

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TOBI 300 mg/5 ml sumutinliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 5 ml:n kerta-annosampulli sisältää 300 mg tobramysiiniä.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Sumutinliuos.
Kirkas, hieman kellertävä liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

TOBI on tarkoitettu kystistä fibroosia (KF) sairastaville 6-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille *Pseudomonas aeruginosan* aiheuttaman kroonisen keuhkoinfektion pitkäaikaishoitoon.

Paikalliset viranomaisohjeet tulee ottaa huomioon antibakteerisia valmisteita käytettäessä.

4.2 Annostus ja antotapa

TOBI on tarkoitettu inhaloitavaksi, ei parenteraaliseen käyttöön.

Annostus

Suosittelava annos aikuisille ja lapsille on 1 ampulli kaksi kertaa päivässä 28 päivän ajan. Annosvälin tulee olla mahdollisimman tarkkaan 12 tuntia ja vähintään 6 tuntia. 28 päivän hoitajakson jälkeen pidetään 28 päivän tauko. Hoito jaksotetaan vuorottelemalla 28 päivän hoitajaksojen ja 28 päivän taukojen välillä.

Annostus ei määräydy painon mukaan. Annostus on kaikille potilaille yksi TOBI-ampulli (300 mg tobramysiiniä) kaksi kertaa päivässä.

Kontrolloiduissa 6 kuukautta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin allaolevaa annostelua, keuhkojen toiminta parani yli perustason 28 taukopäivän aikana.

TOBI-valmisteen annostelu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa

1. sykli		2. sykli		3. sykli	
28 päivää	28 päivää	28 päivää	28 päivää	28 päivää	28 päivää
TOBI 300 mg 2 kertaa päivässä sekä vakiohoito	vakiohoito	TOBI 300 mg 2 kertaa päivässä sekä vakiohoito	vakiohoito	TOBI 300 mg 2 kertaa päivässä sekä vakiohoito	vakiohoito

Hoidon turvallisuutta ja tehoa on arvioitu *Pseudomonas aeruginosan* aiheuttaman kroonisen keuhkoinfektion pitkäaikaishoitoon kontrolloiduissa ja avoimissa 96 viikkoa (12 sykliä) kestäneissä tutkimuksissa, mutta niitä ei ole arvioitu alle 6-vuotiailla potilailla tai potilailla joiden sekuntitilavuuden

(FEV) oletetaan olevan alle 25% tai yli 75% tai potilailla joilla on *Bulkholderia cepacian* aiheuttama infektio.

Hoito tulisi aloittaa kystisen fibroosin hoitoon erikoistuneen lääkärin valvonnassa. Syklisiä TOBI-hoitoa on jatkettava niin pitkään kuin siitä lääkärin mielestä on kliinistä etua potilaalle. Lisälääkitystä pseudomonasta vastaan on harkittava, jos keuhkotoiminnan statuksessa tapahtuu huonontumista. Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että mikrobiologinen raportti, joka viittaa lääkeresistenssiin *in vitro*, ei välttämättä sulje pois kliinistä hyötyä potilaalle.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Tiedot tämän potilasryhmän osalta ovat riittämättömät tukemaan suositusta annoksen säätämisen puolesta tai sitä vastaan.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Tämän potilasryhmän osalta ei ole olemassa annoksen säätämistä tukevaa tai sitä vastaan olevaa tietoa. Ks. lisäksi munuaistoksisuutta koskeva osio kappaleessa 4.4. sekä lääkkeen erittymistä koskevat tiedot kohdassa 5.2.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Tutkimuksia maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole suoritettu. Koska tobramysiini ei metaboloitu, ei ole odotettavissa että maksan vajaatoiminta vaikuttaisi tobramysiinialtistukseen.

Elinsiirron jälkeen

Riittävät tiedot TOBI-valmisteen käytöstä elinsiirron jälkeen puuttuvat.

Pediatriset potilaat

TOBI-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä vahvistettu. Tämänhetkiset tiedot on kuvattu kohdassa 5.1, mutta annossuosituksia ei voida antaa.

Antotapa

Yhden ampullin sisältö tyhjennetään nebulisaattoriin ja inhaloidaan noin 15 minuutin ajan toistuvaan käyttöön tarkoitetulla PARI LC PLUS-lääkesumuttimella, jossa on käyttöön soveltuva kompressori. Asianmukainen PARI LC PLUS-sumuttimeen kiinnitetty kompressori annostelee lääkettä 4–6 l/min ja/tai 110–217 kPa:n vastapaineella. Lääkesumuttimen ja kompressorin valmistajan antamia hoito- ja käyttöohjeita on noudatettava.

TOBI inhaloidaan istuma-asennossa tai pystyasennossa seisten hengittäen normaalisti sumuttimen suukappaleen kautta. Nenäpinne voi auttaa potilasta hengittämään suun kautta. Potilaan tulee jatkaa aiempaa hengitysvalmennusta. Sopivan bronkodilataattorin käyttöä tulee jatkaa tarpeen mukaan. Mahdolliset erilaiset hengityshoidot tulee antaa seuraavassa järjestyksessä: bronkodilataattori, hengitysvalmennus, muut inhaloitavat lääkkeet sekä lopuksi TOBI.

Suurin siedetty päiväannos

Suurinta siedettyä päiväannosta ei ole määritetty.

4.3 Vasta-aiheet

TOBI on kontraindikoitu potilailla, joilla on todettu yliherkkyys aminoglykosideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleiset varoitukset

Raskaus ja imetys, ks. kohta 4.6.

TOBI-valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla tiedetään tai epäillään olevan munuaisten, kuulo-, tasapaino- tai neuromuskulaarinen toimintahäiriö tai vaikea aktiivinen veriyskä.

Seerumin tobramysiinipitoisuuden seuranta

Seerumin tobramysiinipitoisuutta on seurattava potilailla, joilla tiedetään tai epäillään olevan kuulon tai munuaistoiminnan häiriötä. Jos sisäkorva- tai munuaistoksisuutta esiintyy TOBI-valmistetta saavilla potilailla, tobramysiinihoito on keskeytettävä kunnes tobramysiinin pitoisuus seerumissa laskee alle 2 mikrogrammaan/ml.

Seerumin tobramysiinipitoisuutta on seurattava potilailla, jotka saavat samanaikaisesti aminoglykosidihoitoa (tai muuta lääkitystä, joka voi vaikuttaa munuaiseritykseen). Näitä potilaita on seurattava hoitokäytännön mukaisesti.

Seerumin tobramysiinipitoisuus tulisi tutkia ainoastaan laskimonäytteestä, ei sormenpääverinäytteestä. Sormien ihon kontaminaatio tobramysiinin kanssa voi johtaa väärään kohonneeseen tulokseen seerumin lääkepitoisuudesta. Tätä kontaminaatiota ei voida täysin välttää käsien pesulla ennen näytteenottoa.

Bronkospasmi

Bronkospasmiä voi esiintyä käytettäessä inhaloitavia lääkkeitä ja sitä on raportoitu myös inhaloitavan tobramysiinin yhteydessä. Ensimmäinen TOBI-annos tulee ottaa lääkärin valvonnassa ja bronkodilataattoria tulee käyttää ennen inhalaatiota, jos ko. lääke kuuluu potilaan lääkitykseen. FEV tulisi mitata ennen inhalaatiota ja sen jälkeen. Jos hoidosta johtuvaa bronkospasmiä todetaan potilaalla, joka ei käytä bronkodilataattoria, koe tulee tehdä uudestaan käyttäen bronkodilataattoria. Bronkospasmin ilmaantuminen bronkodilataattorihoidon aikana saattaa viitata allergiseen reaktioon. Jos epäillään allergista reaktiota, TOBI-valmisteen annostelu on lopetettava. Bronkospasmi tulee hoitaa asianmukaisesti.

Neuromuskulaariset häiriöt

Erityistä varovaisuutta on noudatettava niiden potilaiden kohdalla, joilla tiedetään tai epäillään olevan neuromuskulaarisia sairauksia, kuten parkinsonismi tai muita sairauksia, joihin liittyy myastenia (myös myasthenia gravis), koska aminoglykosidit saattavat pahentaa lihasheikkoutta neuromuskulaariseen toimintaan vaikuttavan mahdollisen kuraren kaltaisen vaikutuksen johdosta.

Munuaistoksisuus

Vaikka munuaistoksisuus on liitetty parenteraaliseen aminoglykosidihoitoon, sitä ei ole todettu TOBI-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla tiedetään tai epäillään olevan munuaisten vajaatoiminta. Tobramysiinin seerumipitoisuuksia on seurattava. Potilaita, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta, ts. seerumin kreatiniini > 2 mg/dl (176,8 mikromol/l), ei ollut mukana kliinisissä tutkimuksissa.

Kliinisen käytännön mukaisesti munuaisten toiminta tulisi tutkia ennen hoidon aloittamista. Urea- ja kreatiniinitasot tulee määrittää aina kuuden TOBI-hoitjakson jälkeen (180 päivän inhaloitavan aminoglykosidihoidon jälkeen). Katso myös "Seerumin tobramysiinipitoisuuden seuranta".

