta enne ja pärast nebuliseerimist. Kui on tõestatud ravist põhjustatud bronhospasmi tekkimine bronhodilataatorit mittesaaval patsiendil, tuleb testi eraldi korrata, kasutades bronhodilataatorit. Tõendid bronhospasmi kohta bronhodilataatorravi korral võivad viidata allergilisele reaktsioonile. Allergilise reaktsiooni kahtluse korral tuleb Tobramycin Via pharma kasutamine lõpetada. Bronhospasmi tuleb ravida meditsiiniliselt sobival viisil.

Neuromuskulaarsed häired

Tobramycin Via pharma kasutamisel tuleb olla väga ettevaatlik patsientide puhul, kellel on neuromuskulaarsed häired, näiteks parkinsonism või muud seisundid, millele on iseloomulik müasteenia, sealhulgas *myasthenia gravis*, sest aminoglükosiidid võivad süvendada lihasnõrkust potentsiaalse kuraaresarnase toime tõttu neuromuskulaarsele funktsioonile.

Nefrotoksilisus

Kuigi parenteraalset ravi aminoglükosiididega on seostatud nefrotoksilisusega, puuduvad tõendid nefrotoksilisuse kohta inhaleeritava tobramütsiini kliinilistes uuringutes.

Ravimit tuleb kasutada ettevaatusega teadaoleva neerufunktsiooni häirega või selle kahtlusega patsientidel ja jälgida tobramütsiini seerumikontsentratsioone. Raske neerukahjustusega, st seerumi kreatiniin >2 mg/dl (176,8 µmol/l), patsiendid ei osalenud kliinilistes uuringutes.

Kehtiva kliinilise tava kohaselt tuleb ravi algul hinnata neerufunktsiooni. Uurea ja kreatiniini tasemeid tuleb uuesti hinnata Tobramycin Via pharma ravi iga 6 täistükli järel (ravi 180 päeva nebuliseeritava aminoglükosiidiga).

Vt ka eespool "Tobramütsiini seerumikontsentratsioonide jälgimine".

Ototoksilisus

Parenteraalsete aminoglükosiidide kasutamisel on esinenud ototoksilisust, mis avaldub nii auditoorse toksilisuse kui ka vestibulaarse toksilisusena. Vestibulaarne toksilisus võib avalduda vertiigo, ataksia või pearinglusena. Kontrolliga kliinilistes uuringutes ei täheldatud nebuliseeritava tobramütsiini ravi ajal ototoksilisust, mida mõõdeti kuulmislanguse kaebuste või audiomeetrilise hindamise teel. Avatud uuringutes ja turuletulekujärgselt tekkis kuulmislangus mõnel patsiendil, kes oli varem pikaajaliselt või samaaegselt kasutanud intravenoosseid aminoglükosiide. Kuulmislangusega patsientidel esines sageli tinnitust. Arst peab võtma arvesse aminoglükosiidide potentsiaalset vestibulaarset ja kohleaarset toksilisust ja Tobramycin Via pharma ravi ajal sobival viisil hindama kuulmisfunktsiooni. Patsientidel, kellel on varasema pikaajalise aminoglükosiididega süsteemse ravi tõttu suurenenud risk, võib osutada vajalikuks kuulmisfunktsiooni hindamine enne ravi alustamist Tobramycin Via pharma'ga. Tinnituse tekkimine nõuab ettevaatlikkust, kuna see on ototoksilisuse sümptom.

Tobramycin Via pharma määramisel teadaoleva auditoorse või vestibulaarse häirega või selle kahtlusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik. Arstid peavad kaaluma audiomeetrilist hindamist patsientidel, kellel on mis tahes tõendeid kuulmishäirest või kellel on suurenenud risk kuulmishäire tekkele.

