

 2. november 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tobramycin "SUN", inhalationsvæske til nebulisator, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 29945

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Tobramycin "SUN"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En 5 ml ampul indeholder 300 mg tobramycin til engangsdosering.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Inhalationsvæske til nebulisator, opløsning

Klar, farveløs til lys gul opløsning uden synlige partikler med et pH mellem 5,5 og 6,5 og en osmolalitet mellem 135 og 285 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Langtidsbehandling af kronisk lungeinfektion forårsaget af *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter fra 6 år med cystisk fibrose (CF).

Der skal tages hensyn til officielle retningslinjer vedrørende passende brug af antibiotika.

**4.2 Dosering og administrativ**

Tobramycin "SUN" er til brug ved inhalation og ikke til parenteral anvendelse.

Dosering

Den anbefalede dosis til voksne og børn er 1 ampul 2 gange daglig i 28 dage. Dosisintervallet bør være så tæt som muligt på 12 timer og ikke under 6 timer. Efter 28 dages behandling skal patienterne afbryde behandlingen med tobramycin i de næste 28 dage. Behandlingsmønstret skal være 28 dage med aktiv behandling og 28 dage uden behandling.

Doseringen justeres ikke efter vægt. Alle patienter skal have 1 ampul Tobramycin "SUN" (300 mg tobramycin) 2 gange daglig.

Kontrollerede kliniske undersøgelser af 6 måneders varighed og med det nedenfor angivne Tobramycin-behandlingsforløb har vist, at forbedringen af lungefunktionen blev fastholdt over udgangsværdien i den 28 dages behandlingsfri periode.

Tobramycin-behandlingsforløb i kontrollerede kliniske undersøgelser

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. cyklus | 2. cyklus | 3. cyklus |
| 28 dage | 28 dage | 28 dage | 28 dage | 28 dage | 28 dage |
| Tobramycin 300 mg 2 gange daglig + standardbehandling | Standardbehandling | Tobramycin 300 mg 2 gange daglig + standardbehandling | Standardbehandling | Tobramycin 300 mg 2 gange daglig + standardbehandling | Standardbehandling |

Sikkerhed og effekt ved længerevarende behandling af kronisk lungeinfektion forårsaget af *Pseudomonas aeruginosa* er vurderet i kontrollerede og åbne undersøgelser af op til 96 ugers varighed (12 cykler), men er ikke undersøgt hos patienter under 6 år, patienter med et forventet forceret eksspiratorisk volumen i første sekund (FEV1) på <25 % eller >75 % eller hos patienter koloniseret med *Burkholderia cepacia*.

Behandling bør kun indledes af læge med erfaring i behandling af cystisk fibrose. Tobramycin-behandlingen skal være cyklisk og vare så længe lægen skønner, at patienten har klinisk gavn af at inkludere tobramycin i standardbehandlingen. Ved sikre tegn på klinisk forværring af lungefunktionen bør supplerende *pseudomonas*-behandling overvejes. Kliniske undersøgelser har vist, at mikrobiologisk *in vitro*-resistens ikke nødvendigvis udelukker, at patienten kan have klinisk gavn af lægemidlet.

**Særlige populationer**

*Ældre patienter*

Der er ikke tilstrækkelig data fra denne population til at støtte en anbefaling for eller imod dosisjustering.

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ingen data fra denne population til at støtte en anbefaling for eller imod dosisjustering af tobramycin. Se venligst også informationen om nefrotoksicitet i pkt. 4.4 og om udskillelse i pkt. 5.2.

*Nedsat leverfunktion*

Der er ikke udført studier i patienter med nedsat leverfunktion. Da tobramycin ikke metaboliseres, forventes ingen effekt på eksponeringen af tobramycin ved nedsat leverfunktion.

*Efter organtransplantation*

Der findes ikke tilstrækkelig data for brug af tobramycin til patienter, som har fået foretaget en organtransplantation.

**Pædiatrisk population**

Tobramycin sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 6 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

**Administration**

Indholdet af 1 ampul tømmes over i nebulisatoren og administreres via inhalation over ca. 15 minutter ved hjælp af en håndholdt, genanvendelig PARI LC PLUS-nebulisator med en egnet kompressor (lægemiddeladministrationshastighed 7,2 mg/min., samlet lægemiddeladministration 115 mg, middel aerodynamisk massediameter 4,3 µm; dråbestørrelsesfordeling: D10 1,7 µm, D50 4,7 µm finpartikeldosis 48,8 mg/ampul, geometrisk standardafvigelse 2,2). Kompressorerne er egnede, hvis de ved tilslutning til en PARI LC Plus nebulisator giver en strømningshastighed på 4-6 l/min og/eller et returtryk på 110-217 kPa. Producentens vejledning med hensyn til behandling og brug af nebulisatoren og kompressoren bør overholdes.

