

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

TOBI 300 mg/5 ml inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ampulle à 5 ml inneholder tobramycin 300 mg som engangsdose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning
Klar, svakt gul oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

TOBI er indisert til pasienter med cystisk fibrose (CF) som er 6 år og eldre for langtidsbehandling av kronisk lungeinfeksjon forårsaket av *Pseudomonas aeruginosa*.

Det må tas hensyn til nasjonale anbefalinger når det gjelder bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

TOBI er beregnet til inhalasjon og er ikke til parenteral bruk

Dosering

Anbefalt dose for barn og voksne er én ampulle to ganger daglig (b.i.d.) i 28 dager. Intervallet mellom dosene bør være så nær 12 timer som mulig, og ikke mindre enn 6 timer. Etter 28 dagers behandling skal pasienten stanse behandlingen med TOBI i de neste 28 dagene. En syklus som består av 28 dager med aktiv behandling og 28 dager uten behandling skal opprettholdes.

Doseringen er ikke justert etter vekt. Alle pasienter skal gis én ampulle TOBI (300 mg tobramycin) to ganger daglig.

Seks måneders kontrollerte kliniske studier gjennomført med følgende doseringsregime har vist at forbedring av lungefunksjonen ble opprettholdt over utgangsverdien i de 28-dagers lange hvileperiodene.

TOBI dosering i kontrollerte kliniske studier

Syklus 1		Syklus 2		Syklus 3	
28 dager	28 dager	28 dager	28 dager	28 dager	28 dager
TOBI 300 mg to ganger daglig, samt standard-behandling	Standard-behandling	TOBI 300 mg to ganger daglig, samt standard-behandling	Standard-behandling	TOBI 300 mg to ganger daglig, samt standard-behandling	Standard-behandling

Sikkerhet og effekt for langtidsbehandling av kronisk lungeinfeksjon forårsaket av *Pseudomonas aeruginosa* er vurdert i kontrollerte og åpne studier i opp til 96 ukers varighet (12 syklus), men er ikke studert hos pasienter under 6 år, hos pasienter med forsert ekspiratorisk volum etter 1 sek (FEV₁) <25 % eller >75 %, eller hos pasienter med *Burkholderia cepacia* infeksjon.

Behandlingen bør initieres av en lege med erfaring fra behandling av cystisk fibrose. Den sykliske behandlingen med TOBI skal fortsette så lenge legen mener at pasienten har klinisk nytte av at TOBI er en del av behandlingsregimet. Hvis det finnes tegn på klinisk forverring, bør supplerende antipseudomonal behandling overveies. Kliniske studier har vist at en mikrobiologisk rapport som indikerer *in vitro* legemiddelresistens ikke nødvendigvis utelukker klinisk nytte for pasienten.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Det er ikke tilstrekkelige data for denne populasjonen til å kunne anbefale eller fraråde dosejusteringer.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke datagrunnlag for å anbefale eller fraråde dosejusteringer av TOBI i denne populasjonen. Se også avsnitt om nefrotoksisitet i pkt. 4.4 og eliminasjon i pkt. 5.2.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført studier hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ettersom tobramycin ikke metaboliseres, er det ikke forventet at nedsatt leverfunksjon skal påvirke tobramycineksponeringen.

Pasienter som har gjennomgått organtransplantasjon

Det finnes ikke tilstrekkelige data for bruk av TOBI hos pasienter etter organtransplantasjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av TOBI hos barn under 6 år har ikke blitt fastslått. Dagens tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Innholdet i en ampulle skal tømmes i nebulisatoren og gis som inhalasjon i løpet av en periode på ca. 15 minutter, ved hjelp av en håndholdt PARI LC PLUS gjenbrukbar nebulisator med en dertil egnet kompressor. Passende kompressorer skal gi en strømningshastighet på 4-6 l/min og/eller et returtrykk på 110-217 kPa når de er koplet til en PARI LC PLUS nebulisator. Produsentens instruksjoner om bruk og vedlikehold av nebulisator og kompressor skal følges.

TOBI inhaleres mens pasienten sitter eller står oppreist og puster normalt gjennom nebulisatorens munnstykke. Bruk av neseklype kan gjøre det lettere å puste gjennom munnen. Pasienten bør fortsette sitt standardregime med fysioterapi for brystkassen. Bruken av egnede bronkodilatorer bør fortsette hvis dette anses å være klinisk ønskelig. Hvis pasienten får flere forskjellige behandlinger for

lungefunksjonen, anbefales det at disse skjer i følgende rekkefølge: bronkodilatator, pustegymnastikk, andre inhalerte medisiner og til slutt TOBI.