Ototoksisuus

Ototoksisuutta, joka ilmenee sekä kuulo- että tasapainotoksisuutena, on raportoitu parenteraalisen aminoglykosidihoidon yhteydessä. Tasapainotoksisuus saattaa ilmetä huimauksena, ataksiana tai heitehuimauksena.

Kuulon heikkenemisenä havaittua tai audiometrisillä mittauksilla mitattua ototoksisuutta ei esiintynyt kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa TOBI-hoidon aikana. Avoimissa tutkimuksissa ja kliinisessä käytössä on joillakin pitkään tai useita suonensisäisiä aminoglykosideja samanaikaisesti käyttäneillä potilailla havaittu kuulon heikentymistä. Potilailla, joilla kuulo heikkeni, raportoitiin usein tinnitusta. Lääkärin tulee huomioida, että aminoglykosidit voivat aiheuttaa kuulo- ja tasapainohäiriöitä. Tämän vuoksi kuuloa on tarkkailtava TOBI-hoidon aikana. Kuulotutkimusta ennen TOBI-hoidon aloittamista on harkittava potilailla, joilla pitkäaikainen systeeminen aminoglykosidihoito on aiheuttanut tällaisia häiriöitä. Korvien soiminen on merkki, joka viittaa ototoksisuuteen.

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä TOBI-valmistetta potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan kuulon heikkenemistä tai tasapainohäiriöitä. Lääkärin on harkittava kuulon testaamista potilailla, joilla on merkkejä kuulon heikkenemisestä, tai joilla on kuulon heikkenemisen riski.

Mitokondriaalisen DNA:n vaihtelusta johtuva ototoksisuuden riski

Aminoglykosidihoitojen yhteydessä on havaittu ototoksisuutta potilailla, joilla on mitokondriaalisesti koodatun 12S rRNA -geenin (MT-RNR1) tiettyjä muunnoksia, erityisesti m.1555A>G-muunnos. Ototoksisuutta ilmeni joillakin potilailla, vaikka heidän seeruminsa aminoglykosidipitoisuus oli suositellulla alueella. Jos potilaan tiedoissa on äidin puolella ilmenevää, aminoglykosidien käytöstä johtuvaa ototoksisuutta tai tunnettu mitokondriaalisen DNA:n muunnos, voi olla tarpeen harkita muita kuin aminoglykosidihoitoja, paitsi jos pysyvän kuulonaleneman riski on pienempi kuin vakavan infektion ja turvallisten ja tehokkaiden vaihtoehtoisten hoitojen puutteen aiheuttama riski.

Jos potilas valittaa korvien soimista tai kuulon heikkenemistä aminoglykosidihoidon aikana, lääkärin tulisi harkita potilaan lähettämistä kuulokokeeseen.

Katso myös "Seerumin tobramysiinipitoisuuden seuranta".

Veriyskä

Sumuttimen kautta inhaloitu neste saattaa laukaista yskänrefleksin. Aktiivista, vaikeaa veriyskää sairastaville potilaille TOBI-valmistetta tulisi antaa vain jos hoidosta saatavan hyödyn katsotaan olevan verenvuodon lisääntymisriskiä suurempi.

Mikrobiaalinen resistenssi

Kliinisissä tutkimuksissa joissakin TOBI-valmistetta käyttäneissä potilaissa havaittiin aminoglykosidin MIC-arvojen nousua testatuissa *P. aeruginosa* -isolaateissa. On olemassa teoreettinen riski, että potilaat, joita hoidetaan inhaloidulla tobramysiinillä, voivat kehittää suonensisäisesti annettavalle tobramysiinille resistenttejä *P. aeruginosa* -isolaatteja (ks. 5.1).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

TOBI-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti TOBI-valmisteen kanssa dornaasialfaa, β -agonisteja, inhaloitavia kortikosteroideja ja muita oraalisia tai parenteraalisia antipseudomonaalisia antibiootteja, haittavaikutusprofiilit olivat samanlaiset kuin verrokkiryhmällä.

Samanaikaista ja/tai peräkkäistä TOBI-valmisteen käyttöä muiden neurotoksisuutta, munuaistoksisuutta tai ototoksisuutta aiheuttavien lääkkeiden kanssa on vältettävä. Eräät diureetit voivat lisätä aminoglykosidien toksisuutta vaikuttamalla antibioottien pitoisuuksiin seerumissa ja kudoksissa. TOBI-valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti etakryynihapon, furosemidin, urean tai suonensisäisesti manitolin kanssa.

Muita lääkkeitä, joiden on raportoitu kasvattavan parenteraalisesti annosteltavien aminoglykosidien potentiaalista toksisuutta, ovat:

Amfoterisiini B, kefalotiini, siklosporiini, takrolimus, polymyksiinit (nefrotoksisuuden vaara).

Platinayhdisteet (munuais- ja ototoksisuuden vaara).

Antikoliiniesteraasit, botulinustoksiini (neuromuskulaariset vaikutukset).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

TOBI-valmistetta ei tule käyttää raskauden tai imetyksen aikana, ellei äidille koitua hyöty ole suurempi kuin sikiölle tai lapselle aiheutuva haitta.

Raskaus

Inhalaationa annettavan tobramysiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeet eivät viittaa siihen, että tobramysiini olisi teratogeeninen (katso kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Aminoglykosidit voivat kuitenkin aiheuttaa sikiövaurioita (esimerkiksi synnynnäistä kuuroutta) korkeilla systeemisillä pitoisuuksilla. Jos TOBI-valmistetta käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi TOBI-hoidon aikana, hänelle tulisi kertoa sikiölle mahdollisesti aiheutuvista haitoista.

Imetys

Systemisesti annosteltu tobramysiini erittyy äidinmaitoon. Ei tiedetä aiheuttaako TOBI niin suuria seerumin tobramysiinipitoisuuksia, että tobramysiiniä erittyisi äidinmaitoon. Vastasyntyneisiin kohdistuvan tobramysiinin oto- ja nefrotoksisuusriskin takia imettämisen lopettamista tai TOBI-lääkityksen keskeyttämistä tulee harkita.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ihonalaisen annon ei havaittu aiheuttaneen vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Raportoitujen haittavaikutusten perusteella TOBI-valmisteella ei luultavasti ole vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

TOBI-valmisteella on tehty kaksi rinnakkaista 24 viikon pituista, satunnaistettua, kaksoissokko- ja lumekontrolloitua kliinistä tutkimusta kystistä fibroosia sairastavilla 6–63-vuotiailla potilailla.

Yleisimmin ($\geq 10\%$) raportoidut haittavaikutukset TOBI-valmisteen lumekontrolloiduissa tutkimuksissa olivat yskä, nielutulehdus, produktiivinen limayskä, voimattomuus, riniitti, hengitysvaikeudet, kuume, keuhko-oireet, päänsärky, rintakipu, värjäytyneet yskökset, veriyskä, ruokahaluttomuus, keuhkojen toiminnan heikentyminen, astma, oksentelu, vatsakipu, ääntämishäiriö, pahoinvointi ja painon lasku.

Useimpia haittavaikutuksia raportoitiin yhtä paljon tai enemmän potilailla, jotka saivat lumelääkettä. Dysfonia ja tinnitus olivat ainoat haittavaikutukset, joita esiintyi huomattavasti useammalla TOBI-valmisteella hoidetulla potilaalla kuin verrokilla (12,8 %:lla TOBI-valmisteella hoidetuista ja 6,5 %:lla verrokeista oli äänimuutoksia, 3,1 %:lla TOBI-valmisteella hoidetuista ja 0 %:lla verrokeista oli tinnitusta). Tinnitus oli ohimenevää ja se hävisi TOBI-hoidon jatkuessa, eikä siihen liittynyt pysyvää kuulon heikkenemistä audiometrinen mittauksen perusteella. Tinnituksen riski ei lisääntynyt toistuvien TOBI-hoitokurien myötä (ks. kohta 4.4 Ototoksisuus).

Haittavaikutusten taulukoitu yhteenveto

24 viikkoa kestäneissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ja niiden avoimissa jatkotutkimuksissa potilaita hoidettiin TOBI-valmisteella 48 (n=313), 72 (n=264) ja 96 (n=120) viikon ajan.

Taulukkoon 1 on listattu hoidon aikana esiintyneitä haittavaikutuksia seuraavien kriteerien perusteella: esiintyvyys $\geq 2\%$ TOBI-valmistetta saavilla potilailla, esiintyvyys yleisempää TOBI-tutkimushaarassa ja syy-yhteys lääkkeeseen todettu $\geq 1\%$:lla potilaista.

Haittavaikutukset on listattu MedDRAn elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti. Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on listattu esiintymistiheyden mukaan niin, että yleisin on ensimmäisenä. Kussakin esiintymistiheysluokassa haittavaikutukset on listattu vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintymistiheydet jokaiselle haittavaikutukselle perustuvat seuraavaan luokitukseen (CIOMS III): hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$).