Tobramycin inhaleres, mens patienten sidder ned eller står op og trækker vejret normalt gennem nebulisatorens mundstykke. En næseklemme kan hjælpe patienten til at trække vejret gennem munden. Den normale lungefysioterapi skal fortsættes. Behandling med passende bronkodilatatorer skal fortsættes i det omfang, det er klinisk nødvendigt. Hvis patienterne får flere forskellige respirationsterapier, anbefales det, at de tages i følgende rækkefølge: Bronkodilatator, lungefysioterapi, andre lægemidler til inhalation og til sidst tobramycin.

**Maksimal daglig dosis**

Den maksimale daglige dosis af tobramycin er ikke blevet fastlagt.

**4.3 Kontraindikationer**

Administration af tobramycin er kontraindiceret hos patienter med kendt overfølsomhed over for aminoglykosider eller over for et eller flere af hjælpestofferne er anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Generelle advarsler**

Vedrørende information om graviditet og amning, se pkt. 4.6.

Tobramycin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt eller ved mistanke om renal, auditiv, vestibulær eller neuromuskulær dysfunktion eller med svær, aktiv hæmoptyse.

**Monitorering af tobramycins serumkoncentration**

Tobramycins serumkoncentration skal monitoreres hos patienter med kendt eller ved mistanke om auditiv eller nedsat nyrefunktion. Hvis oto- eller nefrotoksicitet opstår hos patienter, der tager Tobramycin "SUN", skal tobramycin-behandling seponeres indtil serumkoncentrationen falder til under 2 µg/ml.

Tobramycins serumkoncentration skal kun monitoreres hos patienter, der samtidig behandles med parenterale aminoglykosider (eller andre lægemidler, der kan påvirke nyrefunktionen). Disse patienter skal monitoreres i henhold til klinisk praksis.

Tobramycins serumkoncentration bør kun monitoreres gennem venepunktur og ikke gennem blodprøve fra finger punktur. Kontaminering af huden på fingre med tobramycin kan medføre falsk forhøjede serumkoncentrationer af lægemidlet. Denne kontaminering kan ikke fuldstændig undgås ved håndvask før blodprøvetagning.

**Bronkospasme**

Bronkospasme kan opstå ved inhalation af lægemidler og er blevet rapporteret i forbindelse med tobramycininhalation. Første dosis af tobramycin skal gives under opsyn, og under anvendelse af en præinhalationsbronkodilatator, såfremt en sådan indgår i patientens aktuelle behandling. FEV1 skal måles før og efter inhalation. Hvis der er tegn på terapifremkaldt bronkospasme hos en patient, der ikke behandles med bronkodilatator, skal testen gentages på et senere tidspunkt, denne gang med brug af en bronkodilatator. Hvis der under samtidig behandling med en bronkodilatator optræder tegn på bronkospasme, kan dette tyde på en allergisk reaktion. Hvis der er mistanke om allergisk reaktion, skal tobramycin seponeres. Ved bronkospasme gives adækvat medicinsk behandling.

**Neuromuskulære sygdomme**

Tobramycin skal anvendes med stor forsigtighed hos patienter med kendte eller mistanke om neuromuskulære sygdomme som fx Parkinsons sygdom og andre tilstande karakteriseret ved myasteni, herunder myasthenia gravis, da aminoglykosider kan forværre muskelsvækkelsen på grund af en potentiel kurarelignende effekt på den neuromuskulære funktion.

**Nefrotoksicitet**

Der har ikke været tegn på nefrotoksicitet under de kliniske forsøg med tobramycin, selv om nefrotoksicitet er sat i forbindelse med parenteral behandling af aminoglykosider.

Tobramycin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt eller ved mistanke om nyredysfunktion, og serumkoncentrationen af tobramycin skal kontrolleres. De kliniske undersøgelser omfattede ikke patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion, fx serumkreatinin >2 mg/dl (176,8 μmol/l).

