

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TOBI
300 mg/5 ml, lösning för nebulisator

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

3. LÄKEMEDELSFORM

Lösning för nebulisator.
Klar, svagt gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

TOBI är avsett för långtidsbehandling av kronisk lunginfektion orsakad av *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter från 6 år med cystisk fibros (CF).
Hänsyn skall tas till officiella riktlinjer för ett korrekt användande av antibakteriella substanser.

4.2 Dosering och administreringsätt

TOBI skall ges som inhalation och är inte avsedd för parenteral användning.

Dosering

Rekommenderad dos för vuxna och barn är 1 ampull två gånger dagligen i 28 dagar. Dosintervallet bör vara så nära 12 timmar som möjligt och inte kortare än 6 timmar. Efter 28 dagars behandling följer 28 behandlingsfria dagar. En behandlingscykel med 28 dagars aktiv behandling och 28 dagars behandlingsfrihet bör upprätthållas.
Dosen anpassas inte efter vikt. Alla patienter skall ges en ampull TOBI (300 mg tobramycin) två gånger dagligen.

Kontrollerade kliniska studier utförda under 6 månader med följande doseringar av TOBI har visat att en förbättring av lungfunktionen bibehölls över utgångsvärdet under den behandlingsfria 28-dagarsperioden.

TOBI dosering i kontrollerade kliniska studier

Behandlingscykel 1		Behandlingscykel 2		Behandlingscykel 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-behandlingi

Säkerhet och effekt för långtidsbehandling av kronisk lunginfektion orsakad av *Pseudomonas aeruginosa* har utvärderats i kontrollerade samt i öppna studier under upp till 96 veckor (12 behandlingscykler), men har inte studerats hos patienter yngre än 6 år, patienter med antagen

forcerad expiratorisk volym på 1s, (FEV₁) <25 % eller >75 %, eller patienter koloniserade med *Burkholderia cepacia*.

Behandlingen bör initieras av läkare med erfarenhet av behandling av cystisk fibros. Behandling med TOBI bör fortgå i behandlingscykler så länge läkaren anser att patienten har klinisk nytta av att inkludera TOBI i sin behandlingsregim. Om en klinisk försämring av lungstatus inträffar, bör tillägg av annan anti-pseudomonas terapi övervägas. Kliniska studier har visat att även om mikrobiologisk utredning *in vitro* indikerat resistensutveckling mot TOBI utesluter inte detta nödvändigtvis en klinisk nytta för patienten.

Särskilda patientgrupper

Äldre (≥ 65 år)

Data är otillräckliga för denna patientgrupp och rekommendation om eventuell dosjustering kan därför inte ges.

Nedsatt njurfunktion

Data för denna patientgrupp saknas och en rekommendation om eventuell dosjustering av TOBI kan därför inte ges. Se även information avseende nefrotoxicitet i avsnitt 4.4.

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom tobramycin inte metaboliseras, förväntas nedsatt leverfunktion inte påverka exponeringen för tobramycin.

Organtransplanterade patienter

Adekvata data saknas för användning av TOBI hos organtransplanterade patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av TOBI hos barn under 6 år har ännu inte fastställts. Tillgängliga data beskrivs i avsnitt 5.1, men är otillräckliga för att ge en doseringsrekommendation.

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. (Nebulisatorn är avsedd för flergångsbruk). Rekommenderade kompressorer är sådana som efter anslutning till en PARI LC PLUS nebulisator ger en flödeshastighet på 4-6 l/min och/eller ett mottryck på 110-217 kPa. Tillverkarens instruktioner om användning och skötsel av nebulisatorn och kompressorn skall 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 bör fortsätta med sin standardregim med andningsgymnastik. Behandling med lämpliga bronkdilaterare bör fortsättas allt efter kliniskt behov. Om patienten får flera olika respiratoriska behandlingar rekommenderas det att ta dessa i följande ordning: bronkdilaterare, andningsgymnastik, andra inhaleda 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

Generella varningar

För information vid graviditet och amning, se avsnitt 4.6.