Maksimal tolerert daglig dose

Den maksimale tolererte daglige dose av TOBI er ikke klarlagt.

4.3 Kontraindikasjoner

Behandling med TOBI er kontraindisert hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor aminoglykosider eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelle forsiktighetsregler ved bruk

Vedrørende graviditet og amming, se pkt. 4.6.

TOBI bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjente eller mistenkte renale, auditive, vestibulære eller nevromuskulære sykdommer, eller ved alvorlig, akutt hemoptyse.

Monitorering av serumkonsentrasjoner av tobramycin

Serumkonsentrasjoner av tobramycin skal monitoreres hos pasienter med kjent eller mistenkt hørsel- eller nyredysfunksjon. Dersom oto- eller nefrotoksisitet oppstår hos en pasient som får TOBI, skal tobramycinbehandlingen seponeres inntil serumkonsentrasjonene faller under 2 µg/ml.

Serumkonsentrasjoner av tobramycin skal monitoreres hos pasienter som samtidig får parenteral aminoglykosidbehandling (eller annen behandling som kan påvirke nyreekskresjon). Disse pasientene bør monitoreres som klinisk hensiktsmessig.

Serumkonsentrasjonen av tobramycin skal bare monitoreres via venepunksjon og ikke med kapillærprøve. Forurensning av huden på fingrene med tobramycin kan føre til falsk økning av serumnivået av medikamentet. Forurensningen kan ikke unngås helt selv ved håndvask før testing.

Bronkospasme

Bronkospasme kan forekomme ved inhalasjon av medisiner og er rapportert for nebulisert tobramycin. Den første dosen med TOBI bør gis under oppsyn, med bruk av en bronkodilatator før nebulisasjonen hvis dette er en del av pasientens aktuelle behandlingsmønster. FEV₁ bør måles før og etter nebulisasjon. Hvis det finnes tegn på bronkospasme hos en pasient som ikke bruker bronkodilatator, bør testen gjentas ved en annen anledning, og med bruk av en bronkodilatator. Tegn på bronkospasme ved bruk av bronkodilatatorbehandling kan tyde på en allergisk reaksjon. Ved mistanke om allergisk reaksjon skal behandling med TOBI avbrytes. Bronkospasme skal behandles på en medisinsk forsvarlig måte.

Nevromuskulære sykdommer

TOBI bør brukes med stor forsiktighet hos pasienter med kjente eller mistenkte nevromuskulære sykdommer som Parkinsons sykdom eller andre tilstander som karakteriseres av myasteni, inklusiv myastenia gravis, ettersom aminoglykosider kan forverre muskelsvakhet på grunn av en potensiell kurareliggende effekt på den nevromuskulære funksjonen.

Nefrotoksisitet

Selv om nefrotoksisitet har blitt assosiert med parenteral aminoglykosidbehandling, var det ingen tegn på nefrotoksisitet under kliniske studier med TOBI, men akutt nyreskade (AKI) har blitt rapportert etter markedsføring ved bruk av inhalert tobramycin (se pkt. 4.8).

Produktet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent eller mistenkt nedsatt nyrefunksjon, og serumkonsentrasjonen av tobramycin bør overvåkes. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, dvs. serumkreatinin > 2 mg/dl (176,8 mikromol/l), var ikke inkludert i de kliniske studiene.

I henhold til gjeldende klinisk praksis bør nyrefunksjonens utgangsverdi fastsettes. Urea- og kreatininnivåer skal vurderes på nytt etter hver 6. komplette behandlingssyklus med TOBI (180 dager ved aminoglykosidbehandling med nebulisator).

Se også «Monitorering av serumkonsentrasjoner av tobramycin» over.