Kui patsiendil tekib ravi ajal aminoglükosiididega tinnitus või kuulmislangus, peab arst kaaluma patsiendi suunamist audioloogilisele uuringule. Parenteraalset aminoglükosiidi ravi saavaid patsiente tuleb jälgida vastavalt kliinilisele vajadusele, võttes arvesse kumulatiivset toksilisust.

Vt ka eespool "Tobramütsiini seerumikontsentratsioonide jälgimine".

Hemoptüüs

Nebuliseeritavate lahuste inhaleerimine võib kutsuda esile kõharefleksi. Aktiivse, raske hemoptüüsiga patsientidel võib ravi Tobramycin Via pharma'ga alustada vaid sel juhul, kui kasu ravist ületab eeldatavalt täiendava verejooksu esilekutsumisega seotud riske.

Mikrobioloogiline resistentsus

Ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud *Burkholderia cepacia* kolonisatsiooniga patsientidel. Kliinilistes uuringutes täheldati mõnedel nebuliseeritavat tobramütsiini ravi saavatel patsientidel aminoglükosiidide minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni kasvu *P. aeruginosa* isolaatide suhtes. Teoreetiliselt on olemas oht, et patsientidel, keda ravitakse nebuliseeritava tobramütsiini, võib tekkida *P. aeruginosa* isolaatide resistentsus intravenoosse tobramütsiini suhtes (vt lõik 5.1).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tobramycin Via pharma'ga ei ole koostoimete uuringuid läbi viidud.

Kliinilistes uuringutes, kus patsiendid kasutasid inhaleeritavat tobramütsiini samaaegselt alfadornaasi, beetaagonistide, inhaleeritavate kortikosteroidide ja teiste suukaudsete või parenteraalsete *Pseudomonas*'e vastaste antibiootikumidega, oli kõrvaltoimete profiil sarnane kontrollrühmaga.

Tobramycin Via pharma samaaegset ja/või järjestikust kasutamist teiste neurotoksilise, nefrotoksilise või ototoksilise potentsiaaliga ravimitega tuleb vältida. Mõned diureetikumid võivad tugevdada aminoglükosiidide toksilisust muutes antibiootikumi kontsentratsiooni seerumis ja kudedes. Tobramycin Via pharma't ei tohi manustada samaaegselt furosemiidi, urea või mannitooliga.

Parenteraalselt manustatud aminoglükosiidide potentsiaalset toksilisust on suurendanud ka teised ravimid: amfoteritsiin B, tsefalotiin, tsüklosporiin, takroliimus, polümüksiinid (nefrotoksilisuse riski suurenemine); plaatinaühendid (nefro- ja ototoksilisuse riski suurenemine); antikoliinesteraasid, *botulinum*'i toksiin (neuromuskulaarsed toimed).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Tobramycin Via pharma't ei tohi kasutada raseduse ega imetamise ajal, välja arvatud juhul, kui ravi kasu emale kaalub üles sellega seotud võimalikud ohud lootele või imikule.

Rasedus

Inhalatsioonina manustatava tobramütsiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed ei näita tobramütsiini teratogeenset toimet (vt lõik 5.3). Suure süsteemse kontsentratsiooni korral rasedal, võivad aminoglükosiidid siiski loodet kahjustada (nt kaasasündinud kurtus). Kui Tobramycin Via pharma't kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub Tobramycin Via pharma kasutamise ajal, tuleb patsienti teavitada potentsiaalsest riskist lootele.

Imetamine

Tobramütsiin eritub pärast süsteemset manustamist rinnapiima. Ei ole teada, kas Tobramycin Via pharma manustamise tulemusena tekib seerumis piisavalt kõrge kontsentratsioon, et tobramütsiini saaks tuvastada rinnapiimas. Tobramütsiini potentsiaalse oto- ja nefrotoksilisuse tõttu imikutele tuleb otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmine või katkestada ravi Tobramycin Via pharma'ga.