I henhold til gældende praksis skal nyrefunktionen kontrolleres ved behandlingsstart. Urea- og kreatininniveauer bør kontrolleres igen efter hver 6 fuldførte behandlingscykler med tobramycin (180 dage med aminoglykosidinhalationsbehandling). Se også "Monitorering af tobramycins serumkoncentration" ovenfor.

**Ototoksicitet**

Ototoksicitet, der ytrer sig som både auditiv og vestibulær toksicitet, er blevet indberettet i forbindelse med parenterale aminoglykosider. Vestibulær toksicitet kan ytre sig som vertigo, ataksi eller svimmelhed. Ototoksicitet målt ved klager over nedsat hørelse eller ved audiometriske vurderinger forekom ikke under tobramycin-behandling i kontrollerede kliniske undersøgelser. I åbne undersøgelser og efter markedsføring af lægemidlet har nogle patienter med langvarig tidligere eller samtidig brug af intravenøse aminoglykosider i anamnesen fået nedsat hørelse. Patienter med tab af hørelse rapporterede jævnligt tinnitus. Lægen skal overveje risikoen for, at aminoglykosider kan forårsage cochlea- og vestibulær toksicitet og gennemføre audiologisk kontrol under tobramycin-behandling. Hos patienter med en prædisponerende risiko på grund af tidligere langvarig systemisk aminoglykosidterapi kan det være nødvendigt at overveje audiologisk vurdering, før tobramycin-behandling påbegyndes. Hvis der opstår tinnitus, skal der udvises forsigtighed, da dette symptom kan varsle ototoksicitet.

Der skal udvises forsigtighed når tobramycin ordineres til patienter med kendt eller mistanke om auditiv eller vestibulær dysfunktion. Læger skal overveje en audiologisk vurdering af patienter, der viser tegn på auditiv dysfunktion, eller har øget risiko for auditiv dysfunktion.

Hvis en patient rapporterer om tinnitus eller nedsat hørelse under aminoglykosidterapi, skal lægen overveje at henvise vedkommende til audiologisk udredning.

Se også "Monitorering af tobramycins serumkoncentration" ovenfor.

Patienter med mitokondrielle DNA-mutationer, navnlig substitution af nukleotiderne 1555 A til G i 12S-rRNA-genet, kan have større risiko for ototoksicitet, selvom serumkoncentrationerne i patientens aminoglycosider lå inden for de anbefalede grænseværdier. I tilfælde af familieanamnese med høretab forårsaget af aminoglycosider eller kendte mitokondrielle DNA-mutationer i 12S-rRNA-genet kan det være nødvendigt at overveje andre behandlingsmuligheder end aminoglycosider.

**Hæmoptyse**

Inhalation af forstøvede opløsninger kan fremkalde en hosterefleks. Anvendelse af tobramycin hos patienter med aktiv, svær hæmoptyse bør kun ske, hvis behandlingens fordele anses at opveje risikoen for at fremkalde yderligere blødning.

**Mikrobiel resistens**

I de kliniske undersøgelser med tobramycin sås stigning i MIC for aminoglykosid (Minimum Inhibitory Concentrations - de mindste koncentrationer af et antibiotikum, der kan hæmme væksten af mikroorganismer) i *P. aeruginosa*-isolater fra nogle af de patienter, der blev behandlet med tobramycin. Der er en teoretisk risiko for, at der hos patienter i tobramycininhalationsbehandling udvikles *P. aeruginosa*, der er resistent over for tobramycin i.v. (se pkt. 5.1).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med tobramycin.

I kliniske undersøgelser havde patienter, der fik tobramycin sammen med dornase alfa, β-agonister, inhalationskortikosteroider og andre orale eller parenterale antipseudomonale antibiotika, samme bivirkningsprofil som kontrolgruppens.

Samtidig og/eller efterfølgende brug af tobramycin og andre lægemidler med neurotoksisk, nefrotoksisk eller ototoksisk potentiale bør undgås. Visse diuretika kan forstærke aminoglykosidernes toksicitet ved at ændre antibiotikakoncentrationerne i serum og væv. Tobramycin bør ikke gives samtidig med ethacrynsyre, furosemid, urea eller intravenøs mannitol.