TOBI bör 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 bör 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 ng/ml.

Serumkoncentrationer av tobramycin bör kontrolleras hos patienter som får samtidig parenteral aminoglykosidbehandling (eller andra läkemedel som kan påverka den renala utsöndringen). Dessa patienter bör följas upp på kliniskt lämpligt sätt.

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 för nebuliserat tobramycin. Den första dosen TOBI bör ges under övervakning, 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 bör försöket upprepas vid ett annat tillfälle med användning av en bronkdilaterare före inhalation av TOBI. Om bronkospasm uppkommer trots föregående användning av bronkdilaterare måste en allergisk reaktion misstänkas, varvid behandlingen med TOBI måste avbrytas. Bronkospasm bör behandlas på sedvanligt sätt.

Neuromuskulära rubbningar

TOBI bör 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 på njurtoxicitet i kliniska studier med TOBI, akut njurskada (AKI) har dock rapporterats efter marknadsintroduktion vid användning av inhalerat tobramycin (se avsnitt 4.8).

Produkten bör dock användas med försiktighet hos patienter med känd eller misstänkt nedsatt njurfunktion och serumkoncentrationen av tobramycin bör övervakas. Patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion, dvs kreatinin i serum >177 mikromol/l, exkluderades i de kliniska studierna.

Enligt klinisk praxis bör utgångsvärdet för njurfunktionen bestämmas. Urea- och kreatininnivåer bör bestämmas varje gång 6 kompletta behandlingsperioder 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 parenterala aminoglykosider. Vestibulär toxicitet kan ge symptom som vertigo, ataxi eller yrsel.

I de kontrollerade studierna med TOBI fanns inga rapporter om ototoxicitet varken som rapporterad hörselnedsättning eller vid audiometrisk utvärdering. I öppna studier 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 bör beakta den potentiella vestibulära/cochleära toxiciteten och genomföra lämplig audiologisk utredning vid behandling med TOBI. Hos patienter med risk för biverkningar på grund av tidigare långvarig, systemisk aminoglykosidbehandling bör en audiologisk bedömning övervägas innan behandling med TOBI påbörjas. Om tinnitus uppstår bör försiktighet iaktas då tinnitus är ett symptom på ototoxicitet.

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

Risk för ototoxicitet på grund av mitokondriella DNA-varianter

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 serumnivåer av aminoglykosid låg inom det rekommenderade intervallet. Vid känd maternell historik av ototoxicitet på grund av användning av aminoglykosider eller en känd mitokondriell DNA-variant hos patienten, kan det vara nödvändigt att överväga andra behandlingar än aminoglykosider om inte den ökade risken för permanent hörselnedsättning uppvägs av infektionens svårighetsgrad och brist. säkra och effektiva alternativa behandlingar.

Vid tinnitus eller hörselbortfall bör remiss för audiologisk bedömning utfärdas.

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

Hemoptys

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

Mikrobiell resistens

I kliniska studier 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 resistenta mot intravenöst tobramycin (se avsnitt 5.1).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med TOBI.

Kliniska studier uppvisade liknande biverkningsprofiler i kontrollgruppen och hos patienter behandlade med TOBI i kombination med dornase alfa, beta-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 bör undvikas. Vissa diuretika kan öka aminoglykosiders toxicitet genom att ändra antibiotikakoncentrationerna i serum och vävnader. TOBI bör 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, ciclosporin, takrolimus, polymyxiner (risk för ökad njurtoxicitet)
- platinaföreningar (risk för ökad njur- och ototoxicitet)
- antikolinesteraser, botulinumtoxin (neuromuskulära effekter).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användning av tobramycin givet via inhalation till gravida kvinnor. Djurstudier tyder ej på teratogena effekter av tobramycin (se avsnitt 5.3). Aminoglykosider kan dock orsaka skada hos fostret (t ex medfödd dövhet) om höga systemnivåer uppnås hos en gravid kvinna. 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 bröstmjölks. Det är inte känt om administrering av TOBI resulterar i tillräckligt höga serumkoncentrationer av tobramycin för att det skall vara mätbart i bröstmjölks. På grund av tobramycins potential för ototoxicitet och njurtoxicitet hos mindre barn bör beslut tas om amningen skall avslutas eller behandlingen med TOBI avbrytas.