Fertiilsus

Pärast subkutaanset manustamist loomkatsetes ei täheldatud toimet isaste või emaste loomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kõrvaltoimete profiili põhjal ei mõjuta nebuliseeritav tobramütsiin tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kahes paralleelses, 24-nädalase kestusega randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus osales 520 tsüstilise fibroosiga patsienti vanuses 6 kuni 63 aastat, kes kasutasid tobramütsiini nebuliseeritavat lahust.

Kõige sagedamini ($\geq 10\%$) teatatud kõrvaltoimed platseebokontrolliga uuringutes tobramütsiini nebuliseeritava lahusega olid köha, farüngiit, produktiivne köha, asteenia, riniit, düspnoe, palavik, kopsuhäire, peavalu, valu rinnus, röga värvuse muutus, veriköha, anoreksia, kopsufunktsiooni testi tulemuste halvenemine, astma, oksendamise, kõhuvalu, düsfoonia, iiveldus ja kehakaalu langus.

Enamike kõrvaltoimete esinemissagedus oli sarnane või suurem platseebot saanud patsientidest. Düsfoonia ja tinnitus olid ainukesed kõrvaltoimed, millest teatati märksa rohkem patsientidel, keda raviti tobramütsiini nebuliseeritava lahusega (vastavalt 12,8% tobramütsiini nebuliseeritav lahust vs 6,5% platseebo ja 3,1% tobramütsiini nebuliseeritav lahust vs 0% platseebo). Tinnitus oli mööduv ning kadus pärast tobramütsiini nebuliseeritava lahuse manustamise lõpetamist ja ei olnud seotud püsiva kuulmislangusega audiogrammi tulemustes. Tinnituse esinemissagedus ei suurenenud korduval tobramütsiini nebuliseeritava lahuse kasutamisel (vt lõik 4.4 “Ototoksilisus”).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

24-nädalase kestusega platseebokontrolliga uuringutes ja nende avatud aktiivse ravi jätku-uuringus osales kokku 313, 264 ja 120 patsienti, kes said tobramütsiini nebuliseeritavat lahust vastavalt 48, 72 ja 96 nädala jooksul.

Tabelis 1 on loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus vastavalt järgmistele kriteeriumidele: teatatud esinemissagedus oli $\geq 2\%$ patsientidel, kes said tobramütsiini nebuliseeritavat lahust, esinesid sagedamini tobramütsiini nebuliseeritava lahusega, ja hinnati ravimiga seotud kõrvaltoimeteks $\geq 1\%$ patsientidest.

Kõrvaltoimed kliinilistest uuringutest on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduse järgi, esitades kõige sagedasemad kõrvaltoimed eespool. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Peale selle on esinemissageduse kategooriad (CIOMS III) liigitatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed	Esinemissageduse kategooria
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Kopsuhäire	Väga sage
Riniit	Väga sage
Düsfoonia	Väga sage
Röga värvuse muutus	Väga sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Halb enesetunne	Sage
Uuringud	
Kopsufunktsiooni testi tulemuste halvenemine	Väga sage
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Tinnitus	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Müalgia	Sage
Infektsioonid ja infestatsioonid	

Kestuse suurenemisel tobramütsiini nebuliseeritava lahusega kahes avatud jätku-uuringus suurenes produktiivse köha ja kopsufunktsiooni testi tulemuste halvenemise esinemissagedus, kuid vähenes düsfoonia esinemissagedus. Üldiselt vähenes tobramütsiini kõrvaltoimete esinemissagedus nebuliseeritava lahuse pikaajalisel kasutamisel järgmistes MedDRA organsüsteemi klassides: respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired, seedetrakti häired ning üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid.

Spontaansed kõrvaltoimete teatised

Spontaanselt teatatud kõrvaltoimed, mis on esitatud allpool, on teatatud vabatahtlikult, seetõttu ei ole alati võimalik usaldusväärset määrata nende sagedust või põhjuslikku seost ravimiga.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Kuulmislangus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Ülitundlikkus, pruuritus, urtikaaria, lööve.