Stigning i den potentielle toksicitet af aminoglykosider givet parenteralt, er rapporteret for følgende lægemidler:

* Amphotericin B, cefalotin, ciclosporin, tacrolimus, polymyxiner (risiko for forhøjet nefrotoksicitet),
* Stoffer indeholdende platin (risiko for forhøjet nefrotoksicitet og ototoksicitet) og
* Anticholinesteraser, botulinum-toksin (neuromuskulær effekt).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Tobramycin bør ikke anvendes under graviditet eller amning, med mindre fordelene for moderen opvejer risikoen for fosteret eller barnet.

Fertilitet

Dyreforsøg har ikke vist effekt på fertiliteten hos mænd eller kvinder efter subkutan administration (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra gravide kvinders anvendelse af tobramycin administreret via inhalation til gravide kvinder. Dyreforsøg har ikke vist teratogen effekt af tobramycin (se pkt. 5.3). Aminoglykosider kan, når der nås høje systemiske koncentrationer hos den gravide kvinde, forårsage fosterskader (fx medfødt døvhed). Hvis tobramycin anvendes under graviditeten, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun tager tobramycin, skal hun oplyses om den mulige risiko for fosteret.

Amning

Systemisk tobramycin udskilles i modermælken. Det vides ikke, om brug af tobramycin vil føre til serumkoncentrationer, der er høje nok til, at tobramycin kan påvises i modermælk. På grund af risikoen for ototoksicitet og nefrotoksicitet af tobramycin hos spædbørn skal der tages stilling til, om amningen skal indstilles eller tobramycin-terapien seponeres.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

På grundlag af de rapporterede bivirkninger anses det for usandsynligt, at tobramycin vil påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

**Resumé af sikkerhedsprofilen**

To parallelle, 24-ugers, randomiserede, dobbelt-blindede, placebo-kontrollerede kliniske studier blev udført med tobramycin hos 520 cystisk fibrose patienter i alderen 6 til 63 år.

De mest almindelige (≥10 %) rapporterede bivirkninger i placebo-kontrollerede studier med tobramycin var hoste, pharyngitis, produktiv hoste, asteni, rinitis, dyspnø, pyreksi, lungesygdomme, hovedpine, brystsmerter, farveændring af sputum, hæmoptyse, anoreksi, nedsat lungefunktionstest, astma, opkastninger, mavesmerter, dysfoni, kvalme og vægttab.

De fleste tilfælde blev rapporteret ved samme eller højere frekvens end hos patienterne, der fik placebo. I de kontrollerede kliniske forsøg var dysfoni og tinnitus de eneste rapporterede bivirkninger, og de optrådte hos signifikant flere patienter behandlet med tobramycin end hos patienterne i kontrolgruppen (12,8 % tobramycin over for 6,5 % placebo henholdsvis 3,1 % tobramycin over for 0 % placebo). Episoderne med tinnitus var forbigående og forsvandt uden seponering af tobramycin-terapien, og de var ikke forbundet med permanent høretab (audiometrisk undersøgelse). Risikoen for tinnitus steg ikke med gentagne behandlingscykler med tobramycin (se pkt. 4.4 Ototoksicitet).

**Resumé af bivirkninger i tabelform**

I de 24-ugers placebo-kontrollerede studier og deres open-label forlængelser på aktiv behandling, i alt gennemførte 313, 264 og 120 patienter behandlingen med tobramycin for henholdsvis 48, 72 og 96 uger.

Tabel 1 viser forekomsten af behandlingsrelaterede bivirkninger i henhold til følgende kriterier: rapporteret med en forekomst på ≥2 % for patienter behandlet med tobramycin, rapporteret ved en højere hyppighed i tobramycin-armen, og vurderet som lægemiddelrelateret i ≥1 % af patienterne.

Bivirkningerne fra de kliniske studier er listet i henhold til MedDRA organklassificering. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne rangeret efter hyppighed med den mest hyppige først. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne listet efter hvor alvorlige de er. Derudover er bivirkningerne opdelt i henhold til følgende hyppighed: meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) meget sjælden (<1/10.000), herunder isolerede rapporter).