Taulukko 1 Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset

Haittavaikutukset	Esiintymistiheysluokka
Infektiot	
Kurkunpää tulehdus	Yleinen
Kuulo ja tasapainoelin	
Tinnitus	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Keuhko-oireet	Hyvin yleinen
Riniitti	Hyvin yleinen
Ääntämishäiriö	Hyvin yleinen
Värjäytyneet yskökset	Hyvin yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Lihassärky	Yleinen
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	
Huonovointisuus	Yleinen
Tutkimukset	
Keuhkojen toiminnan heikentyminen	Hyvin yleinen

TOBI-altistuksen keston pidentyessä kahdessa avoimessa jatkotutkimuksessa, produktiivisen limayskän ja keuhkojen toiminnan heikentymisen esiintyvyyden havaittiin lisääntyvän. Ääntämishäiriöiden esiintyvyys kuitenkin vaikutti vähentyvän. Kaikkiaan seuraavien MedDRAn elinjärjestelmäluokituksen liittyvien haittavaikutusten esiintyvyyden todettiin vähenevän TOBI-altistuksen keston pidentyessä: Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina, ruoansulatuselimistö ja yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat.

Spontaaniraportteihin perustuvat haittavaikutukset

Alla esitetyt spontaanisti raportoidut haittavaikutukset perustuvat vapaaehtoisin raportteihin, eikä näin ollen ole aina mahdollista luotettavasti arvioida esiintymistiheyttä tai syy-yhteyttä lääkealtistuksen kanssa.

Hermosto

Afonia, dysgeusia

Kuulo ja tasapainoelin

Kuulon heikentyminen

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Bronkospasmi, nieluputken kipu

Iho ja ihonalainen kudos

Yliherkkyys, kutina, urtikaria, ihottuma

Avoimissa tutkimuksissa ja kliinisessä käytössä on joillakin pitkään tai useita suonensisäisiä aminoglykosideja samanaikaisesti käyttäneillä potilailla havaittu kuulon heikentymistä (katso 4.4). Parenteraalisesti annosteltaviin aminoglykosideihin on yhdistetty yliherkkyyttä, ototoksisuutta ja munuaistoksisuutta (katso 4.3 ja 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Inhaloidun tobramysiinin systeeminen hyötyosuus on alhainen. Sumutinmuotoisen tobramysiinin yliannostusoireina voi esiintyä vaikeaa käheyttä.

Vahingossa nielty TOBI tuskin aiheuttaa toksisuutta, koska tobramysiini imeytyy huonosti terveestä ruoansulatuskanavasta.

Mikäli TOBI-valmistetta annostellaan vahingossa suonensisäisesti, parenteraalisen tobramysiinin yliannostusoireina saattaa esiintyä mm. heitehuimausta, tinnitusta, huimausta, kuulon heikkenemistä, hengitysvaikeuksia ja/tai hermojen ja lihasten salpautumista ja munuaisten vajaatoimintaa.

Akuutissa myrkytyksessä TOBI-hoito on lopetettava välittömästi ja munuaisten toiminta tutkittava. Tobramysiinin seerumpipitoisuuksista voi olla apua yliannostuksen seurannassa. Yliannostustapauksissa tulee ottaa huomioon mahdolliset lääkkeiden yhteisvaikutukset sekä muutokset TOBI-valmisteen ja muiden lääkkeiden eliminaatiossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aminoglykosidiantibiootit, ATC-koodi: J01GB01

Vaikutusmekanismi

Tobramysiini on aminoglykosidiantibiootti, jota valmistetaan *Streptomyces tenebrarius*-nimisestä sädesienestä. Se vaikuttaa lähinnä rikkomalla solun proteiinisynteesiä, jonka seurauksena solukalvon läpäisevyys muuttuu, solukuori hajoaa progressiivisesti ja lopulta solu kuolee. Tobramysiini on bakterisidinen inhiboivilla tai hieman suuremmilla pitoisuuksilla.

Raja-arvot

Parenteraalisen tobramysiinin raja-arvoja ei voida soveltaa sumutinmuotoiseen lääkitykseen. Kystisessä fibroosissa yskös inhiboi inhaloitavien aminoglykosidien paikallista biologista aktiivisuutta. *P. aeruginosan* kasvun ehkäisy ja bakterisidinen vaikutus edellyttää noin 10- ja 25-kertaisia inhaloitavan tobramysiinin pitoisuuksia ysköksessä MIC-arvoihin nähden. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa 97%:lla TOBI-valmistetta saaneista potilaista ysköspitoisuudet olivat 10 kertaa korkeammat kuin korkeimmat potilaalta viljellyn *P. aeruginosan* MIC-arvot ja 95%:lla TOBI-valmistetta saaneista potilaista arvot olivat 25 kertaa korkeammat kuin korkeimmat MIC-arvot. Kliinistä hyötyä saa kuitenkin suurin osa potilaista, joiden viljelyissä esiintyy kantoja, joiden MIC-arvot ylittävät parenteraalisen raja-arvon.

Herkkyyys

Perinteisten herkkyyysrajojen puuttuessa varovaisuutta on noudatettava määriteltäessä organismeja herkiksi tai resistenteiksi sumutinmuotoiselle tobramysiinille. TOBI-valmisteella tehdyt kliiniset tutkimukset kuitenkin osoittivat, että mikrobiologiset raportit, jotka viittasivat *in vitro* lääkeresistenssiin, eivät vaikuttaneet potilaan saamaan kliiniseen hyötyyn.

Useimmilla potilailla, joilta oli eristetty *P. aeruginosaa*, jonka tobramysiinin MIC-arvot olivat <128 mikrog/ml lähtötilanteessa, keuhkojen toiminta parani TOBI-hoidon jälkeen. Potilailla, joilta on eristetty *P. aeruginosa* ja joiden MIC-arvo on ≥ 128 mikrog/ml lähtötilanteessa, kliininen vaste on epätodennäköisempi. Keuhkojen toiminta parani kuitenkin TOBI-hoidon aikana seitsemällä kolmestatoista potilaasta (54%), joilta lumekontrolloiduissa tutkimuksissa oli eristetty kantoja, joiden MIC-arvot olivat ≥ 128 $\mu\text{g/ml}$.

Koko 96 viikon jatkotutkimusten aikana tobramysiinin *P. aeruginosan* MIC₅₀ nousi yhdestä mikrolitrasta/ml kahteen mikrolitraan/ml ja MIC₉₀ nousi kahdeksasta mikrolitrasta/ml 32 mikrolitraan/ml.

In vitro-tulosten ja/tai kliinisten kokeiden perusteella kystisessä fibroosissa keuhkoinfektioihin liittyvien organismien voidaan olettaa reagoivan TOBI-hoidolle seuraavasti:

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

Kliinisissä tutkimuksissa TOBI-hoidolla saavutettiin pieni mutta selvä nousu tobramysiinin, amikasiinin ja gentamysiinin MIC-arvoissa testatuilla *P. aeruginosa*-isolaateilla. Jokainen 6 kuukauden lisähoito johti suurempiin, suuruusluokaltaan samanlaisiin arvoihin kuin 6 kuukauden kontrolloiduissa tutkimuksissa. Tavallisin aminoglykosidiresistenssimekanismi *P. aeruginosassa*, joka on eristetty kroonista kystistä fibroosia sairastavilta potilailta, on läpäisemättömyys, joka määritellään yleisenä herkkyuden puutteena kaikkia aminoglykosidejä kohtaan. Kystistä fibroosia sairastavalta potilaalta eristetty *P. aeruginosa* on osoittanut adaptiivista aminoglykosidiresistenssiä, jota leimaa herkkyuden palautuminen, kun antibiootti lopetetaan.

Lisätietoja

Ei ole todisteita siitä, että potilailla joita on hoidettu 18 kuukautta TOBI-valmisteella, olisi suurempi riski saada *B. cepacia*, *S. maltophilia* tai *A. xylosoxidans* kuin potilailla joita ei ole hoidettu TOBI-valmisteella. *Aspergillus*-lajeja havaittiin useammin TOBI-valmistettua saavien potilaiden syljessä. Jälkisairauksia, kuten allergista bronkopulmonaalista aspergilloosia, raportoitiin kuitenkin vain harvoin ja saman verran kuin kontrolliryhmässä.

Tiedot lääkkeen kliinisestä turvallisuudesta ja tehosta alle 6-vuotiaiden lasten hoidossa ovat puutteelliset.

Avoimessa, ei-kontrolloidussa tutkimuksessa 88 kystistä fibroosia sairastavaa potilasta (37 potilasta ikävälillä 6 kk–6 vuotta, 41 potilasta ikävälillä 6–18 vuotta ja 10 yli 18-vuotiasta potilasta), jolla oli varhaisvaiheen *P. aeruginosa*-tulehdus, saivat TOBI-valmistetta 28 vuorokauden ajan. Tämän jälkeen potilaat satunnaistettiin (1:1) joko lopettamaan TOBI-hoidon (n = 45) tai saamaan toisen 28 vuorokautta kestäväen hoitojakson (n = 43).