Ototoksisitet

Ototoksisitet, som manifesteres både som auditiv og vestibulær toksisitet, er rapportert i sammenheng med parenterale aminoglykosider. Vestibulær toksisitet kan manifestere seg som vertigo, ataksi eller svimmelhet. Ototoksisitet, målt som klager over hørselsvikt eller audiometriske vurderinger, oppsto ikke ved TOBI-behandling under kontrollerte kliniske studier. I åpne studier og erfaringer etter markedsføring, har enkelte pasienter med en lengre tidligere eller samtidig intravenøs behandling med aminoglykosider opplevd hørselstap. Pasienter med hørselstap rapporterte hyppig tinnitus. Leger bør ta i betraktning at aminoglykosider kan forårsake vestibulær og kokleær toksisitet, og utføre relevante vurderinger av hørselsfunksjonen under behandling med TOBI. Hos pasienter med en predisponert risiko på grunn av tidligere langvarig systemisk behandling med aminoglykosider, kan det være nødvendig å vurdere nødvendigheten av en audiologisk undersøkelse før behandling med TOBI igangsettes. Hvis tinnitus oppstår, bør det vises forsiktighet, ettersom dette er et advarselssymptom på ototoksisitet.

Forsiktighet bør utvises når TOBI forskrives til pasienter med kjent eller mistenkt auditiv eller vestibulær dysfunksjon. Leger skal overveie en audiologisk vurdering for pasienter som viser tegn til auditiv dysfunksjon, eller som har økt risiko for auditiv dysfunksjon.

Risiko for ototoksisitet som skyldes varianter i mitokondrielt DNA

Tilfeller av ototoksisitet med aminoglykosider er observert hos pasienter med visse varianter i det mitokondrielt kodede 12S rRNA-genet (MT-RNR1), særlig varianten m.1555A>G. Ototoksisitet forekom hos noen pasienter selv når aminoglykosidserumnivåene deres var innenfor det anbefalte området. Ved kjent ototoksisitet hos mor på grunn av aminoglykosidbruk eller en kjent variant av mitokondrielt DNA hos pasienten, kan det være nødvendig å vurdere andre behandlingsalternativer enn aminoglykosider, med mindre den økte risikoen for permanent hørselstap oppveies av infeksjonens alvorlighetsgrad og fraværet av trygge og effektive alternative behandlinger.

Dersom en pasient rapporterer tinnitus eller hørseltap under behandling med aminoglykosider, bør henvisning til en audiologisk undersøkelse vurderes.

Se også «Monitorering av serumkonsentrasjoner av tobramycin» over.

Hemoptyse

Inhalasjon av nebuliserte oppløsninger kan fremkalle en hosterefleks. Bruk av TOBI hos pasienter med aktiv, alvorlig hemoptyse bør kun skje hvis fordelene ved behandlingen oppveier risikoen for fremkalling av ytterligere blødning.

Mikrobiologisk resistens

I kliniske studier viste noen pasienter som fikk behandling med TOBI en økning av Minste Hemmende Konsentrasjoner (MIC) for aminoglykosid av *P. aeruginosa* isolater som ble testet. Det finnes en teoretisk risiko for at pasienter som behandles med nebulisert tobramycin kan utvikle *P. aeruginosa* isolater som er resistente mot intravenøs tobramycin (se pkt. 5.1).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med TOBI.

I kliniske studier hadde pasienter som tok TOBI samtidig med dornase alfa, β -agonister, inhalerte kortikosteroider og andre orale eller parenterale antipseudomonasantibiotika, bivirkningsprofiler som lignet kontrollgruppens.

Samtidig og/eller sekvensiell bruk av TOBI sammen med andre legemidler med nevrotoksisk, nefrotoksisk eller ototoksisk potensiale bør unngås. Visse diuretika kan øke aminoglykosiders toksisitet ved å forandre antibiotikakonsentrasjonen i serum og vev. TOBI bør ikke administreres samtidig med etakrynsyre, furosemid, karbamid eller intravenøs mannitol.

Andre legemidler som er rapportert å gi økt risiko for toksisitet av parenteralt administrerte aminoglykosider inkluderer:

Amfotericin B, cefalotin, ciklosporin, takrolimus, polymyxiner (risiko for økt nefrotoksisitet);

Platinaforbindelser (risiko for økt nefro- og ototoksisitet);

Antikolinesteraser, botulinumtoxin (nevromuskulære effekter).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

TOBI bør ikke brukes under graviditet eller amming, med mindre fordelene for moren oppveier risikoen for fosteret eller barnet.