**Tabel 1: Bivirkninger fra kliniske forsøg**

|  |  |
| --- | --- |
| **Bivirkninger** | **Hyppighed** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |
| Laryngitis | Almindelig |
| **Øre og labyrint** |
| Tinnitus | Almindelig |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| Lungesygdomme | Meget almindelig |
| Rhinitis | Meget almindelig |
| Dysfoni | Meget almindelig |
| Farveændring af sputum | Meget almindelig |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Myalgi | Almindelig |
| **Almene symptomer og reaktion på administrationsstedet** |
| General utilpashed | Almindelig |
| **Undersøgelser** |
| Nedsat lungefunktionstest | Meget almindelig |

Da varigheden af eksponeringen for tobramycin øgedes over de to open-label forlængelsesstudier, steg forekomsten af produktiv hoste og nedsat lungefunktionstest, mens forekomsten af dysfoni tilsyneladende faldt. Overordnet faldt forekomsten af bivirkningerne relateret til de følgende MedDRA systemorganklasser med stigende eksponering af tobramycin: Luftveje, thorax og mediastinum, Mave-tarm-kanalen, og Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet.

**Bivirkninger fra spontane rapporter**

De spontant rapporterede bivirkninger nedenfor er rapporteret frivilligt og det er ikke altid muligt pålideligt at fastslå hyppigheden eller en kausal sammenhæng til lægemiddeleksponering.

**Nervesystemet**

Afoni, smagsforstyrrelser

**Øre og labyrint**

Tab af hørelse

**Luftveje, thorax og mediastinum**

Bronkospasme, oropharyngeal smerte, øget spytdannelse, brystsmerter

**Hud og subkutane væv**

Overfølsomhed, pruritus, urticaria, udslæt

**Almene symptomer og reaktion på administrationsstedet**

Nedsat appetit

I åbne studier og efter markedsføring af lægemidlet har nogle patienter med langvarig tidligere eller samtidig brug af intravenøse aminoglykosider fået nedsat hørelse (se pkt. 4.4). Parenterale aminoglykosider er sat i forbindelse med overfølsomhed, ototoksicitet og nefrotoksicitet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Indgift via inhalation medfører lav systemisk biotilgængelighed af tobramycin. Symptomer på aerosoloverdosering kan være svær hæshed.

I tilfælde af indtagelse af tobramycin ved et uheld er toksicitet usandsynlig, da tobramycin absorberes dårligt fra en intakt mave-tarmkanal.

I tilfælde af fejlagtig intravenøs indgift af tobramycin kan der opstå tegn og symptomer på parenteral tobramycinoverdosering, som omfatter svimmelhed, tinnitus, vertigo, nedsat hørelse, respirationsbesvær og/eller neuromuskulær blokade samt nedsat nyrefunktion.

Ved akut forgiftning skal tobramycin øjeblikkeligt seponeres og nyrefunktionen kontrolleres. Ved overdosering bør man følge serumkoncentrationerne af tobramycin. I ethvert tilfælde af overdosering bør risikoen for lægemiddelinteraktioner med ændringer i elimination af tobramycin eller andre lægemidler overvejes.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Aminoglykosider. ATC-kode: J 01 GB 01.

Virkningsmekanisme

Tobramycin er et aminoglykosidantibiotikum produceret af *Streptomyces tenebrarius*. Det virker primært ved at afbryde proteinsyntesen, hvilket fører til ændret gennemtrængelighed af cellemembranen, fremadskridende brud på cellekappen og til sidst celledød. Det er baktericidt i koncentrationer, der er lig med eller lidt større end de mindste, hæmmende koncentrationer.

"Break points"

Fastlagte "break points" for parenteral indgift af tobramycin er ikke relevante ved indgift af lægemidlet som aerosol.

Sputum fra patienter med cystisk fibrose (CF) udviser en hæmmende virkning på den lokale, biologiske aktivitet af nebuliserede aminoglykosider. Det betyder, at sputumkoncentrationerne af aerosoltobramycin skal være ca. 10 og 25 gange over MIC for *P. aeruginosa* for henholdsvis hæmmende og baktericid virkning. I kontrollerede kliniske undersøgelser opnåede 97 % af de patienter, der fik tobramycin, sputumkoncentrationer, der var 10 gange større end den højeste MIC for *P. aeruginosa* dyrket fra patienten, og 95 % af de patienter, der fik tobramycin, opnåede 25 gange den højeste MIC. Størstedelen af de patienter, hvis stammer havde MIC-værdier over det parenterale ″break point″, havde dog stadig gavn af behandlingen.

Følsomhed

Da der ikke findes fastlagte "break points" for inhalation, skal man være forsigtig med at definere bakterier som følsomme eller resistente for inhalationstobramycin. Men de kliniske studier med tobramycin viste, at en mikrobiologisk rapport, der indikerede *in vitro*-lægemiddelresistens ikke nødvendigvis udelukker en klinisk fordel for patienten.