Tutkimuksen ensisijaisena päätemuuttujana oli mediaaniaika *P. aeruginosa*-infektion (minkä tahansa bakteerikannan aiheuttaman infektion) uudelleen puhkeamiseen. Tämä aika oli 26,1 kk niillä potilailla, jotka saivat TOBI-valmistetta 28 vrk:n ajan, ja 25,8 kk niillä potilailla, jotka saivat hoitoa 56 vrk:n ajan. Kuukauden kuluttua hoitojakson päättymisestä 93 % potilaista, jotka olivat saaneet lääkettä 28 vrk:n ajan, ja 92 % potilaista, jotka olivat saaneet lääkettä 56 vrk:n ajan, todettiin olevan vapaita *P. aeruginosa*-infektioista. Yli 28 vuorokautta kestävää TOBI-hoitoa ei ole virallisesti hyväksytty.

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa ja lumekontrolloidussa tutkimuksessa 51 potilasta, iältään 3 kk – 6-vuotiasta, joilla oli vahvistettu KF-diagnoosi sekä varhainen *P. aeruginosa*-kolonisaatio (määriteltynä joko ensimmäisenä positiivisena viljelynä kaiken kaikkiaan tai ensimmäisenä positiivisena viljelynä vähintään yhden vuoden negatiivisen viljelyhistorian jälkeen), hoidettiin TOBI 300 mg/5 ml sumutinliuoksella tai lumelääkkeellä; molempia inhaloitiin nebulisaattorilla (PARI LC PLUS®) kaksi kertaa päivässä 28 vuorokauden ajan. Potilaita, joita oli hoidettu kuluneen vuoden aikana pseudomonasantibiootilla, ei otettu mukaan tutkimukseen. Kaikkiaan 26 potilaista satunnaistettiin saamaan TOBI-valmistetta ja 25 potilasta lumelääkettä. Tutkimuksen ensisijainen päätemuuttuja perustui niiden potilaiden suhteelliseen osuuteen, joilla ei ollut *P. aeruginosan* aiheuttamaa kolonisaatiota määritettynä yskös-/nielunäyteviljelystä 28-päiväisen hoitojakson päättymisen jälkeen. Osuus oli 84,6 % (22 potilasta 26:sta) TOBI-ryhmässä ja 24 % (6 potilasta 25:stä) verrokkiryhmässä (p<0.001).

Havaittujen haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vakavuus alle 7-vuotiailla lapsilla olivat yhteneviä TOBI-valmisteen turvallisuusprofiilin kanssa.

TOBI-valmistetta ei ole tarkoitettu alle 6-vuotiaille (ks. kohta 4.2 Annostus ja antotapa).

Kliininen teho

Alkuperäistä myyntilupahakemusta varten tehtiin kaksi suunnitelmaltaan identtistä 24 viikon satunnaistettua, kaksoissokkoutettua ja lumekontrolloitua rinnakkaisryhmätutkimusta (tutkimus 1 ja tutkimus 2) kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joilla oli *P. aeruginosa*. Näihin tutkimuksiin otettiin 520 potilasta, joiden lähtötason FEV₁ oli 25–75 % arvioidusta normaaliarvosta. Tutkimuksiin ei otettu potilaita, jotka olivat alle 6-vuotiaita, tai joiden lähtötason kreatiniiniarvo oli > 2 mg/ml, tai joiden ysköksistä oli eristettävissä *Burkholderia cepacia*. Näissä tutkimuksissa 258 potilasta sai TOBI-hoitoa avohoidossa apuvälineenään kannettava PARI LC PLUS™ uudelleenkäytettävä nebulisaattori ja DeVilbiss® Pulmo-Aide® kompressori.

Kaikissa tutkimuksissa TOBI-valmisteella hoidettujen potilaiden keuhkotoiminta parani merkitsevästi ja *P. aeruginosan* pesäkkeitä muodostavien yksikköjen (CFU) määrä ysköksissä väheni lääkitysjaksojen aikana merkitsevästi. Keskimääräinen FEV₁ pysyi lähtötason yläpuolella 28 päivän pituisten lääkkeettömien jaksojen ajan, vaikkakin lievää palautumista havaittiin useimmissa tapauksissa. Yskösten bakteeritiheys palautui lähtötasolle lääkkeettömien jaksojen aikana. Bakteeritiheyden pienentyminen oli pienempi jokaisen onnistuneen syklin jälkeen. Lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna TOBI-hoitoa saavilla potilailla oli vähemmän sairaalapäiviä ja he tarvitsivat keskimäärin vähemmän parenteraalista anti-pseudomonaalista antibioottihoitoa.

Tutkimusten 1 ja 2 avoimiin sokkouttamattomiin jatkotutkimuksiin osallistui 396 potilasta niistä 464 potilaasta, jotka suorittivat loppuun jommankumman 24 viikkoa kestäneen kaksoissokkoutetun tutkimuksen. TOBI-hoidon suoritti loppuun kaiken kaikkiaan 313 (hoidon kesto 48 viikkoa), 264 (hoidon kesto 72 viikkoa) ja 120 (hoidon kesto 96 viikkoa) potilasta. Keuhkotoiminnan heikkenemisen nopeuden havaittiin olevan merkitsevästi hitaampaa TOBI-hoidon aloituksen jälkeen kuin potilailla, jotka saivat lumelääkettä kaksoissokkoutetun satunnaistetun hoitajakson aikana. Keuhkotoiminnan heikentymisen arvioitu regressiomallin kulmakerroin oli -6,52 % sokkoutetun lumelääkehoidon aikana ja -2,53 % TOBI-hoidon aikana (p=0,00001).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Tobramysiini on kationinen polaarinen molekyyli, joka ei läpäise epiteelikalvoja helposti. Systemisen altistuksen TOBI-inhalaation jälkeen oletetaan johtuvan keuhkoihin päätyvän tobramysiinin imeytymisestä, sillä se ei imeydy mitattavissa määrin suun kautta annosteltaessa. TOBI-valmisteen biologinen hyötyosuus voi vaihdella yksilöllisesti johtuen sekä nebulisaattorin käytöstä että hengitysteiden patologiasta.

Ysköspitoisuudet:

10 minuuttia ensimmäisen inhaloidun 300 mg:n TOBI-annoksen jälkeen tobramysiinin keskipitoisuus ysköksessä oli 1237 mikrog/g (vaihteluväli: 35–7414 mikrog/g). Tobramysiini ei kerääntynyt yskökseen. 20 viikkoa kestäneen TOBI-hoidon jälkeen tobramysiinin keskipitoisuus ysköksessä oli 1154 mikrog/g (vaihteluväli: 39–8085 mikrog/g) 10 minuuttia inhalaation jälkeen. Tobramysiinin ysköspitoisuuksissa oli suuria vaihteluja. Kaksi tuntia inhalaation jälkeen ysköspitoisuus laski noin 14 %:iin 10 minuuttia inhalaation jälkeen mitatuista tobramysiinipitoisuuksista.

Seerumipitoisuudet:

Kystistä fibroosia sairastavilla potilailla tobramysiinin keskimääräinen seerumipitoisuus 1 tunti inhaloidun 300 mg:n TOBI-annoksen jälkeen oli 0,95 mikrog/ml (vaihteluväli: below limit of quantitation [BLQ] - 3,62 mikrog/ml). 20 viikkoa kestäneen TOBI-hoidon jälkeen tobramysiinin keskimääräinen seerumipitoisuus oli 1,05 mikrog/ml (vaihteluväli: BLQ – 3,41 mikrog/ml) 1 tunti annostuksen jälkeen. Vertailun vuoksi todettakoon, että huippupitoisuudet laskimonsisäisten tai lihaksensisäisten (1,5-2 mg/kg:n suuruisten) kerta-annosten jälkeen normaalisti ovat vaihdelleet välillä 4–12 mikrog/ml.

Jakautuminen

TOBI-valmisteen annostelun jälkeen tobramysiini säilyy enimmäkseen hengitysteissä. Vähemmän kuin 10 % tobramysiinistä sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Tobramysiini ei metaboloitu. Se erittyy pääosin muuttumattomana virtsaan.

Eliminaatio

Inhaloidun tobramysiinin eliminaatiota ei ole tutkittu.

Laskimoon annosteltu tobramysiini eliminoituu pääosin muuttumattomana glomerulussuodoksen kautta. Tobramysiinin ilmeinen terminaalinen puoliintumisaika seerumissa oli 3 tuntia yksittäisen 300 mg TOBI-annoksen inhaloinnin jälkeen kystistä fibroosia sairastavilla potilailla. Munuaisten toiminnan oletetaan siksi vaikuttavan tobramysiinialtistukseen. Tutkimustietoja ei kuitenkaan ole saatavilla, sillä tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joiden seerumin kreatiniiniarvo oli ≥ 2 mg/dl (176,8 mikromol/l), tai joilla ureatypen määrä veressä oli ≥ 40 mg/dl.

