

TOBI[®] Podhaler[®]

R F

Viatis

Inhalationspulver, hård kapsel 28 mg

(Klara, ofärgade hårda kapslar med "MYL TPH" tryckt i blått på den ena delen av kapseln och Mylan logotyp tryckt i blått på den andra delen av kapseln.)

Antibakteriella medel för systemiskt bruk, Antibakteriella aminoglykosider

Aktiv substans:

Tobramycin

ATC-kod:

J01GB01

Läkemedel från Viatis omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2023-08-14.

Indikationer

TOBI Podhaler är indicerat som förebyggande behandling av kronisk lunginfektion orsakad av *Pseudomonas aeruginosa* hos vuxna och barn från 6 års ålder med cystisk fibros.

Se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik vad gäller data för olika åldersgrupper.

Hänsyn skall tas till officiella riktlinjer för korrekt användning av antibakteriella medel.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot någon aminoglykosid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.

Dosering

Dosering

Inom godkänd åldersgrupp är dosen av TOBI Podhaler densamma för alla patienter, oavsett ålder och vikt. Rekommenderad dos är 112 mg tobramycin (4 kapslar à 28 mg) två gånger dagligen i 28 dagar. TOBI Podhaler tas i cykler där en behandlingsperiod om 28 dagar följs av en behandlingsfri period om 28 dagar. De två doserna (med 4 kapslar vardera) skall inhaleras med så nära 12 timmars intervall som möjligt och med minst 6 timmars intervall.

Glömda doser

Om en dos glöms bort och det är minst 6 timmar till nästa dos, skall patienten ta dosen snarast möjligt. I annat fall skall patienten vänta till nästa dos och inte inhalera fler kapslar för att kompensera för den uteblivna dosen.

Behandlingstid

Behandling med TOBI Podhaler skall fortgå i cykler, så länge läkaren anser att patienten har klinisk nytta av behandlingen med TOBI Podhaler. Vid klinisk försämring av lungstatus, skall ytterligare eller alternativ behandling mot *Pseudomonas* övervägas. Se även information om klinisk effekt och tolerabilitet i avsnitt Varningar och försiktighet, Biverkningar och Farmakodynamik.

Särskilda populationer

Äldre (≥65 år)

Det finns inte tillräckliga data för denna population för att någon rekommendation om eventuell dosjustering ska kunna ges.

Nedsatt njurfunktion

Tobramycin utsöndras huvudsakligen oförändrat i urinen och njurfunktionen förväntas påverka exponeringen för tobramycin. Patienter med ett serumkreatinin på 2 mg/dl eller mer, eller 40 mg/dl ureakväve i blodet (BUN) eller mer, har inte inkluderats i kliniska studier och det finns därför inga data för denna population som kan användas som stöd för en rekommendation om eventuell dosjustering av TOBI Podhaler. Försiktighet skall iakttas vid förskrivning av TOBI Podhaler till patienter med känd eller misstänkt njurfunktionsnedsättning.

Se även information om nefrotoxicitet i avsnitt Varningar och försiktighet.

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom tobramycin inte metaboliseras, förväntas leverfunktionsnedsättning inte ha någon effekt på exponeringen för tobramycin.

Patienter som organtransplanterats

Det finns inte tillräckliga data om användningen av TOBI Podhaler till patienter som organtransplanterats. Ingen rekommendation om eventuell dosjustering kan ges för denna patientgrupp.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för TOBI Podhaler för barn under 6 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För inhalation.

TOBI Podhaler administreras via inhalation med inhalatorn Podhaler (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering för bruksanvisning). Det får inte administreras på annat sätt eller med någon annan inhalator.

Vårdgivare skall hjälpa barn som inleder behandling med TOBI Podhaler, särskilt de som är 10 år eller yngre. Detta stöd bör fortgå tills de kan använda Podhaler-inhalatorn på rätt sätt utan hjälp.

TOBI Podhaler kapslar får inte sväljas. Varje TOBI Podhaler kapsel skall inhaleras med två djupa inandningar och kapseln skall vara tömd efter administrering.

Om patienten behandlas med flera olika inhalationsläkemedel och lunggymnastik, rekommenderas att TOBI Podhaler tas sist.

