

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TOBI 300 mg/5 ml sumutinliuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIDEN 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.

TOBIn 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. Syklistä 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 TOBIn käytöstä elinsiirron jälkeen puuttuvat.

#### Pediatriset potilaat

TOBIn 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.

TOBIa 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 TOBIa 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 sormenpäáverinäytteestä. 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<sub>1</sub> 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:n 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 TOBIlla 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 TOBIa 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.

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 TOBIA tulisi antaa vain jos hoidosta saatavan hyödyn katsotaan olevan verenvuodon lisääntymisriskiä suurempi.

## Mikrobiaalinen resistenssi

Kliinisissä tutkimuksissa joissakin TOBIA 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

TOBilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti TOBIn kanssa dornaasialfaa,  $\beta$ -agonisteja, inhaloitavia kortikosteroideja ja muita oraalisia tai parenteraalisia antipseudomonaalisia antibiootteja, haittavaikutusprofiilit olivat samanlaiset kuin verrokkiryhmällä.

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

Antikoliinesterasaasit, botulinustoksiini (neuromuskulaariset vaikutukset).

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

TOBIA ei tule käyttää raskauden tai imetyksen aikana ellei äidille koituva 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 TOBIA käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi TOBI-hoidon aikana, hänelle tulisi kertoa sikiölle mahdollisesti aiheutuvista haitoista.

### Imetys

Systeemisesti 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 koneiden käyttökykyyn

Raportoitujen hättavaikutusten perusteella TOBilla ei luultavasti ole vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### 4.8 Hättavaikutukset

##### **Turvallisuusprofiilin yhteenveto**

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

Yleisimmin ( $\geq 10\%$ ) raportoidut hättavaikutukset TOBIn 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 hättavaikutuksia raportoitiin yhtä paljon tai enemmän potilailla, jotka saivat lumelääkettä. Dysfonia ja tinnitus olivat ainoat hättavaikutukset, joita esiintyi huomattavasti useammalla TOBilla hoidetulla potilaalla kuin verrokilla (12,8 %:lla TOBilla hoidetuista ja 6,5 %:lla verrokeista oli äänimuutoksia, 3,1 %:lla TOBilla 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-hoitokuuriin myötä (ks. kohta 4.4 Ototoksisuus).

##### **Hättavaikutusten taulukoitu yhteenveto**

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

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

Hättavaikutukset on listattu MedDRAn elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti. Kussakin elinjärjestelmäluokassa hättavaikutukset on listattu esiintymistiheyden mukaan niin, että yleisin on ensimmäisenä. Kussakin esiintymistiheysluokassa hättavaikutukset on listattu vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintymistiheydet perustuvat seuraavaan luokitukseen (CIOMS III): hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), yksittäiset raportit mukaan lukien.

##### **Taulukko 1 Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut hättavaikutukset**

<b>Hättavaikutukset</b>	<b>Esiintymistiheysluokka</b>
<b>Infektiot</b>	
Kurkunpäättulehdus	Yleinen
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Tinnitus	Yleinen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Keuhko-oireet	Hyvin yleinen
Riniitti	Hyvin yleinen
Ääntämishäiriö	Hyvin yleinen
Värjäytyneet yskökset	Hyvin yleinen
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Lihassärky	Yleinen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Huonovointisuus	Yleinen
<b>Tutkimukset</b>	
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 yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat.

### **Spontaaniraportteihin perustuvat haittavaikutukset**

Alla esitetyt spontaanisti raportoidut haittavaikutukset perustuvat vapaaehtoisin raporteihin, 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 kudosis**

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 yliherkkyttä, 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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 TOBIa annostellaan vahingossa suonensisäisesti, parenteraalisen tobramysiinin yliannostusoireina saattaa esiintyä mm. heitehuimausta, tinnitusta, huimausta, kuulon heikkenemistä, hengitysvaikeuksia ja/tai hermojen ja lihasten salpautumista ja munuaisten vajaatoimintaa.

Akuteissa myrkytyksessä TOBI-hoito on lopetettava välittömästi ja munuaisten toiminta tutkittava. Tobramysiinin seerumipitoisuuksista voi olla apua yliannostuksen seurannassa. Yliannostustapauksissa

tulee ottaa huomioon mahdolliset lääkkeiden yhteisvaikutukset sekä muutokset TOBIn ja muiden lääkkeiden eliminaatiossa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aminoglykosidiantibiotit, 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 TOBia saaneista potilaista ysköspitoisuudet olivat 10 kertaa korkeammat kuin korkeimmat potilaalta viljellyn *P. aeruginosan* MIC-arvot ja 95% :lla TOBia 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. TOBilla 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  $\geq 128$  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  $\geq 128$   $\mu\text{g/ml}$ .

Koko 96 viikon jatkotutkimusten aikana tobramysiinin *P. aeruginosan* MIC<sub>50</sub> nousi yhdestä mikrolitrasta/ml kahteen mikrolitraan/ml ja MIC<sub>90</sub> 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>
Resistentejä	<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 herkkyyden puutteena kaikkia aminoglykosideja 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 TOBilla, olisi suurempi riski saada *B. cepacia*, *S. maltophilia* tai *A. xylosoxidans* kuin potilailla joita ei ole hoidettu TOBilla. *Aspergillus* –lajeja havaittiin useammin TOBia 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 TOBia 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 TOBia 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* -infektiosta. Yli 28 vuorokautta kestävä 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 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 TOBia ja 25 potilasta lumelääkettä. Tutkimuksen ensisijainen päätemuuttuja perustui niiden potilaiden suhteelliseen osuuteen, joilla ei ollut *P. aeruginosan* aiheuttamaa kolonisaatiota määritettynä yskös-/nielunäyteviljelyssä 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 TOBIn turvallisuusprofiilin kanssa.

TOBia 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 FEV<sub>1</sub> 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 TOBilla hoidettujen potilaiden keuhkotoiminta parani merkitsevästi ja *P. aeruginosan* pesäkkeitä muodostavien yksikköjen (CFU) määrä ysköksissä väheni lääkitysjaksojen aikana merkitsevästi. Keskimääräinen FEV<sub>1</sub> 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 kaksoissokkotutkimuksen. 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 hoitojakson 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:n 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:n 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 inhalaation jälkeen kystistä fibroosia sairastavilla potilailla. Munuaisten toiminnan oletetaan siksi vaikuttavan tobramysiinialtistukseen. Tutkimustietoja ei kuitenkaan ole saatavilla, sillä tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joiden seerumin kreatiiniarvo oli  $\geq 2$  mg/dl (176,8 mikromol/l), tai joilla ureatypen määrä veressä oli  $\geq 40$  mg/dl.

TOBI-annostuksen jälkeen imeytymätön tobramysiini eliminoituu pääasiassa yskösten kautta.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliinisten 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 ( $\geq 40$  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 annoksiin saakka ei vaikuttanut naaras- eikä urosrottien paritumiskäyttäytymiseen, 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°C-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 pakkaus koko**

TOBIa 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**

Mylan Finland Oy  
Vaisalantie 2-8  
02130 Espoo  
Suomi

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

15744

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.01.2001  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9.12.2009

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.4.2019