TOBI-annostuksen jälkeen imeytymätön tobramysiini eliminoituu pääasiassa yskösten kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisten tietojen mukaan turvallisuusfarmakologisissa, kroonisissa toksisuus-, genotoksisuus- tai lisääntymistoksisuustutkimuksissa suurin riski ihmisille on munuais- ja ototoksisuus. Kroonisissa toksisuustutkimuksissa toksisuus kohdistuu munuaisiin sekä tasapaino- ja kuulotoimintoihin, mutta yleensä korkeammilla tobramysiinitasoilla kuin on mahdollista suositeltuja kliinisiä annoksia käytettäessä.

Inhaloidulla tobramysiinillä suoritetuissa karsinogeenisuustutkimuksissa ei nähty minkäänlaisten kasvainten määrän lisääntymistä. Tobramysiini ei osoittanut minkäänlaista geenitoksista potentiaalia useiden geenitoksisuuskokeiden sarjassa.

Lisääntymistoksisuustutkimuksia ei ole tehty inhaloitavalla tobramysiinillä, mutta 100 mg/kg/päivä rotalle ja 20 mg/kg/päivä kaniinille sen organogeneesin aikana annetut subkutaaniset annokset eivät olleet teratogeenisiä. Kaniineilla teratogeenisuutta ei voitu määrittää suuremmilla parenteraalisilla annoksilla (≥ 40 mg/kg/vrk), koska ne aiheuttivat emojen kuolleisuutta ja abortteja. Prekliinisissä, eläinten hedelmällisyyteen liittyvissä toksisuuskokeissa ei arvioitu tobramysiinin mahdollisia ototoksisia vaikutuksia jälkeläisissä. Eläintutkimuksista saatujen tulosten mukaan toksisuuden vaaraa (esimerkiksi ototoksisuutta) prenataalisilla altistustasoilla ei voida sulkea pois.

Ihonalainen tobramysiinin anto aina 100 mg/kg:n annokseen saakka ei vaikuttanut naaras- eikä urosrottien pariumiskäyttäytymiseen, eikä se heikentänyt näiden eläinten hedelmällisyyttäkään.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Rikkihappo ja natriumhydroksidi pH:n säätöön

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa lääkesumuttimessa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Kertakäyttöön. Ampullin sisältö on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen (katso 6.6).

Mahdollinen ylijäämä on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa 2–8°C. Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä valolle.

Kun valmiste on poistettu jääkaapista tai jos jääkaappia ei ole käytettävissä, TOBI-pussit (sekä avatut että avaamattomat) voidaan säilyttää alle 25 °C:ssa korkeintaan 28 päivää.

Normaalisti TOBI-liuos on hieman kellertävää, mutta tiettyä vaihtelua värissä voi esiintyä. Värimuutos ei vaikuta valmisteen tehoon edellyttäen, että valmistetta on säilytetty suositusten mukaan.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

TOBI-valmistetta on saatavana 5 ml:n kerta-annosampulleissa, jotka on valmistettu pientiheyspolyeteenistä. Pakkauskoot ovat 56, 112 tai 168 ampullia. Yksi pakkaus sisältää 4, 8 tai 12 foliopussia. Yhdessä foliopussissa on 14 ampullia pakattuna muoviselle taustalevyille.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

TOBI on steriili, pyrogeeniton vesiliuos, joka on tarkoitettu kerta-annokseksi. Koska valmiste ei sisällä säilytysaineita, koko ampullin sisältö on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen ja mahdollinen ylijäänyt liuos on hävitettävä. Avattuja ampulleja ei saa koskaan säilyttää uudelleenkäyttöä varten.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Viatrix Oy
Vaisalantie 2–8
02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

15744

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.01.2001
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9.12.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.8.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TOBI 300 mg/5 ml lösning för nebulisator

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En endosampull med 5 ml innehåller 300 mg tobramycin
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Lösning för nebulisator.
En klar till svagt gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

TOBI är avsett för långtidsbehandling av kronisk lunginfektion på grund av *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter i åldern 6 år och äldre med cystisk fibros (CF).

Lokala officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

TOBI är avsett för inhalering, inte för parenteralt bruk.

Dosering

Rekommenderad dos för vuxna och barn är 1 ampull två gånger dagligen i 28 dagar. Dosintervallet ska så nära som möjligt motsvara 12 timmar och inte understiga 6 timmar. Varje behandlingscykel på 28 dagar efterföljs av ett uppehåll på 28 dagar. Behandlingen tas i alternerande cykler på 28 dagars behandling följt av 28 dagars uppehåll.

Dosen är oberoende av vikt. Dosen för alla patienter är en ampull TOBI (300 mg tobramycin) två gånger dagligen.

I kontrollerade kliniska prövningar som varade i 6 månader med doseringen nedan förbättrades lungfunktionen över grundnivån under uppehållet på 28 dagar.

Dosering av TOBI i kontrollerade kliniska prövningar

Cykel 1		Cykel 2		Cykel 3	
28 dagar	28 dagar	28 dagar	28 dagar	28 dagar	28 dagar
TOBI 300 mg två gånger dagligen samt standard-behandling	standard-behandling	TOBI 300 mg två gånger dagligen samt standard-behandling	standard-behandling	TOBI 300 mg två gånger dagligen samt standard-behandling	standard-behandling

Säkerheten och effekten av behandlingen har utvärderats vid långtidsbehandling av kronisk lunginfektion orsakad av *Pseudomonas aeruginosa* i kontrollerade och öppna prövningar på 96 veckor (12 cykler). De har däremot inte utvärderats hos patienter under 6 år eller patienter med en forcerad expiratorisk volym (FEV) som antas vara lägre än 25 % eller över 75 %, eller patienter med en infektion orsakas av *Bulholderia cepacia*.

Behandlingen bör inledas under överinseende av en läkare som är specialiserad på cystisk fibros. Behandling ska fortsätta cykliskt så länge läkaren anser att patienten har klinisk nytta av behandlingen. Om patientens lungstatus försämras ska ytterligare antipseudomonal behandling övervägas. Kliniska prövningar har visat att ett mikrobiologiskt svar som indikerar läkemedelsresistens *in vitro* inte nödvändigtvis innebär att klinisk nytta uteblir hos patienter.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter (≥ 65 år)

Det finns inte tillräckligt med data i denna population för att stödja en rekommendation för eller emot dosjustering.

Nedsatt njurfunktion

Det finns inga data i denna population för att stödja en rekommendation för eller emot dosjustering. Se även information om nefroticitet i avsnitt 4.4 och information om eliminering i avsnitt 5.2.

Nedsatt leverfunktion

Inga prövningar har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom tobramycin inte metaboliseras förväntas ingen effekt av nedsatt leverfunktion vid exponering för tobramycin.

Patienter efter organtransplantation

Det finns inte tillräckligt med data om användning av TOBI efter organtransplantation.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för TOBI i behandling av barn under 6 år har inte fastställts. Tillgängliga data beskrivs i avsnitt 5.1, men några dosrekommendationer kan inte lämnas.

Administreringssätt

Innehållet i en ampull töms i nebulisatorn och ges som inhalation under en period av cirka 15 minuter med hjälp av en PARI LC PLUS handnebulisator med lämplig kompressor. Rekommenderade kompressorer är sådana som efter anslutning till en PARI LC PLUS nebulisator ger en flödes hastighet på 4–6 l/min och/eller ett mottryck på 110–217 kPa. Tillverkarens instruktioner om användning och skötsel av nebulisatorn och kompressorn ska följas.

TOBI inhaleras under det att patienten sitter eller står upprätt och andas normalt genom nebulisatorns munstycke. Användande av en näsklämma kan underlätta för patienten att andas genom munnen. Patienten ska fortsätta med sin standardregim med andningsgymnastik. Behandling med lämpliga bronkdilaterare ska fortsättas vid behov. Om patienten får flera olika respiratoriska behandlingar ska dessa ges i följande ordning: bronkdilaterare, andningsgymnastik, andra inhalede läkemedel och slutligen TOBI.

Tolererad maximal dagsdos

Den maximala tolererade dagsdosen har inte fastställts.

4.3 Kontraindikationer

Behandling med TOBI är kontraindicerad hos patienter med känd överkänslighet för någon aminoglykosid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänna varningar

Graviditet och amning, se punkt 4.6.

TOBI ska användas med försiktighet hos patienter med känd eller misstänkt renal, auditiv, vestibulär eller neuromuskulär rubbning, eller svår pågående hemoptys.

Kontroll av serumkoncentrationen av tobramycin

Serumkoncentrationen av tobramycin ska kontrolleras hos patienter med känd eller misstänkt hörsel- eller njurfunktionsnedsättning. Om oto- eller nefrotoxicitet uppträder hos en patient som får TOBI ska behandlingen avbrytas tills serumkoncentrationen minskar till under 2 mikrogram/ml.

Serumkoncentrationer av tobramycin ska kontrolleras hos patienter som får samtidig parenteral aminoglykosidbehandling (eller andra läkemedel som kan påverka den renala utsöndringen). Dessa patienter ska följas upp enligt gängse vårdpraxis.