Varningar och försiktighet

Ototoxicitet

Ototoxicitet, manifesterad som både hörseltoxicitet (hörselnedsättning) och vestibulär toxicitet, har rapporterats med parenterala aminoglykosider. Vestibulär toxicitet kan manifesteras som svindel, ataxi eller yrsel. Tinnitus kan vara ett varningstecken på ototoxicitet och försiktighet skall iakttas om detta symptom uppträder.

Hörselnedsättning och tinnitus rapporterades i kliniska studier med TOBI Podhaler (se avsnitt Biverkningar). Försiktighet skall iakttas vid förskrivning av TOBI Podhaler till patienter med känd eller misstänkt hörselnedsättning eller vestibulär dysfunktion.

Hos patienter med tecken på hörselproblem, eller för de som är predisponerade för detta, kan det vara nödvändigt att överväga en audiologisk bedömning innan behandling med TOBI Podhaler inleds.

Risk för ototoxicitet på grund av varianter av mitokondriellt DNA

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

Om en patient rapporterar tinnitus eller hörselnedsättning under behandling med TOBI Podhaler, skall läkaren överväga en remiss till audiologisk bedömning.

Se även "Kontroll av tobramycinkoncentration i serum" nedan.

Nefrotoxicitet

Nefrotoxicitet har rapporterats vid användning av parenterala aminoglykosider. Nefrotoxicitet observerades inte under kliniska studier av TOBI Podhaler. Försiktighet skall iakttas vid förskrivning av TOBI Podhaler till patienter med känd eller misstänkt njurfunktionsnedsättning. Njurfunktionen skall bedömas före behandlingsstart. Urea- och kreatininhalter skall bedömas på nytt efter var 6:e slutförd behandlingscykel med TOBI Podhaler.

Se även avsnitt Dosering. och "Kontroll av tobramycinkoncentration i serum" nedan.

Kontroll av tobramycinkoncentration i serum

Hos patienter med känd eller misstänkt otologisk eller renal funktionsnedsättning skall tobramycinkoncentrationen i serum kontrolleras. Om oto- eller nefrotoxicitet uppträder hos en patient som behandlas med TOBI Podhaler, skall tobramycinbehandlingen sättas ut till dess att serumkoncentrationen sjunker under 2 µg/ml.

Serumkoncentrationer som överstiger 12 µg/ml är associerade med tobramycintoxicitet och behandlingen skall sättas ut om serumkoncentrationen överstiger denna nivå.

Serumkoncentrationen av tobramycin skall endast kontrolleras med validerade metoder. Blodprovstagning i fingret rekommenderas inte på grund av risk för kontamination av provet.

Bronkospasm

Bronkospasm kan uppträda vid inhalation av läkemedel och har rapporterats i kliniska studier med TOBI Podhaler. Bronkospasm skall behandlas på medicinskt lämpligt sätt.

Den första dosen av TOBI Podhaler skall ges under överinseende och efter användning av bronkvidgande medel om sådant ingår i patientens behandlingsregim. FEV₁ skall mätas före och efter inhalationen av TOBI Podhaler.

Om det finns tecken på behandlingsinducerad bronkospasm, skall läkaren noggrant utvärdera huruvida nyttan med fortsatt användning av TOBI Podhaler överväger risken för patienten. Vid misstanke om en allergisk reaktion skall TOBI Podhaler sättas ut.

Hosta

Hosta rapporterades i kliniska studier med TOBI Podhaler. Baserat på data från en klinisk studie var TOBI Podhaler inhalationspulver associerat med en högre frekvens av hosta jämfört med tobramycinlösning för nebulisator (TOBI). Hosta var inte associerat med bronkospasm. Barn under 13 års ålder kan löpa större risk att drabbas av hosta vid behandling med TOBI Podhaler jämfört med äldre patienter.

Om det finns tecken på fortsatt behandlingsinducerad hosta med TOBI Podhaler, skall läkaren överväga om en alternativ behandling med en godkänd tobramycinlösning för nebulisator borde användas istället. Om hostan kvarstår oförändrad, skall andra antibiotika övervägas.

Hemoptys

Hemoptys är en komplikation vid cystisk fibros och är vanligare hos vuxna. Patienter med hemoptys (>60 ml) exkluderades från kliniska studier och således finns det inga data om användning av TOBI Podhaler till dessa patienter. Detta bör beaktas inför förskrivning TOBI Podhaler, med tanke på att TOBI Podhaler inhalationspulver var associerat med en högre frekvens av hosta (se ovan). TOBI Podhaler skall enbart användas eller fortgå hos patienter med kliniskt signifikant hemoptys om nyttan med behandlingen överväger risken att ytterligare blödning kan induceras.