Närvisüsteemi häired

Afoonia, maitsetundlikkuse häired.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Bronhospasm, orofarüingealne valu.

Avatud uuringute ja turuletulekujärgse kogemuse põhjal võib intravenoosseid aminoglükosiide varem pikaajaliselt kasutanud või samaaegselt kasutatavatel patsientidel vahetevahel tekkida kuulmislangus (vt lõik 4.4). Parenteraalseid aminoglükosiide on seostatud ülitundlikkuse, oto- ja nefrotoksilisusega (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Inhalatsiooni teel manustamisel on tobramütsiini süsteemne biosaadavus väike. Aerosooli üleannustamise sümptomite hulgas võib olla tugev häälekähedus.

Tobramycin Via pharma toksilisus juhusliku allaneelamise tagajärjel on ebatõenäoline, sest tobramütsiin imendub vigastusteta seedetraktist halvasti.

Tobramycin Via pharma juhuslikul intravenoosel manustamisel võivad tekkida tobramütsiini parenteraalse üleannustamise sümptomid ja tunnused, sealhulgas pearinglus, tinnitus, vertiigo, kuulmise halvenemine, respiratoorne distress ja/või neuromuskulaarne blokaad ja neerufunktsiooni kahjustus.

Ägeda toksilisuse raviks tuleb Tobramycin Via pharma kasutamine kohe lõpetada ja teha ravi algul neerufunktsiooni analüüsid. Tobramütsiini seerumikontsentratsioonide hindamine võib aidata jälgida patsienti üleannustamise suhtes. Üleannustamise korral tuleb võtta arvesse ravimite koostoime võimalust ja muutusi Tobramycin Via pharma või teiste ravimite eritumises.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, aminoglükosiidid, ATC-kood: J01GB01

Toimemehhanism

Tobramütsiini on aminoglükosiid-antibiootikum, mida toodab *Streptomyces tenebrarius*. See toimib eelkõige valgusünteesi katkestamise teel, mille tulemusena muutub rakumembraani läbitavus ja laguneb järk-järgult raku kest ning rakk lõpuks hävib. See on bakteritsiidne inhibeerivate kontsentratsioonidega võrdsetes või neist veidi suuremates kontsentratsioonides.

Piirväärtused

Tobramütsiini parenteraalse manustamise tundlikkuse kindlaksmääratud piirväärtused ei ole ravimi aerosoolina manustamise suhtes kohaldatavad.

Tsüstilise fibroosiga patsientide röga avaldab nebuliseeritavate aminoglükosiidide paiksele bioaktiivsusele pärssivat toimet. Seetõttu peab kontsentratsioon rögas olema pärast tobramütsiini aerosooliga ravimist nii *P. aeruginosa* kasvu supressiooniks kui ka bakteriaalse aktiivsuse piiramiseks vastavalt 10 kuni 25 korda suurem vajalikust minimaalsest inhibeerivast kontsentratsioonist (MIK). Kontrolliga kliinilistes uuringutes saavutati 97%-l patsientidest, kes kasutasid tobramütsiini nebuliseeritavat lahust, rögas kontsentratsioonid, mis ületasid 10-kordselt patsiendilt võetud *P. aeruginosa* proovi suurimat MIK-i ning 95%-l patsientidest, kes kasutasid tobramütsiini nebuliseeritavat lahust, suurimat MIK-i 25-kordselt ületavad kontsentratsioonid. Nebuliseeritav lahus on kliiniliselt efektiivne enamikul patsientidel, kelle MIK-i väärtused ületasid parenteraalse piirväärtuse.

Tundlikkus

Kuna tavalised tundlikkuse piirväärtused ei ole nebuliseeritava ravimi manustamistee suhtes kohaldatavad, tuleb olla ettevaatlik organismide määramisel nebuliseeritava tobramütsiini suhtes tundlikena või mittetundlikena. Tobramütsiini nebuliseeritava lahuse kliinilised uuringud on näidanud, et mikrobioloogilised andmed *in vitro* ravimi resistentsuse kohta ei välista tingimata kliinilist kasu patsiendile.