Serumkoncentrationen av tobramycin får endast mätas genom venpunktion och inte med kapillärprov. Kontaminering av huden på fingrarna med tobramycin kan ge falskt förhöjda serumnivåer av läkemedlet. Handtvätt före provtagning tar inte bort all kontamination.

Bronkospasm

Bronkospasm kan uppträda vid inhalering av läkemedel och har rapporterats också för inhalerat tobramycin. Den första dosen TOBI ska ges under läkarens överinseende, med användande av en bronkdilaterare före nebulisatorbehandlingen om det ingår i patientens aktuella behandling. FEV₁ bör mätas före och efter nebulisatorbehandling. Vid tecken på terapiorsakad bronkospasm hos en patient som inte får bronkdilaterare ska försöket upprepas vid ett annat tillfälle med användning av en bronkdilaterare. Om bronkospasm uppkommer trots föregående användning av bronkdilaterare kan detta indikera en allergisk reaktion. Behandling med TOBI ska avbrytas vid misstanke om en allergisk reaktion. Bronkospasm ska behandlas på sedvanligt sätt.

Neuromuskulära rubbningar

TOBI ska användas med stor försiktighet hos patienter med känd eller misstänkt neuromuskulär rubbning, såsom parkinsonism eller andra tillstånd som karaktäriseras av myasteni (inkluderande myastenia gravis) eftersom aminoglykosider kan förvärra muskelsvaghet på grund av en potentiell curareliknande effekt på neuromuskulär funktion.

Njurtoxicitet

Även om njurtoxicitet har satts i samband med parenteral aminoglykosidbehandling sågs inga sådana tecken i kliniska prövningar med TOBI. Produkten ska användas med försiktighet hos patienter med känd eller misstänkt nedsatt njurfunktion. Serumkoncentrationen av tobramycin ska övervakas. Patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion, d.v.s. kreatinin i serum > 2 mg/dl (176,8 mikromol/l), deltog inte i de kliniska prövningarna.

Enligt klinisk praxis bör utgångsvärdet för njurfunktionen bestämmas före behandlingsstart. Urea- och kreatininnivåer ska bestämmas varje gång 6 kompletta behandlingscykler med TOBI genomförts (180 dagars aminoglykosidbehandling med nebulisator). Se även avsnittet ”Kontroll av serumkoncentrationen av tobramycin” ovan.

Ototoxicitet

Ototoxicitet, som manifesterar sig både med engagemang av hörsel och vestibulär funktion, har rapporterats för behandling med parenterala aminoglykosider. Vestibulär toxicitet kan ge symptom som vertigo, ataxi eller yrsel.

I kontrollerade prövningar med TOBI fanns inga rapporter om ototoxicitet varken som rapporterad hörselnedsättning eller vid audiometrisk utvärdering. I öppna prövningar och vid klinisk användning har det framkommit att vissa patienter, med anamnes på tidigare långvarig eller samtidig intravenös

aminoglykosidbehandling, upplevt hörselbortfall. Tinnitus rapporterades ofta hos patienter med hörselbortfall. Behandlande läkare ska beakta den potentiella vestibulära/cochleära toxiciteten. Hörselövervakning ska därför ske under behandling med TOBI. Hos patienter med risk för biverkningar på grund av tidigare långvarig, systemisk aminoglykosidbehandling ska en audiologisk bedömning övervägas innan behandling med TOBI påbörjas. Tinnitus är ett symptom på ototoxicitet.

Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av TOBI till patienter med känd eller misstänkt nedsättning av hörsel eller vestibulär dysfunktion. Behandlande läkare ska överväga audiologisk utredning av patienter med tecken på auditiva störningar eller för dem som löper ökad risk för hörselproblem.

Risk för ototoxicitet på grund av varianter av mitokondriellt DNA

Fall av ototoxicitet med aminoglykosider har observerats hos patienter med vissa varianter av den mitokondriellt kodade 12S rRNA-genen (*MT-RNR1*), särskilt m.1555A>G-varianten. Ototoxicitet inträffade hos vissa patienter även när deras serumnivå av aminoglykosider låg inom det rekommenderade intervallet. Vid känd maternell historik av ototoxicitet på grund av användning av aminoglykosider eller en känd variant av mitokondriellt DNA hos patienten kan det vara nödvändigt att överväga andra behandlingar än aminoglykosider, såvida inte den ökade risken för permanent hörselnedsättning uppvägs av infektionens svårighetsgrad och brist på säkra och effektiva alternativa behandlingar.

Vid tinnitus eller hörselbortfall under aminoglykosidbehandling bör remiss för audiologisk bedömning övervägas.

Se även avsnittet ”Kontroll av serumkoncentrationen av tobramycin” ovan.

Hemoptys

Inhalation av finfördelade vätskor kan framkalla hostreflex. TOBI skall endast användas till patienter med aktiv, svår hemoptys om fördelarna med behandlingen anses uppväga riskerna att framkalla ytterligare blödningar.

Mikrobiell resistens

I kliniska prövningar visade vissa *P. aeruginosa*-isolat från patienter som fick TOBI-behandling en ökning av minsta hämmande koncentration (MIC) för aminoglykosid. Det finns en teoretisk risk att patienter som behandlas med nebuliserat tobramycin kan utveckla *P. aeruginosa*-isolat som är resistent mot intravenöst tobramycin (se avsnitt 5.1).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsprövningar har utförts med TOBI.

Kliniska prövningar uppvisade liknande biverkningsprofiler i kontrollgruppen och hos patienter behandlade med TOBI i kombination med dornase alfa, β -agonister, inhalerade kortikosteroider och andra orala eller parenterala antipseudomonala antibiotika.

Samtidig och/eller sekventiell användning av TOBI med andra läkemedel med neurotoxisk, njurtoxisk eller ototoxisk potential ska undvikas. Vissa diuretika kan öka aminoglykosiders toxicitet genom att ändra antibiotikakoncentrationerna i serum och vävnader. TOBI ska inte ges samtidigt med etakrynsyra, furosemid, urea eller intravenös mannitol.

Andra läkemedel som har rapporterats öka risken för toxicitet för parenteralt givna aminoglykosider inkluderar:

Amfotericin B, cefalotin, ciklosporin, takrolimus, polymyxiner (risk för njurtoxicitet).

Platinaföreningar (risk för njur- och ototoxicitet).

Antikolinesteraser, botulinumtoxin (neuromuskulära effekter).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

TOBI ska inte användas under graviditet eller amning såvida inte nyttan för modern uppväger riskerna för fostret eller barnet.

Graviditet

Det finns inte tillräckliga data från användning av tobramycin givet via inhalation till gravida kvinnor. Djurförsök tyder ej på teratogena effekter av tobramycin (se avsnitt 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter). Aminoglykosider kan dock orsaka skada hos fostret (t.ex. medfödd dövhet) vid höga systemnivåer. Om TOBI används under graviditet, eller om patienten blir gravid under behandling med TOBI, bör hon informeras om eventuell risk för fostret.

Amning

Systemiskt tobramycin utsöndras i bröstmjolk. Det är inte känt om administrering av TOBI resulterar i tillräckligt höga serumkoncentrationer av tobramycin för tobramycin ska utsöndras i bröstmjolk. På grund av tobramycins potential för ototoxicitet och njurtotoxicitet hos nyfödda ska man överväga huruvida amningen ska avslutas eller behandlingen med TOBI avbrytas.

Fertilitet

Ingen effekt på fertiliteten hos hanar eller honor observerades i djurförsök efter subkutan administrering (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Baserat på rapporterade biverkningar antas TOBI sannolikt inte påverka förmågan att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Två parallella, 24 veckor långa, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningar har utförts med TOBI hos patienter med cystisk fibros i åldrarna 6 till 63 år.

De biverkningar som rapporterades oftast ($\geq 10\%$) i de placebokontrollerade prövningarna med TOBI var hosta, faryngit, produktiv hosta, asteni, rinit, dyspné, feber, lungsjukdom, huvudvärk, bröstsmärtor, missfärgade sputa, hemoptys, anorexi, nedsatt lungfunktion, astma, kräkningar, buksmärta, dysfoni, illamående och viktninskning.

De flesta biverkningarna rapporterades med jämförbar eller högre frekvens för patienter som fick placebo. Dysfoni (12,8 % för TOBI jämfört med 6,5 % för kontroll) och tinnitus (3,1 % för TOBI jämfört med 0 % för kontroll) var de enda biverkningar som rapporterades hos signifikant fler patienter behandlade med TOBI jämfört med kontrollgruppen. Episoderna av tinnitus var övergående och försvann utan att TOBI-behandlingen avbröts. Inget permanent hörselbortfall registrerades med audiogram. Risken för tinnitus ökade inte vid upprepade behandlingscykler med TOBI (se avsnitt 4.4 Ototoxicitet).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Sammanlagt fullföljde 313, 264 och 120 patienter behandlingen med TOBI under 48, 72 respektive 96 veckor i de 24 veckor långa placebokontrollerade prövningarna och deras förlängda faser med öppen aktiv behandling.