Andra försiktighetsåtgärder

Patienter som får samtidig behandling med parenterala aminoglykosider (eller annat läkemedel som påverkar njurarnas utsöndring, t ex diuretika) skall kontrolleras på kliniskt lämpligt sätt med hänsyn till risken för kumulativ toxicitet. Detta inkluderar kontroll av serumkoncentration av tobramycin. Hos patienter som på grund av tidigare långvarig, systemisk behandling med aminoglykosider är predisponerade för toxicitet kan det vara nödvändigt att överväga en bedömning av njurar och hörsel innan behandling med TOBI Podhaler sätts in.

Se även "Kontroll av tobramycinkoncentration i serum" ovan.

Försiktighet skall iakttas vid förskrivning av TOBI Podhaler till patienter med känd eller misstänkt neuromuskulär sjukdom, t ex myasthenia gravis eller Parkinsons sjukdom. Aminoglykosider kan förvärra muskelsvaghet på grund av en potentiell kurareliknande effekt på den neuromuskulära funktionen.

Utvecklingen av antibiotikaresistenta *P. aeruginosa*- och superinfektion med andra patogener utgör en potentiell risk i samband med antibiotikabehandling. I kliniska studier observerades hos vissa patienter som behandlades med TOBI Podhaler en höjning av minsta hämmande koncentration (MIC) av aminoglykosider för testade av *P. aeruginosa*-isolat. De observerade MIC-höjningarna var till stor del reversibla under behandlingsfria perioder.

Det finns en teoretisk risk att patienter som behandlas med TOBI Podhaler på lång sikt kan utveckla *P. aeruginosa*-isolat som är resistent mot intravenöst tobramycin (se avsnitt Farmakodynamik). Resistensutveckling under behandling med inhalerat tobramycin skulle kunna leda till begränsade behandlingsalternativ vid akuta exacerbationer. Detta bör beaktas.

Data för olika åldersgrupper

I en 6-månadersstudie (3 behandlingscykler) av TOBI Podhaler jämfört med tobramycinlösning för nebulisator, i vilken majoriteten av patienterna var tidigare tobramycinbehandlade vuxna med kronisk pulmonell *P. aeruginosa*-infektion, var hämningen av *P. aeruginosa*-koncentrationen i sputum likartad i båda armarna; FEV₁-ökningen från baseline var dock större i yngre åldersgrupper (6-<20) än i den vuxna subgruppen (20 år och äldre) i båda armarna. Se även avsnitt Farmakodynamik för svarsprofilen av TOBI Podhaler jämfört med tobramycin lösning för nebulisator. Vuxna patienter tenderade att avbryta behandlingen oftare med TOBI Podhaler på grund av tolerabilitetsskäl än med lösningen för nebulisator. Se även avsnitt Biverkningar.

Vid klinisk försämring av lungstatus skall ytterligare eller alternativ behandling mot *Pseudomonas* övervägas.

Observerade gynnsamma effekter på lungfunktionen och hämning av *P. aeruginosa* skall bedömas mot bakgrund av patientens tolerans av TOBI Podhaler.

Säkerhet och effekt har inte studerats hos patienter med <25% eller >80% av förväntad forcerad expiratorisk volym under 1 sekund (FEV₁) eller hos patienter koloniserade med *Bulkyholderia cepacia*.

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med TOBI Podhaler. Med utgångspunkt från interaktionsprofilen för tobramycin som administrerats intravenöst och via inhalation, avråds från samtidig och/eller sekventiell användning av TOBI Podhaler och andra läkemedel med risk för nefrotoxicitet eller ototoxicitet.

TOBI Podhaler bör inte användas samtidigt med diuretika (som etakrynsyra, furosemid, urea och i.v. mannitol). Sådana läkemedel kan förstärka aminoglykosiders toxicitet genom att förändra antibiotikakoncentrationen i serum och vävnad.

Se även information om tidigare och samtidig användning av systemiska aminoglykosider och diuretika i avsnitt Varningar och försiktighet.

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

- amfotericin B, cefalotin, ciklosporin, takrolimus, polymyxiner (ökad risk för nefrotoxicitet)
- platinaföreningar (ökad risk för nefrotoxicitet och ototoxicitet)
- antikolinesteraser, botulinumtoxin (neuromuskulära effekter).