Graviditet

Det finnes ingen adekvate data fra bruk av tobramycin gitt ved inhalasjon til gravide kvinner. Dyrestudier tyder ikke på teratogene effekter av tobramycin (se pkt 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata). Aminoglykosider kan imidlertid forårsake skade på fosteret (f. eks. medfødt døvhet) hvis høye doser oppnås hos en gravid kvinne. Hvis TOBI anvendes under graviditet, eller hvis pasienten blir gravid under behandlingen med TOBI, skal hun informeres om at det finnes en mulig risiko for fosteret.

Amming

Systemisk tobramycin skilles ut i morsmelk. Det er ikke kjent om administrasjon av TOBI kan resultere i serumkonsentrasjoner som er tilstrekkelig høye for å kunne konstateres i morsmelk. På grunn av tobramycins potensiale for ototoksisitet og nefrotoksisitet hos småbarn, må en avgjørelse tas om man ønsker å slutte med amming eller avbryte TOBI-behandlingen.

Fertilitet

Det ble ikke observert noen effekt på hannlig eller hunnlig fertilitet i dyrestudier etter subkutan administrering (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

På grunnlag av rapporterte bivirkninger er det ikke sannsynlig at TOBI vil påvirke evnen til å kjøre eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

To parallelle, 24-ukers, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte kliniske studier ble utført med TOBI hos 520 pasienter med cystisk fibrose i alderen fra 6 til 63 år.

De mest vanlige ($\geq 10\%$) rapporterte bivirkningene i den placebokontrollerte studien med TOBI var hoste, faryngitt, produktiv hoste, asteni, rhinitt, dyspne, pyreksi, lungesykdom, hodepine, brystsmerte, misfarget sputum, hemoptyse, anoreksi, redusert lungefunksjonstest, astma, oppkast, abdominal smerte, dysfoni, kvalme, og vekttap.

De fleste hendelsene var rapportert med samme eller høyere hyppighet hos pasienter som fikk placebo. I kontrollerte kliniske studier var dysfoni og tinnitus de eneste bivirkningene som ble rapportert hos signifikant flere TOBI-behandlede pasienter (12,8 % TOBI sammenliknet med 6,5 % kontroller, respektive 3,1 % TOBI sammenliknet med 0 % kontroller). Episodene med tinnitus var kortvarige og forsvant uten at TOBI-behandlingen ble avbrutt, og permanent hørselstap ble ikke påvist ved audiogramundersøkelse. Risikoen for tinnitus økte ikke ved gjentatte sykler med TOBI-behandling (se pkt. 4.4 Ototoksisitet).

Oppsummering av bivirkninger i tabellformat

I de 24-ukers placebokontrollerte studiene og deres åpne forlengelsesstudier med aktiv behandling, avsluttet totalt 313, 264 og 120 pasienter behandling med TOBI etter henholdsvis 48, 72 og 96 uker.

Tabell 1 viser forekomsten av akutte bivirkninger, i henhold til følgende kriterier: rapportert med en forekomst på $\geq 2\%$ for pasienter som får TOBI, oppstår hyppigere i TOBI-armen og er vurdert som legemiddelrelatert hos $\geq 1\%$ av pasientene.

Bivirkninger fra kliniske studier er listet i henhold til MedDRA organklasser. Innenfor hver organklasse er bivirkningene rangert etter frekvens, med den hyppigste reaksjonen først. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad. I tillegg er frekvensinndelingen for hver bivirkning basert på følgende konvensjon (CIOMS III): svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $<1/1000$), svært sjeldne ($<1/10\,000$).

Tabell 1 Bivirkninger i kliniske studier

Bivirkninger	Frekvenskategori
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Laryngitt	Vanlige
Sykdommer i øre og labyrint	
Tinnitus	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Lungesykdom	Svært vanlige
Rhinitt	Svært vanlige
Dysfoni	Svært vanlige
Misfarget sputum	Svært vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	

Myalgi	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Sykdomsfølelse	Vanlige
Undersøkelser	
Redusert lungefunksjonstest	Svært vanlige

Ettersom varigheten av eksponeringen overfor TOBI økte over de to åpne forlengelsesstudiene, økte forekomsten av produktiv hoste og redusert lungefunksjonstest. Forekomsten av dysfoni ble imidlertid redusert. Totalt sett ble forekomsten av bivirkninger relatert til det følgende MedDRA organklassesytemet redusert med økt eksponering overfor TOBI: Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum, Gastrointestinale sykdommer og Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet.