Enamikul *P. aeruginosa* isolaatidega patsientidest, kellel oli tobramütsiini ravieelne MIK <128 µg/ml, paranes kopsufunktsioon pärast ravi tobramütsiini nebuliseeritava lahusega. Patsientidel, kellel on *P. aeruginosa* isolaadid ja ravieelne MIK ≥128 µg/ml, on kliinilise ravivastuse tekkimine vähem tõenäoline. Kuid kopsufunktsioon paranes 7 patsiendil 13-st (54%), kellel olid platseebokontrolliga uuringutes isolaadid, millel oli tobramütsiini nebuliseeritava lahuse ravi ajal MIK ≥128 µg/ml.

96 nädalat kestnud jätku-uuringutes suurenes tobramütsiini *P. aeruginosa* MIK50 esialgselt 1 kuni 2 µg/ml-ni ja MIK90 suurenes esialgselt 8 kuni 32 µg/ml-ni.

Lähtudes *in vitro* andmetest ja/või kliinilise uuringu kogemusest, võib eeldada tsüstilise fibroosi korral kopsuinfektsioonidega seotud organismide järgmist ravivastust tobramütsiini nebuliseeritavale lahusele:

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

Kliinilistes uuringutes saavutati tobramütsiini nebuliseeritava lahuse raviskeemiga tobramütsiini, amikatsiini ja gentamütsiini MIK-ide vähene, kuid selge suurenemine testitud *P. aeruginosa* isolaatidel. Iga täiendav 6 kuud ravi suurendas neid järjest samas suurusjärgus kui kontrolliga uuringute esimese 6 kuu jooksul. Kroonilise infektsiooniga tsüstilise fibroosiga patsientidelt isoleeritud *P. aeruginosa* kõige valdavam resistentsusmehhanism aminoglükosiidide suhtes on

läbimatus, mida määratletakse üldise tundlikkuse puudumisena kõikide aminoglükosiidide suhtes. Tsüstilise fibroosiga patsientidelt isoleeritud *P. aeruginosa*'l oli ka kohanev resistentsus aminoglükosiidide suhtes, millele on iseloomulik tundlikkuse taastumine antibiootikumravi lõppemisel.

Muu teave

Puuduvad andmed selle kohta, et kuni 18 kuud tobramütsiini nebuliseeritava lahusega ravitud patsientidel oleks suurem oht *B. cepacia*, *S. maltophilia* või *A. xylosoxidans*'iga nakatumiseks kui ravimata patsientidel. *Aspergillus*'e liike leiti tobramütsiini nebuliseeritava lahusega ravitud patsientide rögest sagedamini; samas esines kliinilisi järeldaigusi, nagu allergiline bronhopulmonaalne aspergilloos, harva ja kontrollrühmaga sarnase sagedusega.

Puuduvad piisavad kliinilise ohutuse ja efektiivsuse andmed lastel vanuses <6 aastat.

Avatud kontrollita uuringus, kus osales 88 varase (mittekroonilise) *P. aeruginosa* infektsiooniga tsüstilise fibroosiga patsienti (37 patsienti vanuses 6 kuud kuni 6 aastat, 41 patsienti vanuses 6 kuni 18 aastat ja 10 patsienti vanuses üle 18 aasta), kasutati 28 päeva raviks tobramütsiini nebuliseeritavat lahust. Pärast 28 päeva patsiendid randomiseeriti 1:1, kas lõpetati ravi (n=45) või said 28-päevast ravi edasi (n=43).