I tabell 1 anges incidensen behandlingsrelaterade biverkningar enligt följande kriterier: incidens $\geq 2\%$ för patienter som fick TOBI, inträffar med högre frekvens för TOBI och bedöms vara läkemedelsrelaterad hos $\geq 1\%$ av patienterna.

Biverkningarna anges utifrån organsystemklass enligt MedDRA. Inom varje organsystem anges biverkningarna utifrån förekomst med de vanligaste reaktionerna först. Inom varje frekvensområde anges biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad. För varje biverkning används följande frekvenskategorier

(CIOMS III): mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 1 Biverkningar i kliniska prövningar

Biverkningar	Frekvensklass
Infektioner och infestationer	
Laryngit	Vanliga
Sjukdomar i öron och balansorgan	
Tinnitus	Vanliga
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	
Lungbesvär	Mycket vanliga
Rinit	Mycket vanliga
Dysfoni	Mycket vanliga
Missfärgad sputum	Mycket vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Myalgi	Vanliga
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	
Illamående	Vanliga
Utredningar	
Nedsatt lungfunktion	Mycket vanliga

Allt eftersom exponeringstiden för TOBI ökade under de två öppna förlängningsprövningarna ökade incidensen av produktiv hosta och nedsatt lungfunktion. Incidensen av dysfoni tycktes dock minska. Sammantaget minskade incidensen av biverkningar med ökande exponering för TOBI för följande MedDRA organsystemklasser: Andningsvägar, bröstorg och mediastinum, Magtarmkanalen och Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället.

Biverkningar från spontanrapporter

Biverkningarna i form av spontanrapporter, som presenteras nedan, redovisas frivilligt och det är inte alltid möjligt att tillförlitligt fastställa frekvens eller orsakssamband med läkemedelsexponering.

Centrala och perifera nervsystemet

Afoni, dysgeusi

Sjukdomar i öron och balansorgan

Hörselbortfall

Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar

Bronkospasm, orofaryngeal smärta

Sjukdomar i hud och subkutan vävnad

Överkänslighetsreaktion, klåda, urtikaria, hudutslag

I öppna prövningar och i klinisk praxis har några patienter med långvarig eller samtidig användning av flera intravenösa aminoglykosider fått hörselbortfall (se avsnitt 4.4). Parenterala aminoglykosider har associerats med överkänslighet, ototoxicitet och njurtoxicitet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Administrering genom inhalation resulterar i låg systemisk biotillgänglighet av tobramycin. Symtom på överdosering av tobramycin med aerosoler kan vara svår heshet.

Vid oavsiktlig nedsväljning av TOBI är toxicitet osannolik, eftersom tobramycin absorberas dåligt över en intakt mukosa i gastrointestinalkanalen.

Om TOBI oavsiktligt ges intravenöst kan tecken och symtom såsom vid parenteral överdos av tobramycin uppträda, bl.a. yrsel, tinnitus, vertigo, nedsatt hörsel, andningssvårigheter och/eller neuromuskulär blockad och försämrad njurfunktion.

Vid akut förgiftning ska TOBI sättas ut omedelbart och analyser av njurfunktionen utföras. Serumkoncentrationen av tobramycin kan vara till hjälp vid monitorering av överdosering. Vid all överdosering ska möjligheten av interaktioner som kan leda till förändrad elimination av TOBI eller andra läkemedel beaktas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella aminoglykosider, ATC-kod: J01GB01

Verkningsmekanism

Tobramycin är ett aminoglykosidantibiotikum framställt av strålsvampen *Streptomyces tenebrarius*. Det verkar huvudsakligen genom att hämma proteinsyntesen, vilket leder till förändring av cellmembranpermeabiliteten, progressiv upplösning av cellväggen och slutligen celldöd. Tobramycin är baktericid vid koncentrationer som är lika med eller något högre än hämmande koncentrationer.

Brytpunkter

Etablerade brytpunkter för känslighet för parenteralt administrerat tobramycin är inte tillämpliga när läkemedlet ges som aerosol. Sputum hos patienter med cystisk fibros uppvisar en hämmande effekt på den lokala biologiska aktiviteten av nebuliserade aminoglykosider. Sputumkoncentrationerna av tobramycin givet som aerosol ska därför ligga tio och tjugofem gånger högre än MIC för att uppnå tillväxthämning respektive baktericid aktivitet mot *P. aeruginosa*. I kontrollerade kliniska prövningar uppnådde 97 % av patienterna som fått TOBI sputumkoncentrationer på 10 gånger det högsta MIC-värdet för *P. aeruginosa*-isolat från patienten, och 95 % av patienterna uppnådde 25 gånger den högsta MIC. Klinisk nytta uppnåddes dock hos en majoritet av patienterna med stammar med MIC-värden över den parenterala brytpunkten.

Känslighet

I frånvaro av sedvanliga brytpunkter för känslighet för nebuliserat tobramycin ska försiktighet iaktas när det gäller att definiera organismer som känsliga eller icke känsliga. Kliniska prövningar med TOBI visar emellertid att ett mikrobiologiskt svar som indikerade *in vitro*-resistens inte påverkade den kliniska nyttan för patienten.

De flesta patienterna med *P. aeruginosa*-isolat med tobramycin MIC-värden < 128 mikrog/ml för tobramycin vid behandlingens början uppvisade förbättrad lungfunktion efter behandling med TOBI. Patienter med *P. aeruginosa*-isolat med ett MIC-värde \geq 128 mikrog/ml vid behandlingens början kommer mindre sannolikt att visa kliniskt svar. Hos sju av 13 patienter (54 %) i de placebokontrollerade prövningarna med isolat med MIC-värden på \geq 128 μ g/ml under behandlingen med TOBI, förbättrades dock lungfunktionen.

Under den 96 veckors tid som förlängningsprövningarna pågick, ökade MIC₅₀ från 1 till 2 mikrog/ml och MIC₉₀ från 8 till 32 mikrog/ml för *P. aeruginosa*.

Baserat på *in vitro*-data och/eller erfarenhet i kliniska prövningar kan följande bakterier som förekommer vid lunginfektioner vid CF förväntas svara på TOBI-behandling enligt nedan:

Känsliga	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Icke känsliga	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>

Behandling med TOBI i kliniska prövningar visade en liten men klar ökning av MIC för tobramycin, amikacin och gentamicin hos testade *P. aeruginosa*-isolat. Varje ytterligare 6-månaders behandlingsperiod resulterade i ytterligare ökning av MIC-värdena i samma storleksordning som de som observerats i de kontrollerade prövningarna som löpte under 6 månader. Den vanligast förekommande mekanismen för aminoglykosidresistens hos *P. aeruginosa*, som isolerats hos kroniskt infekterade CF-patienter, är impermeabilitet, definierad som en generell avsaknad av känslighet mot alla aminoglykosider. *P. aeruginosa* isolerad från CF-patienter har också uppvisat adaptiv aminoglykosidresistens, som karakteriseras av en återgång till att uppvisa känslighet när antibiotikumet avlägsnas.

Övrig information

Det finns inga belegg för att patienter som behandlats med TOBI upp till 18 månader löper större risk att förvärva *B. cepacia*, *S. maltophilia* eller *A. xylosoxidans*, än vad som kan förväntas hos patienter som inte behandlas med TOBI. *Aspergillus*-arter återfanns mer frekvent i sputum hos patienter som fått TOBI. Kliniska följd tillstånd, såsom allergisk bronkopulmonell aspergillos, rapporterades dock endast sällan och i liknande frekvens som i kontrollgruppen.

Data om den kliniska säkerheten och effekten av läkemedlet hos barn under 6 års ålder är otillräckliga.

I en öppen icke-kontrollerad prövning ingick 88 patienter med CF (varav 37 patienter var mellan 6 månader och 6 år, 41 mellan 6 och 18 år och 10 över 18 år) och tidig *P. aeruginosa*-infektion, vilka behandlades i 28 dagar med TOBI. Efter 28 dagar randomiserades patienterna 1:1 till antingen behandlingsstopp (n = 45) eller ytterligare 28 dagars behandling (n = 43).

Det primära effektmåttet var mediantid till recidiv av *P. aeruginosa* (oavsett stam). Denna tid var 26,1 månader för gruppen som fick TOBI i 28 dagar och 25,8 månader i gruppen som fick TOBI i 56 dagar. Det konstaterades att 93 % av patienterna i 28-dagarsgruppen och 92 % i 56-dagarsgruppen var fria från *P. aeruginosa*-infektion en månad efter avslutad behandling. TOBI är inte godkänt för dosering som överstiger 28 dagars kontinuerlig behandling.