Bivirkninger utledet etter spontanrapporter

Spontant rapporterte bivirkninger vist under er rapportert frivillig og det er ikke alltid mulig å etablere hyppighet eller en felles årsakssammenheng til legemiddeleksponering.

Nevrologiske sykdommer

Afoni, dysgeusi

Sykdommer i øre og labyrint

Hørselstap

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Bronkialspasmer, orofaryngeal smerte

Hud- og underhudssykdommer

Hypersensitivitet, kløe, urtikaria, utslett

Sykdommer i nyre og urinveier

Akutt nyreskade (AKI)

I åpne studier og ved klinisk bruk, har noen pasienter med langvarig tidligere eller samtidig bruk av intravenøse aminoglykosider fått hørselstap (se pkt. 4.4). Parenterale aminoglykosider er assosiert med overømfintlighet, ototoksisitet og nefrotoksisitet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Administrasjon ved inhalasjon resulterer i lav systemisk biotilgjengelighet av tobramycin. Et symptom på overdosering med aerosol kan være alvorlig heshet.

Hvis man ved et uhell skulle svelge TOBI, er toksisitet usannsynlig ettersom tobramycin absorberes dårlig fra en intakt mave-tarmkanal.

Hvis TOBI mot formodning skulle gis intravenøst (i.v.), kan tegn og symptomer på parenteral overdose av tobramycin forekomme, bl.a. svimmelhet, tinnitus, vertigo, nedsatt hørsel, pustebesvær og/eller nevromuskulær blokad og nedsatt nyrefunksjon.

Ved akutt forgiftning skal bruk av legemidlet øyeblikkelig opphøre og nyrefunksjonens utgangsverdi testes. Serumkonsentrasjoner av tobramycin kan være til hjelp ved monitorering av overdosering. Ved all overdosering skal muligheten for interaksjon med andre legemidler, med påfølgende endringer av eliminasjon av TOBI eller andre legemidler, tas i betraktning.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Aminoglykosider J01G B01

Virkningsmekanisme

Tobramycin er et aminoglykosidantibiotikum, fremstilt av *Streptomyces tenebrarius*. Det virker hovedsakelig ved å hemme proteinsyntesen, noe som fører til forandring av permeabilitet i cellemembranen, progressiv oppløsning av celleveggen og til slutt celledød. Substansen er baktericid ved konsentrasjoner tilsvarende eller noe høyere enn hemmende konsentrasjoner.

Brytningspunkter

Etablerte følsomhetsbrytningspunkter for parenteral administrasjon av tobramycin er ikke relevante hvis legemidlet administreres som aerosol. CF sputum viser en hemmende effekt på den lokale biologiske aktiviteten av nebuliserte aminoglykosider. Dette gjør det nødvendig for sputumkonsentrasjoner av aerolisert tobramycin å være ti og tjuefem ganger høyere enn MIC for henholdsvis veksthemming av *P. aeruginosa* og baktericid aktivitet. I kontrollerte kliniske studier oppnådde 97% av pasienter som brukte TOBI sputumkonsentrasjoner som var 10 ganger den høyeste *P. aeruginosa* MIC dyrket fra pasienten, og 95% av pasientene som brukte TOBI oppnådde 25 ganger den høyeste MIC. Klinisk nytte oppnås likevel hos et flertall av pasienter med stammer med MIC-verdier over det parenterale brytepunktet.

Mottakelighet

I fravær av konvensjonelle følsomhetsbrytningspunkter for administrasjon ved nebulasjon, må man være forsiktig med å definere organismer som følsomme eller ikke følsomme for nebulisert tobramycin. Kliniske studier med TOBI viste imidlertid at en mikrobiologisk rapport som indikerer legemiddelresistens *in vitro* ikke nødvendigvis utelukker en klinisk fordel for pasienten.

De fleste pasienter med *P. aeruginosa*-isolater med tobramycin MIC-verdier < 128 µg/ml ved behandlingsstart forbedret lungefunksjon etter behandling med TOBI. For pasienter med et *P. aeruginosa* isolat med en MIC ≥ 128 µg/ml i utgangspunktet er sjansene for en klinisk respons mindre. Hos sju av 13 pasienter (54%) i de placebo-kontrollerte studier som oppnådde isolat med MIC-verdier på ≥ 128 µg/ml mens de fikk behandling med TOBI, var det likevel en forbedring i lungefunksjonen.