I kliniska studier med TOBI Podhaler fortsatte patienter använda dornas alfa, bronkvidgande medel, inhalationssteroider och makrolider utan att några tecken på interaktioner med dessa läkemedel identifierades.

Graviditet

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användning av tobramycin hos gravida kvinnor. Djurstudier med tobramycin tyder inte på någon teratogen effekt (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Aminoglykosider kan emellertid skada fostret (t ex medfödd dövhet) när höga systemiska koncentrationer uppnås hos gravida kvinnor. Den systemiska exponeringen efter inhalation av TOBI Podhaler är mycket låg, men TOBI Podhaler bör inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt, dvs när nyttan för modern överväger risken för fostret. Patienter som använder TOBI Podhaler under graviditet, eller som blir gravida medan de tar TOBI Podhaler, skall informeras om den potentiella risken för fostret.

Amning

Tobramycin utsöndras i bröstmjolk efter systemisk administrering. Det är inte känt hur stor mängd tobramycin som utsöndras i bröstmjolk efter inhalation, men med tanke på den låga systemiska exponeringen beräknas den vara mycket liten. På grund av risk för ototoxicitet och nefrotoxicitet hos spädbarn skall beslut tas huruvida amningen eller behandlingen med TOBI Podhaler ska avbrytas, efter att hänsyn tagits till vikten av behandling för modern.

Fertilitet

Ingen effekt på fertiliteten hos hanar eller honor observerades i djurstudier efter subkutan administrering (se Prekliniska uppgifter).

Trafik

TOBI Podhaler har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I den största, aktivt kontrollerade kliniska säkerhetsstudien med TOBI Podhaler, jämfört med tobramycinlösning för nebulisator, hos patienter med cystisk fibros med *P. aeruginosa*-infektion var de vanligast rapporterade biverkningarna hosta, produktiv hosta, pyrexia, dyspné, orofaryngeal smärta, dysfoni och hemoptys.

I den placebokontrollerade studien med TOBI Podhaler rapporterades faryngolaryngeal smärta, dysgeusi och dysfoni oftare för TOBI Podhaler än för placebo.

Flertalet biverkningar som rapporterades med TOBI Podhaler var lätta till måttliga och det förefaller varken föreligga någon skillnad i svårighetsgrad mellan olika cykler, mellan aktiva behandlingsperioder eller under studien totalt sett.

Biverkningar i tabellform

Biverkningarna i tabell 1 anges enligt MedDRA:s klassificering av organsystem. Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens med den oftast förekommande biverkningen först. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde 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 ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Frekvenserna i tabell 1 baseras på den rapporterade biverkningsfrekvensen i den aktivt kontrollerade studien.

Tabell 1 Biverkningar

Biverkningar	Frekvenskategori
Öron och balansorgan	
Hörselnedsättning	Vanliga
Tinnitus	Vanliga
Blodkär	
Hemoptys	Mycket vanliga
Näsblod	Vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Dyspné	Mycket vanliga
Dysfoni	Mycket vanliga
Produktiv hosta	Mycket vanliga
Hosta	Mycket vanliga
Väsande andning	Vanliga
Rassel	Vanliga
Bröstbesvär	Vanliga
Nästäppa	Vanliga
Bronkospasm	Vanliga
Afoni	Vanliga
Missfärgad sputum	Ingen känd frekvens

Biverkningar	Frekvenskategori
Magtarmkanalen	
Orofaryngeal smärta	Mycket vanliga
Kräkning	Vanliga
Diarré	Vanliga
Halsirritation	Vanliga
Illamående	Vanliga
Smakförändring	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	
Hudutslag	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Muskuloskeletal bröstsmärta	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Feber	Mycket vanliga
Sjukdomskänsla	Ingen känd frekvens

Beskrivning av vissa biverkningar

Hosta var den oftast rapporterade biverkningen i båda studierna. Emellertid observerades inget samband mellan bronkospasm och hosta i någon av de kliniska studierna.

I den aktivt kontrollerade studien utfördes audiologiska tester vid valda kliniker, vilket svarade för ca en fjärdedel av studiepopulationen. Fyra patienter i behandlingsgruppen som fick TOBI Podhaler upplevde en signifikant försämring av hörseln, vilken var övergående hos tre av patienterna och kvarstående hos en patient.