Esmane tulemusnäitaja oli *P. aeruginosa* (kõik tüved) retsidiveerumise keskmine aeg, mis oli 26,1 ja 25,8 kuud vastavalt 28-päeva ja 56-päeva ravirühmades. Selgus, et 93% ja 92% patsientidest ei leitud *P. aeruginosa* infektsiooni 1 kuu pärast ravi lõppu vastavalt 28-päeva ja 56-päeva ravirühmades. Tobramütsiini nebuliseeritava lahuse annustamisskeem, mis kestab kauem kui 28-päevane järjestikune ravi, ei ole kinnitatud.

Kliiniline efektiivsus

P. aeruginosa infektsiooniga tsüstilise fibroosiga patsientidel viidi läbi kaks ühesuguse ülesehitusega, topeltpimedat, randomiseeritud, platseebkontrolliga paralleelsete rühmadega, 24-nädalase kestusega kliinilist uuringut (uuring 1 ja uuring 2), et toetada esmast registreerimist 1999. aastal. Nendes uuringutes osales 520 isikut, kellel oli FEV₁ algväärtus 25% kuni 75% normväärtusest. Uuringust jäeti välja alla 6-aastased patsiendid või kellel oli kreatiniini algväärtus > 2 mg/dl või kellel leiti rögest *Burkholderia cepacia* isolaadid. Nendes kliinilistes uuringutes sai 258 patsienti tobramütsiini nebuliseeritavat lahust ambulatoorselt kasutades käeshoitavat PARI LC PLUS™ korduvkasutatavat nebulisaatorit koos DeVilbiss® Pulmo-Aide® kompressoriga.

Igas uuringus paranes tobramütsiini nebuliseeritavat lahust saanud patsientide kopsufunktsioon oluliselt ja ravi ajal vähenes oluliselt *P. aeruginosa* kolooniaid moodustavate ühikute (*colony forming unit*, CFU) arv rögas. Keskmine FEV₁ püsis üle algväärtuse 28 ravivaba päeva tsüklite jooksul, kuigi pöördus mõnevõrra enamikul juhtudel. Bakterite kolonisatsiooni algväärtused rögas taastusid ravivabadel perioodidel. Bakterite kolonisatsiooni vähenemised rögas olid väiksemad igas järgnevas tsüklis.

Patsientidel, keda raviti tobramütsiini nebuliseeritava lahusega, vähenes haiglaravi päevade arv ja vajasid keskmiselt vähem päevi parenteraalset *Pseudomonas*'e vastaseid antibiootikume võrreldes platseebot saanud patsientidega.

Uuringu 1 ja 2 avatud jätku-uuringutes osalenud 464 patsiendist lõpetas 396 patsienti ühe kahest 24 nädalasest topeltpimedast uuringust. Tobramütsiini nebuliseeritavat lahust manustasid 313, 264 ja 120 patsienti vastavalt 48, 72 ja 96 nädalat. Kopsufunktsiooni langus oli oluliselt madalam pärast tobramütsiini nebuliseeritava lahusega ravi alustamist võrreldes patsientidega, kes said platseebot topeltpimedat randomiseeritud ravi perioodil. Hinnanguline kalle kopsufunktsiooni languse regressioonimudel oli pimedal platseeboravil -6,52% ja tobramütsiini nebuliseeritava lahusega ravil -2,53% (p=0,0001).

6 kuu jooksul teostatud kontrolliga kliinilistes uuringutes, milles kasutati järgmist tobramütsiini annustamisskeemi, täheldati, et kopsufunktsioon säilis 28-päevase puhkeperioodi ajal üle algväärtuse.

Tobramütsiini annustamisskeem kontrolliga kliinilistes uuringutes

1. tsükkel		2. tsükkel		3. tsükkel	
28 päeva	28 päeva	28 päeva	28 päeva	28 päeva	28 päeva
Tobramütsiin 300 mg 2 korda ööpäevas pluss standardravi	Standardravi	Tobramütsiin 300 mg 2 korda ööpäevas pluss standardravi	Standardravi	Tobramütsiin 300 mg 2 korda ööpäevas pluss standardravi	Standardravi

Ohutust ja efektiivsust on hinnatud kontrolliga avatud 96-nädalase uuringu käigus (12 tsükli), kuid seda ei ole uuritud alla 6-aastastel lastel, patsientidel, kelle eeldatav sunnitud väljutusmaht 1 sekundi jooksul (FEV1) on <25% või >75%, või patsientidel, kellel esineb *Burkholderia cepacia* kolonisatsioon.