De fleste patienter med *P. aeruginosa*-isolater med tobramycin MIC-værdier <128 μg/ml ved *baseline* viste forbedret lungefunktion efter behandling med tobramycin. Det er mindre sandsynligt, at patienter med *P. aeruginosa*-isolater med MIC ≥128 μg/ml ved *baseline* udviser klinisk respons. I de placebokontrollerede forsøg opnåede man imidlertid en forbedret lungefunktion hos 7 ud af 13 patienter (54 %), hvor MIC ≥128 μg/ml i de kliniske isolater under brug af tobramycin.

Over hele de 96 uger lange forlængelsesstudier steg tobramycin MIC50 for *P. aeruginosa* fra 1 til 2 µg/ml og MIC90 steg fra 8 til 32 µg/ml.

Baseret på *in vitro*-data og/eller erfaringer fra kliniske forsøg kan det forventes, at de organismer, der forbindes med lungeinfektioner hos patienter med CF, vil reagere på tobramycin-terapi som følger:

|  |  |
| --- | --- |
| Følsom | *Pseudomonas aeruginosa**Haemophilus influenza**Staphylococcus aureus* |
| Resistent: | *Burkholderia cepacia**Stenotrophomonas maltophilia**Alcaligenes xylosoxidans* |

I kliniske studier med tobramycin sås hos nogle patienter en lille, men tydelig stigning i MIC for tobramycin, amikacin og gentamicin i de testede *P. aeruginosa*-isolater. Hver yderligere 6-måneders behandling førte til yderligere stigninger, hvis størrelsesorden svarede til det, der blev observeret i de 6-måneders kontrollerede undersøgelser. Den mest fremherskende resistensmekanisme set i *P. aeruginosa* isoleret fra kronisk inficerede CF-patienter er for aminoglykosid uigennemtrængelighed, hvilket defineres som en generel mangel på følsomhed over for alle aminoglykosider. *P. aeruginosa* isoleret fra CF-patienter har også vist sig at udvise adaptiv aminoglykosid-resistens – bakterierne bliver følsomme igen, når det pågældende antibiotikum ikke længere anvendes.

**Anden information**

Der er ikke tegn på, at patienter behandlet med tobramycin i indtil 18 måneder var mere udsat for infektion med B. *cepacia, S. maltophilia* eller *A. xylosoxidans* end forventet hos patienter, som ikke blev behandlet med tobramycin. *Aspergillus*-arter forekom hyppigere hos patienter, som fik tobramycin, men kliniske følgetilstande som allergisk bronkopulmonal aspergillose (ABA) var sjælden, og frekvensen var den samme som i kontrolgruppen.

Der er utilstrækkelig klinisk sikkerheds- og effektdata hos børn under 6 år.

I et åbent ukontrolleret studie blev 88 patienter (37 patienter mellem 6 måneder og 6 år, 41 patienter mellem 6 og 18 år og 10 patienter over 18 år) med cystisk fibrose med tidlig (ikke kronisk) *P. aeruginosa*-infektion behandlet i 28 dage med tobramycin. Efter 28 dage blev patienterne randomiseret 1:1 til enten at stoppe (n=45) eller til at få yderligere 28 dages behandling (n=43).

Det primære endepunkt var gennemsnitlig tid til tilbagevenden *P. aeruginosa* (hvilken som helst streng), og var 26,1 og 25,8 måneder for henholdsvis 28-dages gruppen og 56-dages gruppen. Det blev set, at henholdsvis 93 % og 92 % af patienterne var fri fra *P. aeruginosa*-infektion 1 måned efter behandlingens afslutning i 28- og 56-dages gruppen. Brug af tobramycin i et doseringsregime med mere end 28 dages fortsat behandling er ikke godkendt.

I et dobbeltblindet, randomiseret, placebo-kontrolleret studie, blev 51 patienter i alderen 3 måneder til under 7 år, med en bekræftet CF diagnose samt tidlig kolonisering med *P. aeruginosa* (defineret som enten første positive dyrkning generelt eller første positive dyrkning efter mindst et år med negativ dyrkning), behandlet med tobramycin eller placebo, begge inhaleret via nebulisator (PARI LC Plus®) to gange dagligt i 28 dage. Patienter behandlet med antipseudomonal terapi det foregående år blev ekskluderet. Det primære endepunkt var andelen af patienter fri for kolonisering med *P. aeruginosa* vurderet ved spyt eller podning fra halsen efter 28 dages behandling, hvilket var henholdsvis 84,6 % og 24 % (p<0.001) for Tobi- og placebo-gruppen.