I den öppna, aktivt kontrollerade studien tenderade patienter över 20 års ålder att avbryta studien oftare med TOBI Podhaler än med lösning för nebulisator. Avbrott på grund av biverkningar stod för cirka hälften av alla avbrott för båda beredningsformerna. Barn under 13 år avbröt oftare behandlingsarmen med TOBI lösning för nebulisator, medan avbrottsfrekvensen hos patienter mellan 13 och 19 år var likartad för båda beredningsformerna.

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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Biverkningar som specifikt kan associeras till överdosering av TOBI Podhaler har inte identifierats. Den maximalt tolererade dagliga dosen av TOBI Podhaler har inte fastställts. Serumkoncentrationer av tobramycin kan vara till hjälp vid monitorering av överdosering. Vid tecken på akut toxicitet rekommenderas att TOBI Podhaler sätts ut omedelbart och att njurfunktionen kontrolleras. I händelse av

oavsiktlig oral nedsväljning av TOBI Podhaler kapslar är toxicitet inte att förvänta, eftersom tobramycin absorberas dåligt från magtarmkanalen. Hemodialys kan vara till hjälp för att avlägsna tobramycin från kroppen.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Tobramycin är ett aminoglykosidantibiotikum producerat av *Streptomyces tenebrarius*. Den verkar genom att hämma proteinsyntesen, vilket leder till förändrad permeabilitet av cellmembranet, progressiv upplösning av cellväggen och slutligen celledöd. Tobramycin är bakteriedödande 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 från patienter med cystisk fibros uppvisar en hämmande effekt på den lokala biologiska aktiviteten av inhalede aminoglykosider. Sputumkoncentrationerna av tobramycin efter inhalation måste därför vara minst ca tio gånger högre än den minsta hämmande koncentrationen (MIC) för att hämma tillväxten av *P. aeruginosa*. I den aktivt kontrollerade studien hade minst 89% av patienterna *P. aeruginosa*-isolat med MIC som var minst 15 gånger lägre än den genomsnittliga sputumkoncentrationen efter dosering, både vid baseline och i slutet av den tredje cykeln med aktiv behandling.

Känslighet

I avsaknad av sedvanliga brytpunkter för känslighet för inhaledat tobramycin bör försiktighet iaktas när det gäller att definiera organismer som känsliga eller icke känsliga.

Den kliniska betydelsen av förändringar i tobramycins MIC-värden för *P. aeruginosa* har inte fastställts vad avser behandlingen av patienter med cystisk fibros. Kliniska studier med inhaled tobramycinlösning (TOBI) har visat en liten ökning av MIC-värden för tobramycin, amikacin och gentamicin för testade *P. aeruginosa*-isolat. I en öppen förlängning av studien resulterade varje ytterligare 6-månaders behandlingsperiod i stegvisa ökningar av samma storleksordning som de som observerades i placebokontrollerade studier på 6 månader.

Resistens mot tobramycin inbegriper flera mekanismer. Den huvudsakliga mekanismen är uttransport och inaktivering av läkemedlet via förändrade enzymer. De unika egenskaperna hos kroniska *P. aeruginosa*-infektioner hos CF-patienter som anaeroba förhållanden och hög frekvens av genetiska mutationer, kan också vara viktiga faktorer för minskad känslighet av *P. aeruginosa* hos CF-patienter.

Baserat på *in vitro*-data och/eller erfarenhet från kliniska prövningar, kan de organismer som är associerade med lunginfektioner vid CF förväntas svara på behandling med TOBI Podhaler enligt följande:

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

Klinisk erfarenhet

Det kliniska fas III-programmet för TOBI Podhaler bestod av två studier med 612 behandlade patienter med en klinisk diagnos på cystisk fibros (CF), bekräftad med kvantitativt svetttest med pilokarpin-jontofores för kloridjoner eller väl karakteriserad sjukdom med mutationer i CFTR-genen (Cystisk Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) eller abnorm transepitelial potentialskillnad över nässlemhinnan, vilket är karakteristisk för CF.

I den placebokontrollerade studien var patienterna i åldern 6-≤22 år och hade ett FEV₁ vid screening mellan 25 och 84% av det förväntade normalvärdet utifrån ålder, kön och längd enligt Knudson-kriterierna. I de aktivt kontrollerade studierna var alla patienter >6 år (intervall 6-66 år) och hade mellan 24 och 76% av förväntad FEV₁ vid screening. Dessutom var alla patienter infekterade med *P. aeruginosa*, vilket påvisades med positiv sputum- eller halsodling (eller bronkoalveolärt lavage) inom 6 månader före screening och även med sputumodling tagen vid screeningbesöket.