Kliinilised uuringud on näidanud, et mikrobioloogilised andmed *in vitro* ravimi resistentsuse kohta ei välista tingimata kliinilist kasu patsiendile.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tobramütsiini on katioonne polaarne molekul, mis ei läbi epiteeli membraane kergesti. Tobramütsiini süsteemne kontsentratsioon pärast tobramütsiini nebuliseeritava lahuse inhalatsiooni tuleneb eeldatavalt eelkõige ravimi inhaleeritavast osast, sest tobramütsiini suukaudsel manustamisel märkimisväärselt ei imendu. Tobramütsiini nebuliseeritava lahuse biosaadavus võib erineda nebulisaatorite individuaalsete erinevuste ja hingamisteede patoloogiate tõttu.

Kontsentratsioon rögas

Kümme minutit pärast esimese 300 mg annuse tobramütsiini nebuliseeritava lahuse inhalatsiooni oli tobramütsiini keskmine kontsentratsioon rögas 1237 µg/g (vahemik: 35 kuni 7414 µg/g). Tobramütsiini ei akumuleeru rögasse; pärast 20-nädalast tobramütsiini nebuliseeritava lahuse raviskeemi oli tobramütsiini keskmine röga kontsentratsioon 10 minutit pärast inhalatsiooni 1154 µg/g (vahemik: 39 kuni 8085 µg/g). Tobramütsiini kontsentratsiooni varieeruvus rögas oli suur. Kaks tundi pärast inhalatsiooni vähenes kontsentratsioon rögas ligikaudu 14% võrreldes tobramütsiini tasemega, mis mõõdeti 10 minutit pärast inhalatsiooni.

Seerumikontsentratsioon

Tobramütsiini keskmine kontsentratsioon seerumis 1 tund pärast tobramütsiini nebuliseeritava lahuse ühekordse annuse 300 mg inhaleerimist tsüstilise fibroosiga patsientidel oli 0,95 µg/ml (vahemik: alla tuvastusläve [*below limit of quantitation*, BLQ]-3,62 µg/ml). Pärast 20-nädalast tobramütsiini nebuliseeritava lahuse raviskeemi oli 1 tund pärast manustamist keskmine tobramütsiini kontsentratsioon seerumis 1,05 µg/ml (vahemik: BLQ-3,41 µg/ml). Võrdluseks, ühekordse tobramütsiini annuse 1,5 kuni 2 mg/kg tavalised maksimaalsed kontsentratsioonid pärast intravenooset või intramuskulaarset manustamist jäävad vahemikku 4 kuni 12 µg/ml.

Jaotumine

Pärast tobramütsiini nebuliseeritava lahuse manustamist kontsentreerub tobramütsiin peamiselt hingamisteedesse. Tobramütsiin seondub vereplasma valkudega vähem kui 10% ulatuses.

Biotransformatsioon

Tobramütsiini ei metaboliseerita ja eritub eelkõige uriiniga muutumatul kujul.

Eritumine

Inhalatsiooni teel manustatava tobramütsiini eritumist ei ole uuritud.

Tobramütsiin eritub pärast intravenooset manustamist glomerulaarfiltratsiooni teel muutumatul kujul.

Tobramütsiini lõplik poolväärtusaeg seerumis pärast tobramütsiini nebuliseeritava lahuse ühekordse annuse 300 mg inhaleerimist oli tsüstilise fibroosiga patsientidel 3 tundi.