Tobramycin MIC₅₀ for *P. aeruginosa* økte fra 1 til 2 µg/ml og MIC₉₀ økte fra 8 til 32 µg/ml i løpet av de 96 ukene forlengelsesstudiene varte.

Basert på *in vitro* data og/eller erfaring fra kliniske studier, kan organismer som er assosiert med lungeinfeksjoner ved CF forventes å reagere på TOBI-behandling som følger:

Følsomme	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Ikke følsomme	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>

Behandling med TOBI-regimet i kliniske studier viste en liten, men klar økning av tobramycins, amikacins og gentamicins Minste Hemmende Konsentrasjoner (MIC) for undersøkte *P. aeruginosa* isolater. Hver ytterligere 6 måneders behandlingsperiode resulterte i ytterligere økninger av liknende størrelse som observert i de 6 måneders kontrollerte studiene. Den vanligst forekommende mekanismen for aminoglykosid-resistens i *P. aeruginosa* isolert fra kronisk infiserte CF-pasienter er impermeabilitet, definert som en generell mangel på følsomhet for alle aminoglykosider. *P. aeruginosa* isolert fra CF-pasienter har også vist adaptiv aminoglykosidresistens, karakterisert ved at bakteriene blir mottakelige igjen når antibiotikumet fjernes.

Annen informasjon

Det er ikke påvist at pasienter som er behandlet med TOBI i opp til 18 måneder har større risiko for *B. cepacia*, *S. maltophilia* eller *A.xylosoxidans* infeksjoner enn hva en kan forvente hos pasienter som ikke behandles med TOBI. Aspergillusarter kunne oftere gjenfinnes i sputum hos pasienter som fikk TOBI, men klinisk sekvele slik som allergisk bronkopulmonal aspergillose (ABPA) ble rapportert i sjeldne tilfeller og med samme frekvens som i kontrollgruppen.

Det foreligger utilstrekkelige kliniske data vedrørende sikkerhet og effekt hos barn i alderen <6 år. I en åpen, ukontrollert studie ble 88 pasienter med CF (37 pasienter mellom 6 måneder og 6 år, 41 pasienter mellom 6 og 18 år og 10 pasienter over 18 år) med tidlig (ikke-kronisk) *P.aeruginosa*-infeksjon behandlet med TOBI i 28 dager. Etter 28 dager ble pasientene randomisert 1:1 til enten å stoppe behandlingen (n=45) eller til å få ytterligere 28 dagers behandling (n=43). Primært endepunkt var median tid til gjentagelse av infisering med *P.aeruginosa* (hvilken som helst stamme) som var 26,1 og 25,8 måneder for henholdsvis 28-dagers og 56-dagers-gruppene. Det ble funnet at 93% og 92% av pasientene var frie fra *P.aeruginosa*-infeksjon 1 måned etter avsluttet behandling i henholdsvis 28-dagers og 56-dagers gruppene. Bruk av TOBI med et doseringsregime utover 28 dagers kontinuerlig behandling er ikke godkjent.

I en dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie ble 51 pasienter i alderen 3 måneder opptil 7 år, med en bekreftet diagnose av CF og en tidlig kolonisering med *P. aeruginosa* (definert som: enten den aller første positive kulturen eller den første positive kulturen etter minst 1 år med negative kulturer), behandlet med TOBI 300 mg/5 ml eller placebo. Begge ble inhalert via en nebulisator (PARI LC Plus®) to ganger daglig i 28 dager. Pasienter som hadde blitt behandlet med antipseudomonal behandling i det foregående året ble ekskludert. I alt ble 26 pasienter randomisert til å motta TOBI og 25 pasienter til placebo. Det primære endepunktet var basert på andelen pasienter uten kolonisering med *P. aeruginosa*, målt ved kultur fra sputum/halsprøve etter fullføring av en 28-dagers behandlingsperiode, som var 84,6 % (22 av 26 pasienter) for TOBI-gruppen og 24 % (6 av 25 pasienter) for placebogruppen (p < 0,001).

Frekvens, type og alvorlighetsgrad av de observerte bivirkningene hos barn < 7 år, var i samsvar med den kjente bivirkningsprofilen til TOBI.

Bruk av TOBI er ikke indisert hos barn < 6 år (se pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte).