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie gavs 112 mg TOBI Podhaler (4 kapslar à 28 mg) två gånger dagligen i tre cykler bestående av 28 dagar med behandling och 28 dagar utan behandling (en total behandlingsperiod om 24 veckor). Patienterna som randomiserades till placebogrupper fick placebo under den första behandlingscykeln och TOBI Podhaler under de två efterföljande cyklerna. Patienterna i denna studie hade inte varit exponerade för inhalerat tobramycin under minst 4 månader före behandlingsstart.

TOBI Podhaler förbättrade lungfunktionen signifikant jämfört med placebo, vilket framgår av den relativa ökningen om ca 13% av FEV₁ efter 28 dagars behandling. Den förbättrade lungfunktionen som uppnåddes under den första behandlingscykeln, upprätthölls under de två efterföljande behandlingscyklerna med TOBI Podhaler.

När patienterna i placebogruppern övergick till TOBI Podhaler i början av den andra behandlingscykeln, upplevde de en likartad förbättring av FEV₁ (mätt i procent av förväntat värde) jämfört med baseline. Behandling med TOBI Podhaler i 28 dagar resulterade i en statistiskt signifikant reduktion av *P. aeruginosa*-denitet i sputum (genomsnittlig skillnad jämfört med placebo var cirka 2,70 log₁₀ kolonibildande enheter/CFU).

I en andra, öppen multicenterstudie behandlades patienterna med antingen TOBI Podhaler (112 mg) eller tobramycinlösning 300 mg/5 ml för nebulisator (TOBI), givet två gånger dagligen under tre cykler. En majoritet av patienterna var vuxna med kronisk pulmonell infektion med *P. aeruginosa*, som tidigare behandlats med tobramycin.

Både behandlingen med TOBI Podhaler och tobramycinlösning 300 mg/5 ml för nebulisator (TOBI) resulterade i en ökning av FEV₁, (mätt i procent av förväntat värde) från baseline till dag 28 i den tredje behandlingscykeln, med 5,8% respektive 4,7%. Den procentuella förbättringen av FEV₁ var numeriskt större i den behandlingsgrupp som fick TOBI Podhaler och var statistiskt inte sämre än förbättringen med TOBI lösning för nebulisator. Lungfunktionen förbättrades visserligen inte lika mycket i denna studie, men detta kan förklaras med patientpopulationens tidigare exponering för inhalerat tobramycin. Över hälften av patienterna, både i gruppen som fick TOBI Podhaler respektive TOBI lösning för nebulisator, fick ny (ytterligare) antibiotikabehandling mot *Pseudomonas* (64,9% respektive 54,5%; skillnaden bestod

huvudsakligen i användning av oralt ciprofloxacin). Andelen patienter som krävde sjukhusinläggning för respiratoriska händelser var 24,4% med TOBI Podhaler och 22,0% med TOBI lösning för nebulisator.

En skillnad i FEV₁-svaret mellan olika åldersgrupper noterades. Patienter i åldern <20 år hade en större ökning av FEV₁ (mätt i procent av förväntat värde), jämfört med baseline: 11,3% för TOBI Podhaler och 6,9% för lösning för nebulisator efter 3 cykler. Ett numeriskt lägre svar observerades hos patienter ≥20 år: den observerade förändringen av FEV₁ jämfört med baseline hos patienter i åldern ≥20 år var mindre (0,3% med TOBI Podhaler och 0,9% med TOBI lösning för nebulisator).

Dessutom uppnåddes en förbättring på 6% av förväntat FEV₁ hos 30% respektive 36% av vuxna patienter i grupperna som fick TOBI Podhaler respektive TOBI lösning för nebulisator.

Behandling med TOBI Podhaler i 28 dagar resulterade i en statistiskt signifikant reduktion av *P. aeruginosa*-densitet i sputum (-1,61 log₁₀ CFU), liksom lösning för nebulisator (-0,77 log₁₀ CFUs). Minskningen av *P. aeruginosa*-densiteten i sputum var likvärdig i alla åldersgrupper i båda armarna. I båda studierna fanns en tendens till en återhämtning av *P. aeruginosa*-densiteten efter 28 dagarsperioden utan behandling, vilket reverserades efter ytterligare 28 dagar med behandling.