Fertilitet

Ingen effekt på fertiliteten hos hanar eller honor observerades i djurstudier 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, placebo-kontrollerade kliniska studier har utförts med TOBI hos 520 patienter med cystisk fibros i åldrarna 6 till 63 år.

De biverkningar som rapporterades oftast (≥ 10 %) i de placebokontrollerade studierna med TOBI var hosta, faryngit, produktiv hosta, asteni, rinit, dyspné, feber, lungsjukdom, huvudvärk, bröstsmärtor, missfärgade sputa, hemoptys, anorexi, försämrat lungfunktionstest, astma, kräkningar, buksmärtor, dysfoni, illamående och viktnedgång.

De flesta biverkningarna rapporterades med jämförbar eller högre frekvens för patienter som fick placebo. I kontrollerade kliniska studier var dysfoni (12,8 % för TOBI jämfört med 6,5 % för kontroll) och tinnitus (3,1 % för TOBI jämfört med 0 % för kontroll) de enda biverkningar som rapporterades hos signifikant fler patienter behandlade med TOBI. 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 studierna och deras förlängda faser med öppen aktiv behandling.

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

Biverkningar från kliniska prövningar 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. Dessutom baseras motsvarande frekvenskategori för varje biverkning på följande konvention (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 ($< 1/10\,000$) inklusive enstaka rapporter.

Tabell 1 Biverkningar i kliniska prövningar

Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	
Laryngit	Vanliga
Öron och balansorgan	
Tinnitus	Vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Lungbesvär	Mycket vanliga
Rinit	Mycket vanliga
Dysfoni	Mycket vanliga
Missfärgad sputum	Mycket vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Myalgi	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Sjukdomskänsla	Vanliga
Undersökningar	
Försämrat lungfunktionstest	Mycket vanliga

Allt eftersom exponeringstiden för TOBI ökade under de två öppna förlängningsstudierna ökade incidensen av produktiv hosta och försämrat lungfunktionstest, medan incidensen av dysfoni minskade. 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, sväljsvårigheter.

Öron och balansorgan

Hörselbortfall.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Bronkospasm, orofaryngeal smärta.

Hud och subkutan vävnad

Överkänslighetsreaktion, klåda, urtikaria, hudutslag.

Njurar och urinvägar

Akut njurskada (AKI)

I öppna studier, samt efter godkännandet, har några patienter med långvarig tidigare eller samtidig användning av 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Administrering genom inhalation resulterar i låg systemisk biotillgänglighet av tobramycin. Symtom på överdosering med aerosoler kan vara uttalad 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 såsom yrsel, tinnitus, vertigo, nedsatt hörsel, andningssvårigheter och/eller neuromuskulär blockad och försämrad njurfunktion.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp (ATC-kod)
Antibakteriella aminoglykosider, J01GB01

Verkningsmekanism

Tobramycin är en aminoglykosid framställt av *Streptomyces tenebrarius*. Det verkar huvudsakligen genom att hämma proteinsyntesen, vilket leder till förändring av cellmembranpermeabiliteten, progressiv upplösning av cellväggen och slutligen celldöd. Substansen 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 (CF) uppvisar en hämmande effekt på den lokala biologiska aktiviteten av nebuliserade aminoglykosider. Sputumkoncentrationerna av tobramycin givet som aerosol bör därför ligga tio och tjugofem gånger högre än MIC för att uppnå tillväxhämmning respektive baktericid aktivitet mot *P. aeruginosa*. I kontrollerade kliniska studier 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 bör försiktighet iaktas när det gäller att definiera organismer som känsliga eller icke känsliga. Kliniska studier med TOBI visar emellertid att ett mikrobiologiskt svar som indikerade *in vitro*-resistens inte nödvändigtvis utesluter en klinisk nytta 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 studierna med isolat med MIC-värden på ≥ 128 mikrog/ml under behandlingen med TOBI, förbättrades dock lungfunktionen.