Neerufunktsioon mõjutab eeldatavasti tobramütsiini ekspositsiooni, kuid andmed ei ole kättesaadavad, sest patsiendid, kelle seerumi kreatiniinisaldus on 2 mg/dl (176,8 µmol/l) või rohkem või vere jääklämmastiku (*blood urea nitrogen*, BUN) sisaldus 40 mg/dl või rohkem, ei olnud kaasatud kliinilistesse uuringutesse.

Pärast inhalatsiooni teel tobramütsiini nebuliseeritava lahuse manustamist imendumata tobramütsiin eritub tõenäoliselt eelkõige väljakõhitava röga kaudu.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Põhiline kahjulik toime inimesele farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, reproduktsioonitoksilisuse mittekliiniliste uuringute põhjal oli toksilisus neerudele ja ototoksilisus. Korduvtoksilisuse uuringud näitasid, et toksilisuse sihtorganid on neerud ja vestibulaarne/kohleaarne funktsioon. Üldiselt täheldati toksilisust suuremate süsteemsete tobramütsiini tasemete juures kui soovitatava kliinilise annuse inhaleerimisega on võimalik saavutada.

Kartsinogeensuse uuringutes inhaleeritava tobramütsiiniga ei sagenenud erinevate kasvajate esinemissagedus. Genotoksilisuse testid ei näidanud tobramütsiinil genotoksilist potentsiaali.

Inhalatsiooni teel manustatava tobramütsiiniga ei ole reproduktiivtoksilisuse uuringuid läbi viidud. Subkutaanne manustamine annustes 100 mg/kg ööpäevas rottidele ja maksimaalne talutav annus 20 mg/kg ööpäevas küülikutele organogeneesi ajal ei olnud teratogeenne. Küülikutel ei saanud suuremate parenteraalsete annustega (suurem või võrdne 40 mg/kg ööpäevas) teratogeensust hinnata, sest need kutsusid esile emasloomal toksilisust ja aborte. Tobramütsiini reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilistes uuringutes ei hinnatud ototoksilisust järglastel. Tuginedes olemasolevatest loomkatsetest saadud andmetele ei saa välistada toksilisuse (nt ototoksilisus) riski sünnieelsete kontsentratsioonitasemete juures.

Tobramütsiin ei mõjutanud isaste ega emaste rottide paaritumiskäitumist ega kahjustanud viljakust subkutaansetes annustes kuni 100 mg/kg ööpäevas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Süstevesi
Väävelhape ja naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi Tobramycin Via pharma't nebulisaatoris teiste ravimitega lahjendada ega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Ühekordseks kasutamiseks. Üheannuselise ampulli sisu tuleb ära kasutada kohe pärast avamist (vt lõik 6.6). Ravimi jäägid hävitada.

Pärast külmkapist välja võtmist või kui külmkapi kasutamise võimalus puudub, võib Tobramycin Via pharma't hoida kotikestes (avatud või avamata) temperatuuril kuni 25 °C kuni 28 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tobramycin Via pharma't turustatakse 5 ml ühekordseks kasutamiseks mõeldud madala tihedusega polüetüleenist ampullides. Üks välispakend sisaldab 56 ampulli, mis on paigutatud 8 suletud fooliumkotikesse. Üks fooliumkotike sisaldab 7 ampulli.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Tobramycin Via pharma on steriilne, mittepürogeenne, ühekordselt kasutatav vesilahus. See ei sisalda säilitusaineid, mistõttu kogu ampulli sisu tuleb kohe pärast avamist ära kasutada ja kasutamata lahus hävitada. Avatud ampulli ei tohi mitte kunagi korduvalt kasutamiseks säilitada.

Tobramycin Via pharma on kollakas lahus, kuid selle värv võib ka veidi varieeruda, ilma et see näitaks ravimi toime vähenemist, kui ravimit on säilitatud vastavalt soovitudele.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UAB Via pharma
J.Galvydžio g. 5
LT-08236 Vilnius
Leedu

8. MÜÜGILOA NUMBER

911916

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.06.2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.03.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Märts 2021