I den aktivt kontrollerade studien administrerades en dos TOBI Podhaler snabbare än tobramycinlösning för nebulisator med en genomsnittlig skillnad på cirka 14 minuter (6 respektive 20 minuter). Den av patienterna rapporterade enkelheten och totala tillfredsställelsen med behandlingen (insamlat via frågeformulär) var i varje cykel konsekvent bättre för TOBI Podhaler än för tobramycinlösning för nebulisator.

För säkerhetsuppgifter, se avsnitt Biverkningar.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för TOBI Podhaler för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av lunginfektion/kolonisering av *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter med cystisk fibros (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Absorption

Den systemiska exponeringen för tobramycin efter inhalation av TOBI Podhaler förväntas huvudsakligen härröra från den inhalerade andelen av läkemedlet eftersom oralt administrerat tobramycin inte absorberas i någon väsentlig grad.

Serumkoncentrationer

Efter inhalation av en engångsdos om 112 mg (4 kapslar à 28 mg) TOBI Podhaler hos patienter med cystisk fibros var toppkoncentrationen av tobramycin i serum (C_{max}) 1,02 ± 0,53 µg/ml (genomsnitt ± SD) och mediantiden till toppkoncentrationen (T_{max}) en timme. Som jämförelse var C_{max} 1,04 ± 0,58 µg/ml och medianvärdet för T_{max} en timme efter inhalation av en engångsdos av tobramycinlösning 300 mg/5 ml för nebulisator (TOBI). Den systemiska exponeringen (AUC) var också likartad för 112 mg TOBI Podhaler och

300 mg tobramycinlösning för nebulisator. I slutet av en 4-veckors doseringscykel med TOBI Podhaler (112 mg två gånger dagligen) var toppkoncentrationen av tobramycin i serum, 1 timme efter dosering, $1,99 \pm 0,59 \mu\text{g/ml}$.

Sputumkoncentrationer

Efter inhalation av en engångsdos om 112 mg (4 kapslar à 28 mg) TOBI Podhaler hos patienter med cystisk fibros var C_{max} av tobramycin i sputum $1\,047 \pm 1\,080 \mu\text{g/g}$ (genomsnitt $\pm$ SD). Som jämförelse var C_{max} av tobramycin i sputum $737,3 \pm 1\,028,4 \mu\text{g/g}$ (genomsnitt $\pm$ SD) efter inhalation av en engångsdos om 300 mg tobramycinlösning för nebulisator (TOBI). Variabiliteten i farmakokinetiska parametrar var större i sputum än i serum.

Distribution

I en populationsfarmakokinetisk analys av TOBI Podhaler hos patienter med cystisk fibros beräknades den synbara distributionsvolymen för tobramycin i det centrala kompartimentet till 84,1 liter för en typisk CF-patient. Volymen varierade med kroppsmasseindex (BMI) och lungfunktion (som procent av förväntad FEV_1), men modellbaserade simuleringar visade att topp- (C_{max}) och dalkoncentrationen (C_{trough}) inte nämnvärt påverkades av förändringar i BMI eller lungfunktion.

Metabolism

Tobramycin metaboliseras inte och utsöndras huvudsakligen oförändrat i urinen.

Eliminering

Tobramycin elimineras från den systemiska cirkulationen huvudsakligen genom glomerulär filtration av den oförändrade substansen. Den synbara terminala halveringstiden för tobramycin i serum efter inhalation av en engångsdos om 112 mg TOBI Podhaler var ca 3 timmar hos patienter med cystisk fibros och var densamma för tobramycin efter inhalation av tobramycinlösning 300 mg/5 ml för nebulisator (TOBI).

I en populationsfarmakokinetisk analys av TOBI Podhaler hos patienter med cystisk fibros i åldern 6 till 66 år beräknades synbart serumclearance av tobramycin till 14 liter/tim. Denna analys visade inte några köns- eller åldersrelaterade farmakokinetiska skillnader.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionseffekter visar att den största risken för människa består i njurtoxicitet och ototoxicitet. I allmänhet ses toxicitet vid systemiska tobramycinkoncentrationer som är högre än vad som uppnås vid inhalation av rekommenderad klinisk dos.

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 reproduktionstoxikologiska studier har utförts med inhalerat tobramycin. Subkutant administrerat tobramycin under organogenesen var emellertid varken teratogent eller embryotoxiskt. Vid maternellt toxiska doser till honkaniner (dvs nefrotoxicitet) inträffade spontanaborter och död. Baserat på tillgängliga data från djur kan en risk för toxicitet (t ex ototoxicitet) inte uteslutas vid prenatala exponeringsnivåer.