Klinisk effekt

To identisk designede dobbeltblinde, randomiserte, placebokontrollerte, parallellgruppe, 24-ukers kliniske studier (Studie 1 og Studie 2) ble utført på cystisk fibrose-pasienter med *P. aeruginosa* for å bekrefte original registrering fra 1999. Disse studiene hadde 520 pasienter som hadde en baseline FEV₁ mellom 25 % og 75 % av forutsett normalverdi. Pasienter som var yngre enn seks år, eller som hadde en baselinekreatinin på >2 mg/dl, eller som hadde *Burkholderia cepacia* isolert fra sputum ble ekskludert. I disse kliniske studiene fikk 258 pasienter TOBI-behandling på en poliklinisk basis ved bruk av en håndholdt PARI LC PLUS™ gjenbrukbar nebulisator med en DeVilbiss® Pulmo-Aide® kompressor.

I hver studie opplevde TOBI-behandlede pasienter signifikant forbedring i lungefunksjon og signifikant reduksjon i antall *P. aeruginosa* kolonidannende enheter (CFUs) i sputum under perioden de fikk legemiddel. Gjennomsnittlig FEV₁ forble over baseline i den 28-dagers perioden uten legemiddel, selv om den ble noe reversert i de fleste tilfeller. Reduksjon i bakteriell tetthet i sputum

var mindre i hver vellykkede sykklus. Pasienter behandlet med Tobi opplevde færre sykehusdager og trengte i gjennomsnitt færre dager med parenteral anti-pseudomonal antibiotika, sammenlignet med placebopasienter.

I åpne forlengelsesstudier for studiene 1 og 2 fullførte 369 av 464 pasienter en av de to 24 ukers dobbeltblinde studiene. Totalt fullførte 313, 264 og 120 pasienter behandling med Tobi i henholdsvis 48, 72 og 96 uker. Frekvensen av nedgang i lungefunksjon var signifikant lavere etter initiering av Tobi-behandling enn hva som ble observert blant pasienter som fikk placebo under den dobbeltblinde randomiserte behandlingsperioden. Estimert fall i regresjonsmodellen for nedgang i lungefunksjon var -6,52 % under den blindede placebobehandlingen og -2,53 % under Tobi-behandlingen ($p=0,0001$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Tobramycin er et kationisk polart molekyl som ikke så lett krysser epitelmembraner. Den systemiske eksponeringen av tobramycin etter inhalasjon av TOBI er forventet å komme fra pulmonær absorpsjon av dosefraksjonen tatt opp i lungene da tobramycin ikke absorberes i noen vesentlig grad etter oral administrasjon. Biotilgjengeligheten til TOBI kan variere på grunn av individuelle forskjeller i nebulisatorutførelse og luftveispatologi.

Sputumkonsentrasjoner

Ti minutter etter inhalasjon av den første 300 mg dosen med TOBI, var gjennomsnittskonsentrasjonen av tobramycin 1237 µg/g (område: 35 til 7414 µg/g). Tobramycin akkumulerer ikke i sputum. Etter 20 uker med behandling med TOBI-regimet var gjennomsnittlig sputumkonsentrasjon av tobramycin 10 minutter etter inhalasjon 1154 µg/g (område: 39 til 8085 µg/g). Det var stor variasjon av sputumkonsentrasjoner av tobramycin. To timer etter inhalasjon falt sputumkonsentrasjonene til ca.14 % av de tobramycin-nivåer som ble målt 10 minutter etter inhalasjon.

Serumkonsentrasjoner

Den gjennomsnittlige konsentrasjonen av tobramycin i serum 1 time etter inhalasjon av en enkel 300 mg dose av TOBI hos CF-pasienter var 0,95 µg/ml (område: mindre enn deteksjonsgrensen [BLQ] - 3,62 µg /ml). Etter 20 ukers behandling med TOBI var den gjennomsnittlige konsentrasjonen av tobramycin i serum 1 time etter dosering 1,05 µg/ml (område: [BLQ] - 3,41 µg /ml). Til sammenligning var maksimal serumkonsentrasjon etter intravenøs eller intramuskulær administrering av en enkelt tobramycindose på 1,5 til 2 mg/kg typisk i området fra 4 til 12 µg /ml.

Distribusjon

Etter administrasjon av TOBI forblir tobramycin konsentrert primært i luftveiene. Mindre enn 10 % av tobramycin er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Tobramycin blir ikke metabolisert og skilles primært ut uendret i urinen.