Frekvensen, typen og graden af alvor af de observerede bivirkninger hos børn <7 år var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for Tobi.

Tobramycin er ikke godkendt til børn <6 år (se pkt. 4.2 Dosering og indgivelsesmåde).

Klinisk effekt

To ens designede, dobbeltblindede, randomiserede, placebo-kontrollerede, parallelgruppe, 24-ugers kliniske studier (Studie 1 og Studie 2) blev udført med cystisk fibrose patienter med *P. aeruginosa* for at understøtte den oprindelige registrering fra 1999. Disse studier inkluderede 520 patienter, som have en *baseline* FEV1 mellem 25 % og 75 % af deres forventede normale værdi. Patienter under 6 år, eller som havde *baseline* kreatinin >2 m/dl, eller havde *Burkholderia cepacia* isoleret fra spyt blev ekskluderet. I disse kliniske studier fik 258 patienter tobramycin-behandling ambulant ved at bruge en håndholdt PARI LC PLUS™ genanvendelig nebulisator med en DeVilbiss® Pulmo-Aide® kompressor.

I begge studie oplevede tobramycin-behandlede patienter signifikant forbedring af lungefunktionen og signifikant reduktion i antallet *P. aeruginosa* koloniformende enheder (CFU) i spyt under perioder med lægemiddelbehandling. Middel FEV1 forblev over *baseline* i 28-dagsperioden uden lægemiddelbehandling, selvom det ændrede sig i de fleste tilfælde. Densiteten af spytbakterier vendte tilbage til *baseline* under perioden uden lægemiddelbehandling. Reduktion af densiteten af spytbakterier var lavere i hver efterfølgende cyklus.

Patienter behandlet med tobramycin oplevede færre dage med hospitalsindlæggelser og i gennemsnit færre dage med parenterale anti-pseudomonale antibiotika sammenlignet med placebo-patienter.

I open-label forlængelsesstudie 1 og 2 fuldførte 396 patienter ud af 464 et af de to 24-ugers dobbeltblindede studier. I alt fuldførte 313, 264 og 120 patienter behandlingen med tobramycin for henholdsvis 48, 72 og 96 uger. Frekvensen af nedsat lungefunktion var signifikant lavere efter start med tobramycin-behandling sammenlignet med placebo-behandlede patienter under den dobbeltblindede randomiserede behandlingsperiode. Den estimerede hældning i regressionsmodellen for nedsat lungefunktion var -6,52 % under den blindede placebobehandling og -2,53 % under tobramycin-behandling (p=0,0001).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Tobramycin er et kationisk polært molekyle, der ikke nemt krydser epitelmembraner. Den systemiske eksponering for tobramycin efter inhalation af tobramycin forventes at resultere fra absorption af en del af dosis indgivet til lungerne, da tobramycin ikke absorberes i væsentlig grad, når det administreres oralt. Tobramycins biotilgængelighed kan variere pga. individuelle forskelle i nebulisatorydelse og luftvejspatologi.

Sputumkoncentrationer

10 minutter efter inhalation af den første 300 mg dosis af tobramycin var den gennemsnitlige af tobramycin 1.237 μg/g (område: 35-7.414 μg/g). Tobramycin ophobes ikke i sputum; efter 20 ugers behandling med tobramycin var den gennemsnitlige koncentration af tobramycin i sputum 10 minutter efter inhalation 1.154 μg/g (område: 39-8.085 μg/g). Store variationer i tobramycinkoncentrationerne i sputum blev iagttaget. 2 timer efter inhalation faldt sputumkoncentrationerne til ca. 14 % af de tobramycinkoncentrationer, der måltes 10 minutter efter inhalation.

Serumkoncentrationer

Middelserumkoncentrationen af tobramycin 1 time efter inhalation af én dosis på 300 mg tobramycin hos CF-patienter var 0,95 μg/ml (område: under grænsen for kvantitativ bestemmelse (BLQ) – 3,62 μg/ml). Efter 20 ugers behandling med tobramycin var middelserumkoncentrationen af tobramycin 1 time efter indgift 1,05 μg/ml (område: BLQ - 3,41 μg/ml). Til sammenligning er den maksimale koncentrationen efter intravenøs eller intramuskulær administration af en enkelt dosis tobramycin på 1,5 til 2 mg/kg, typisk i området fra 4 til 12 μg/ml.