Subkutant administrerat tobramycin påverkade inte parningsbeteendet och orsakade inte heller nedsatt fertilitet hos han- eller honmöss.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje hård kapsel innehåller 28 mg tobramycin.

Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll

1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)

Kalciumklorid

Svavelsyra (för pH-justering)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år

Kassera Podhaler-inhalatorn och skyddskåpan 1 vecka efter första användningen.

Särskilda förvaringsanvisningar

TOBI Podhaler kapslar måste alltid förvaras i blisterkartan och endast tas ur kartan omedelbart före användning. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Endast TOBI Podhaler kapslar ska användas med Podhaler-inhalatorn. Ingen annan inhalator får användas. TOBI Podhaler kapslar måste alltid förvaras i blisterkartan och endast tas ur kartan precis före användning. Varje Podhaler-inhalator med skyddskåpa används i sju dagar, varefter de kastas och byts ut. Förvara Podhaler-inhalatorn ordentligt fastskruvad i skyddskåpan när den inte används.

Grundläggande användaranvisningar lämnas nedan. Mer detaljerade anvisningar återfinns i bipacksedeln.

1. Tvätta och torka händerna noggrant.
2. Ta av skyddskåpan på Podhaler-inhalatorn precis före användning. Gör en snabb inspektion av inhalatorn för att försäkra dig om att den inte är skadad eller smutsig.
3. Håll mitt på inhalatorn och skruva av munstycket. Lägg munstycket åt sidan på en ren och torr yta.
4. Avskilj morgon- och kvälldosen från blisterkartan
5. Dra av folien från blisterkartan så att en TOBI Podhaler kapsel kan tas ur kartan.
6. Lägg kapseln i inhalatorns kapselfack med detsamma. Sätt på munstycket och skruva fast det ordentligt så långt det går. Dra inte åt för hårt.
7. Stick hål på kapseln genom att hålla i inhalatorn med munstycket nedåt, tryck in knappen med tummen så långt det går och släpp sedan upp knappen.
8. Andas ut så mycket du kan, bortvänd från inhalatorn.

9. Slut läpparna tätt om munstycket. Inhalera pulvret med en enda djup inandning.
10. Ta ut munstycket ur munnen, håll andan i ca 5 sekunder och andas sedan ut normalt, bortvänd från inhalatorn.
11. Ta några vanliga andetag, bortvänd från inhalatorn, och gör sedan en andra inandning från samma kapsel.
12. Skruva av munstycket och ta ut kapseln ur kapselfacket.
13. Inspektera den använda kapseln. Den ska vara punkterad och tom.
 - Om kapseln är punkterad, men fortfarande innehåller pulver, lägg tillbaka den i inhalatorn och gör ytterligare två inandningar med samma kapsel. Inspektera kapseln på nytt.
 - Om kapseln inte ser ut att vara punkterad, lägg tillbaka den i inhalatorn, tryck in knappen så långt det går och gör ytterligare två inandningar med samma kapsel. Om kapseln efter detta fortfarande är full och inte ser ut att vara punkterad, byt ut inhalatorn mot reservinhalatorn och försök igen.
14. Kasta den tomma kapseln.
15. Inhalera innehållet i de 3 resterande kapslarna, dvs resterande dos, genom att upprepa tillvägagångssättet från och med punkt 5.
16. Sätt på munstycket och skruva fast det ordentligt så långt det går. När hela dosen (4 kapslar) har inhalerats, torka av munstycket med en ren och torr duk.
17. Sätt på skyddskåpan och skruva fast den ordentligt. Inhalatorn skall aldrig tvättas med vatten.

Se även avsnitt Dosering.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Inhalationspulver, hård kapsel

Klara, ofärgade kapslar, innehållande ett vitt eller nästan vitt pulver, med "MYL TPH" tryckt i blått på den ena delen av kapseln och Mylan logotyp tryckt i blått på den andra delen av kapseln.

Förpackningsinformation

Inhalationspulver, hård kapsel 28 mg Klara, ofärgade hårda kapslar med "MYL TPH" tryckt i blått på den ena delen av kapseln och Mylan logotyp tryckt i blått på den andra delen av kapseln.

224 kapsel/kapslar blister, 24199:30, F, Övriga förskrivare: tandläkare

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Inhalationspulver, hård kapsel 28 mg