Eliminasjon

Det finnes ingen studier på eliminasjon av tobramycin administrert ved inhalasjon. Etter intravenøs administrasjon elimineres tobramycin hovedsakelig ved glomerulær filtrasjon av den uendrete forbindelsen. Tilsynelatende halveringstid for tobramycin i serum etter inhalasjon av en 300 mg enkeltdose av TOBI var 3 timer hos pasienter med cystisk fibrose. Det forventes at nyrefunksjonen påvirker eksponeringen for tobramycin. Data er imidlertid ikke tilgjengelige da de kliniske studiene ikke inkluderte pasienter med serumkreatinin på 2 mg/dl (176,8 µmol/L) eller mer, eller blod-urea-nitrogen (BUN) på 40 mg/dl eller mer.

Tobramycin som ikke absorberes etter administrasjon av TOBI, elimineres sannsynligvis i opphostet sputum.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viser at største risiko for mennesker basert på konvensjonelle studier av farmakologisk sikkerhet, gjentatt dosetoksisitet, gentoksisitet eller reproduksjonstoksisitet gjelder nefrotoksisitet og ototoksisitet. I toksisitetsstudier med gjentatt dosering var målorganer for toksisitet nyrene og vestibulære/kokleære funksjoner. Generelt ses toksisitet ved høyere systemiske tobramycin-nivåer enn hva som kan oppnås ved inhalasjon av anbefalt dose.

Karsinogenisitetstudier med inhalert tobramycin øker ikke forekomsten av noen type tumor.

Tobramycin viste ikke genotoksisk potensiale i en rekke genotoksiske tester.

Ingen reproduksjonstoksikologiske studier er utført med inhalert tobramycin, men subkutane injeksjoner av tobramycindoser på 100 mg/kg/dag hos rotte og høyeste tolererte dose 20 mg/kg/dag hos kanin under organogenese var imidlertid ikke teratogene. Teratogenisitet kunne ikke vurderes ved høyere parenterale doser (større enn eller lik 40 mg/kg/dag) i kanin, da de fremkalte toksisitet hos mordyret samt aborter. Ototoksisitet ble ikke evaluert hos avkom under prekliniske reproduksjonstoksikologiske studier med tobramycin. Basert på tilgjengelige data fra dyr kan risiko for toksisitet (ototoksisitet) ved prenatalt eksponeringsnivå ikke utelukkes.

Subkutan administrasjon av opptil 100 mg/kg tobramycin påvirket ikke parringsoppførsel og forårsaket ikke reduksjon i fertiliteten hos hann- eller hunnrotter.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumklorid

Vann til injeksjonsvæsker

Svovelsyre og natriumhydroksid for pH-justering

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger kompatibilitetsstudier, skal dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler i nebulisatoren.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Til engangsbruk. Innholdet av hele ampullen skal brukes umiddelbart etter åpning (se pkt 6.6).

Kast eventuelt resterende innhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares under kjøling ved 2°C -8°C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte legemidlet mot lys.

Etter at preparatet er tatt ut av kjøleskapet, eller hvis kjøleskap ikke er tilgjengelig, kan TOBI-posere (uåpnet eller åpnet) oppbevares ved maksimalt 25°C i opp til 28 dager.

TOBI-oppløsningen er normalt svak gul, men en viss variasjon i fargen kan forekomme. Dette indikerer imidlertid ikke tapt aktivitet forutsatt at preparatet er oppbevart som anbefalt.

6.5 Emballasje (type og innhold)

TOBI leveres i 5 ml engangsampuller av polyetylen (LDPE). En ytterkartong inneholder totalt 56, 112 eller 168 ampuller i 4, 8 eller 12 forseglede folieposer. Hver foliepose inneholder 14 ampuller i plastemballasje.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

TOBI er en steril, pyrogenfri, vannholdig oppløsning til engangsbruk. Da den er uten konserveringsmiddel skal innholdet fra hele ampullen brukes umiddelbart etter anbrudd og eventuelle rester av oppløsningen skal kastes. Åpnede ampuller må ikke lagres for gjenbruk.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatri Healthcare Ltd,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

00-2577

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

21. februar 2001/09. desember 2009

10. OPPDATERINGSDATO

12.05.2025