Fordeling

Efter administration af tobramycin, forbliver tobramycin koncentreret primært i luftvejene. Mindre end 10 % tobramycin er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation

Tobramycin metaboliseres ikke og udskilles primært uomdannet i urinen.

Elimination

Eliminationen af tobramycin indgivet ved inhalation er ikke blevet undersøgt.

Efter intravenøs administration elimineres tobramycin fortrinsvis ved glomerulær filtration af det uomdannede stof. Den tilsyneladende eliminationshalveringstid af tobramycin i serum efter inhalation af en enkelt 300 mg dosis tobramycin var 3 timer hos cystisk fibrose patienter.

Nyrefunktionen forventes at påvirke eksponeringen for tobramycin. Der er dog ingen data tilgængelige, da patienter med serumkreatinin på 2 mg/dl (176,8 μmol/l) eller mere eller urinstof i blodet (BUN) på 40 mg/dl eller mere, ikke var inkluderet i kliniske studier.

Efter indgift af tobramycin elimineres ikke-absorberet tobramycin formentlig primært i ekspektoreret sputum.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data baseret på undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet samt reproduktionstoksicitet viser, at den væsentligste fare for mennesker er nyretoksicitet og ototoksicitet. I undersøgelser af toksicitet efter gentagne doser var målorganerne for toksicitet nyrerne og vestibulum/cochlea. Normalt forekommer toksiciteten ved højere systemiske tobramycinkoncentrationer, end der kan opnås ved inhalation af den anbefalede kliniske dosis.

Karcinogenicitetsstudier med inhaleret tobramycin viser ikke øget forekomst af nogen tumorer. Tobramycin viste ikke genotoksisk potentiale i en gruppe af genotoksicitetstests.

Der er ikke udført reproduktionstoksikologiske undersøgelser med tobramycin indgivet ved inhalation, men subkutan indgift af doser på 100 mg/kg/dag hos rotter og den maksimalt tolererede dosis på 20 mg/kg/dag hos kaniner under organogenese var ikke teratogene. Teratogenicitet kunne ikke vurderes ved højere parenterale doser (40 mg/kg/dag eller derover) hos kaniner, da de medførte toksicitet hos moderdyret og abort. Ototoksicitet blev ikke undersøgt i afkommet under nonkliniske reproduktionstoksicitetsstudier med tobramycin. Ud fra de tilgængelige dyredata kan en risiko for toksicitet (fx ototoksicitet) ved prænatale eksponeringsniveauer ikke udelukkes.

Subkutan administration af tobramycin på op til 100 mg/kg påvirkede ikke parringsadfærden eller medførte nedsat fertilitet hos han- eller hunrotter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

Svovlsyre (E513) (til pH-justering)

Natriumhydroxid (E524) (til pH-justering)

Nitrogen (E941)

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler i nebulisatoren.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

Til engangsbrug. Hele ampullens indhold bør anvendes omgående efter åbning (se pkt. 6.6). Resterende indhold bortskaffes.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

Når Tobramycin "SUN"-poserne (åbnede eller uåbnede) er taget ud af køleskabet, eller hvis et køleskab ikke er til rådighed, kan de opbevares ved op til 25 °C i indtil 28 dage.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Tobramycin "SUN" 300 mg/5 ml inhalationsvæske til nebulisator, opløsning er pakket i klar-til-brug ampuller af lavdensitets polyethylen, der indeholder 5 ml inhalationsvæske til nebulisator, opløsning. Ampullerne er pakket i folieposer og en foliepose indeholder 4 ampuller, hvilket svarer til 2 dages behandling.

Pakningsstørrelser: 56, 112 eller 168 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Hele ampullens indhold skal anvendes omgående efter åbning, og ikke anvendt opløsning skal bortskaffes. Åbnede ampuller må aldrig opbevares med henblik på senere brug.

Tobramycin "SUN"-opløsningen er normalt farveløs til lys gul, men dette kan ændre sig, og sommetider kan væsken blive mørkegul, hvilket ikke er tegn på nedsat styrke af præparatet, hvis det er opbevaret som anbefalet.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 56567

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 28. september 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 2. november 2023