Under den 96 veckors tid som förlängningsstudierna 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 klinisk prövning 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 studier 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 studierna 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 belägg för att patienter som behandlats med TOBI upp till 18 månader löper större risk att förvärva *B. cepacia*, *S. maltophilia* or *A. xylosoxidans*, än vad som kan förväntas hos patienter som inte behandlas med läkemedlet. Aspergillusarter återfanns mer frekvent i sputum hos patienter som fått TOBI, men kliniska följdillstånd, såsom allergisk bronkopulmonell aspergillos, rapporterades endast sällan och i liknande frekvens som i kontrollgruppen.

Den kliniska säkerheten och effekten hos barn under 6 års ålder är otillräcklig.

I en öppen icke-kontrollerad studie 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 (icke-kronisk) *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, som var mediantid till recidiv av *P. aeruginosa* (oavsett stam), var 26,1 månader för 28-dagarsgruppen och 25,8 månader 56-dagarsgruppen. 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 studie ingick 51 patienter från 3 månaders ålder och upp till 7 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 behandlats mot *Pseudomonas* under föregående år exkluderades från att delta i studien. Primärt effektmått var andel patienter fria från kolonisering av *P. aeruginosa*, utvärderat via slem-/halsodling efter slutförandet av en 28 dagars behandlingsperiod, och var 84,6 % i TOBI- respektive 24 % 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).

Klinisk effekt

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

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

I den öppna förlängningen till studierna 1 och 2 fullföljde 396 av 464 patienter någon av de två 24-veckorsstudierna. 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 placebobehandling och -2,53 % under TOBI-behandling (p=0,0001).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Tobramycin är en katjonisk polär molekyll som inte passerar epiteliala membran fullständigt. 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 (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 (39-8 085 mikrog/g) 10 minuter efter inhalation. Variabiliteten i sputumkoncentration 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 singeldos av 300 mg TOBI (under gränsen för kvantifiering (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 (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 och 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 påverka exponeringen för tobramycin. Emellertid saknas data eftersom patienter med serumkreatinin på 2 mg/dl (176,8 mikromol/l) eller mer eller urea i blodet (BUN) på 40 mg/dl eller mer inte har inkluderats i kliniska studier.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data, baserade på farmakologiska säkerhetsstudier, 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 toxicitet vid högre systemiska tobramycinnivåer än de som uppnås vid inhalation av den rekommenderade kliniska dosen.

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

Inga reproduktionsstudier har utförts med tobramycin administrerat via inhalation, men subkutan administration av doser på 100 mg/kg/dag till råttor och högsta tolererade dos 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 studier 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 honrättor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

Svavelsyra och natriumhydroxid för justering av pH

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år.

Enbart för engångsbruk. Innehållet i hela ampullen skall användas omedelbart efter brytning (se avsnitt 6.6). Kassera överbliven lösning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid 2-8°C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

TOBI lösning är normalt svagt gul, men viss variation i färg kan förekomma, men detta indikerar inte förlorad aktivitet förutsatt att produkten har lagrats såsom rekommenderas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

TOBI tillhandahålls i 5 ml:s ampuller för engångsbruk av polyetylen (LDPE). En ytterkartong innehåller totalt 56, 112 eller 168 ampuller i 4, 8 respektive 12 förseglade 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 skall innehållet från hela ampullen användas omedelbart efter brytning och eventuell överbliven lösning skall kastas. Öppnade ampuller får aldrig lagras för återanvändning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatis AB
Box 23033
104 35 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16319

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2000-12-29
Datum för den senaste förnyelsen: 2009-12-09

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-05-12