I en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad prövning ingick 51 patienter från 3 månaders ålder och upp till 6 år med bekräftad diagnos av CF och tidig kolonisering av *P. aeruginosa* (definierat som antingen en första positiv odling totalt sett eller en första positiv odling efter minst 1 års anamnes av negativa odlingar). Behandling med TOBI 300 mg/5 ml eller placebo som inhalation via nebulisator (PARI LC PLUS®) gavs två gånger dagligen i 28 dagar. Patienter som hade fått antibiotikabehandling mot pseudomonas under föregående år exkluderades från att delta i prövningen. Totalt 26 patienter randomiserades till att få TOBI och 25 patienter till att få placebo. Primärt effektmått i prövningen var andel patienter fria från kolonisering av *P. aeruginosa*, utvärderat via slem-/halsodling efter slutförandet av en 28 dagars behandlingsperiod. Denna andel var 84,6 % (22 patienter av 26) i TOBI-gruppen respektive 24 % (6 patienter av 25) i placebogruppen (p < 0,001).

Frekvens, typ och svårighetsgrad av observerade biverkningar hos barn under 7 år överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för TOBI.

TOBI är inte avsett för behandling av barn under 6 års ålder (se avsnitt 4.2 Dosering och administreringssätt).

Klinisk effekt

Två identiskt utformade, dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade, parallellgrupps-, 24-veckorsprövningar (prövning 1 och prövning 2) genomfördes på patienter med cystisk fibros med *P. aeruginosa* som stöd till ursprunglig registrering år 1999. Prövningarna inkluderade 520 patienter med ett utgångsvärde av FEV₁ på mellan 25 % och 75 % av förväntat normalvärde. Patienter som var under 6 år, patienter med ett kreatinivärde på > 2 mg/dl eller patienter med sputumisolat av *Burkholderia cepacia* exkluderades. I prövningarna fick 258 patienter TOBI-behandling i öppen vård med hjälp av en PARI LC PLUS™ -nebulisator med en DeVilbiss® Pulmo-Aide®-kompressor.

I båda prövningarna fick TOBI-behandlade patienter en signifikant förbättrad lungfunktion och betydande minskning av antalet *P. aeruginosa*-kolonier (CFU) i sputum under behandlingscyklerna. Genomsnittligt FEV₁-värde bibehölls över utgångsvärdet under de behandlingsfria 28-dagarscyklerna, även om det minskade något i de flesta fall. Bakteriell densitet i sputum återgick till utgångsvärdet under de behandlingsfria cyklerna. Minskningen av bakteriell densitet i sputum var lägre efter varje lyckad behandlingscykel. Patienter som behandlades med TOBI hade färre dagars sjukhusvistelse och färre dagar med parenteral behandling mot pseudomonas i genomsnitt, jämfört med placebo-patienter.

I de öppna förlängningarna till prövningarna 1 och 2 deltog 396 av de 464 patienter som hade fullföljt någon av de två 24 veckor långa dubbelblinda prövningarna. Totalt fullföljde 313 patienter 48 veckors behandling, 264 patienter 72 veckors behandling och 120 patienter 96 veckors behandling med TOBI. Takten av lungfunktionsnedsättning var signifikant lägre efter påbörjad av TOBI-behandling, jämfört med den som observerades hos patienter som fick placebo under den dubbelblinda randomiserade behandlingsperioden. Den beräknade lutningen i en regressionsmodell för takten av lungfunktionsnedsättning var -6,52 % under placebo-behandling och -2,53 % under TOBI-behandling (p = 0,0001).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Tobramycin är en katjonisk polär molekyl som inte passerar epiteliala membran enkelt. Den systemiska exponeringen för tobramycin efter inhalation av TOBI förväntas härröra från pulmonell absorption av den dosfraktion som levereras till lungorna, eftersom tobramycin inte absorberas nämnvärt vid oral administrering. Biotillgängligheten av TOBI kan variera beroende på nebulisatorns prestanda och luftvägarnas patologi.

Sputumkoncentrationer:

Tio minuter efter inhalation av den första dosen med 300 mg TOBI var medelvärdet av koncentrationen av tobramycin i sputum 1 237 mikrog/g (intervall: 35–7 414 mikrog/g). Tobramycin ackumuleras inte i sputum. Efter 20 veckors behandling med TOBI var medelkoncentrationen av tobramycin i sputum 1 154 mikrog/g (intervall: 39–8 085 mikrog/g) 10 minuter efter inhalation. Variabiliteten i sputumkoncentration av tobramycin var stor. Två timmar efter inhalation sjönk sputumkoncentrationerna till cirka 14 % av de tobramycinnivåer som uppmättes 10 minuter efter inhalation.

Serumkoncentrationer:

Medelkoncentrationen av tobramycin i serum var 0,95 mikrog/ml hos patienter med cystisk fibros 1 timme efter inhalation av en dos av 300 mg TOBI (under gränsen för kvantifiering (below limit of quantitation, [BLQ]) -3,62 mikrog/ml). Efter 20 veckors behandling med TOBI var medelkoncentrationen av tobramycin i serum 1,05 mikrog/ml 1 timme efter dosering (intervall: BLQ - 3,41 mikrog/ml). Som jämförelse varierade den maximala koncentrationen mellan 4 och 12 mikrog/ml efter intravenös eller intramuskulär administrering efter en engångsdos tobramycin på 1,5 till 2 mg/kg.

Distribution

Efter administrering av TOBI finns tobramycin huvudsakligen kvar i luftvägarna. Mindre än 10 % av tobramycin är bundet till plasmaproteiner.

Metabolism

Tobramycin metaboliseras inte. Det utsöndras huvudsakligen oförändrat i urinen.

Eliminering

Elimineringen av tobramycin efter inhalation har inte studerats.

Efter intravenös administrering elimineras tobramycin främst genom glomerulär filtrering av oförändrad substans. Efter inhalation av 300 mg TOBI som engångsdos var den skenbara terminala halveringstiden av tobramycin i serum 3 timmar hos patienter med cystisk fibros. Njurfunktionen förväntas därför påverka exponeringen för tobramycin. Emellertid saknas provningsdata eftersom patienter med serumkreatinin på 2 mg/dl (176,8 mikromol/l) eller mer eller urea i blodet på 40 mg/dl eller mer inte har inkluderats i kliniska prövningar.

Efter administrering av TOBI elimineras troligen icke absorberat tobramycin via expectorerat sputum.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data, baserade på farmakologiska säkerhetsprövningar, toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet, eller reproduktionstoxicitet, visar att största risken hos människa är njurtoxicitet och ototoxicitet. Vid upprepad dosering är målorgan för toxicitet njurarna och vestibulära/cochleära funktioner. Generellt ses dock toxicitet vid högre systemiska tobramycinnivåer än de som uppnås vid inhalation av den rekommenderade kliniska dosen.

Karcinogenicitetsprövningar med inhalerat tobramycin visar inte på någon ökad incidens av någon form av tumörer. Tobramycin uppvisade ingen gentoxisk risk i ett antal gentoxicitetstester.

Inga reproduktionsprövningar har utförts med tobramycin administrerat via inhalation, men subkutan administration av doser på 100 mg/kg/dag till råttor och 20 mg/kg/dag till kanin under organogenesen var inte teratogena. Teratogenicitet kunde inte utvärderas vid högre parenterala doser (≥ 40 mg/kg/dag) i kanin då de framkallade maternell toxicitet samt aborter. Risken för ototoxicitet utvärderades inte hos avkomman vid icke-kliniska reproduktionstoxikologiska prövningar med tobramycin. Baserat på tillgängliga data från djur kan risk för toxicitet (t.ex. ototoxicitet) vid prenatala exponeringsnivåer inte uteslutas.

Subkutant administrerat tobramycin, vid doser på upp till 100 mg/kg, påverkade inte parningsbeteendet och orsakade inte heller nedsatt fertilitet hos han- eller honråttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

Svavelsyra och natriumhydroxid för justering av pH

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsprövningar saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel i nebulisatorn.

6.3 Hållbarhet

3 år

Enbart för engångsbruk. Innehållet i hela ampullen ska användas omedelbart efter brytning (se avsnitt 6.6).

Kassera eventuell överbliven lösning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp vid 2–8 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

När produkten tagits ur kylskåpet, eller om kylskåp inte finns tillgängligt, kan TOBI-påsarna (intakta och öppnade) förvaras vid högst 25 °C i högst 28 dagar.

TOBI-lösning är normalt svagt gul, men viss variation i färg kan förekomma. Detta påverkar inte effekten förutsatt att produkten har lagrats såsom rekommenderas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

TOBI tillhandahålls i 5 ml ampuller för engångsbruk av lågdensitetspolyetylen (LDPE).

Förpackningsstorlekarna är 56, 112 respektive 168 ampuller. En förpackning innehåller 4, 8 respektive 12 foliepåsar. Varje foliepåse innehåller 14 ampuller förpackade i ett plasttråg.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

TOBI är en steril, icke pyrogen vattenberedning för engångsbruk. Då den är fri från konserveringsmedel ska innehållet från hela ampullen användas omedelbart efter brytning och eventuell överbliven lösning ska kasseras. Öppnade ampuller får aldrig lagras för återanvändning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatrix Oy
Vaisalavägen 2–8
02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

15744

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.01.2001

Datum för den senaste förnyelsen: 9.12.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.8.2023