

 22. november 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tobramycin ”Teva”, inhalationsvæske til nebulisator, opløsning (Orifarm)**

1. **D.SP.NR.**

 27114

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Tobramycin ”Teva”

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver 5 ml ampul indeholder 300 mg tobramycin til engangsdosering.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Inhalationsvæske til nebulisator, opløsning. (Orifarm)

Klar til let gullig opløsning.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

Tobramycin ”Teva” er indiceret til patienter fra 6 år med cystisk fibrose (CF) til langtidsbehandling af kronisk lungeinfektion forårsaget af *Pseudomonas aeruginosa*.

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

* 1. **Dosering og administration**

Tobramycin ”Teva” er til inhalation og er ikke til parenteralt brug.

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 med tobramycin (300 mg) 2 gange daglig.

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

Tobramycins behandlingsforløb i kontrollerede kliniske undersøgelser:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **1. cyklus** | **2. cyklus** | **3. cyklus** |
| 28 dage | 28 dage | 28 dage | 28 dage | 28 dage | 28 dage |
| Tobramycin300 mg2 gange daglig + standard­behandling | Standard­behand­ling | Tobramycin300 mg2 gange daglig + standard­behand­ling | Standard­behand­ling | Tobramycin300 mg2 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 ekspiratorisk volumen i første sekund (FEV1) på < 25 % eller > 75 % eller hos patienter koloniseret med *Burkholderia cepacia*.

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

**Særlige populationer**

 *Ældre (≥ 65 år)*

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

 *Patienter med 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.

 *Patienter med 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.

 *Patienter efter organtransplantation*

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

*Pædiatrisk population*

Tobramycin Tevas sikkerhed og virkning hos børn under 6 år er 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 indgives via inhalation over ca. 15 minutter ved hjælp af en håndholdt genanvendelig PARI LC PLUS-nebulisator med en egnet kompressor. Kompressoren er egnet, hvis den 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. Næseklemmer kan hjælpe patienten til at trække vejret gennem munden. Den normale lungefysioterapi skal fortsættes. Behandling med passende bronkodilatatorer skal fortsættes i det omfang, 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.

* 1. **Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for andre aminoglykosider eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

* 1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Generelle advarsler

 Vedrørende information om graviditet, fertilitet 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, skal behandling seponeres indtil serumkoncentrationen falder til under 2 µg/ml.

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

Serumkoncentrationen af tobramycin bør kun monitoreres gennem venepunktur og ikke gennem blodprøve fra fingerpunktur. Kontaminering af huden på fingre med tobramycin kan medføre falsk forhøjede serumkoncentrationer af lægemidlet. Denne kontaminering kan ikke fuldstændigt undgås ved håndvask før blodprøvetagning.

 Bronkospasme

Bronkospasme kan opstå ved inhalation af lægemidler og er blevet rapporteret i forbindelse med inhaleret tobramycin. Første dosis af tobramycin skal gives under opsyn, og der skal anvendes en præinhalationsbronkodilatator, såfremt en sådan indgår i den 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 en allergisk reaktion, skal tobramycin seponeres. Ved bronkospasme gives adækvat medicinsk behandling.

 Neuromuskulære sygdomme

Tobramycin skal anvendes med stor forsigtighed hos patienter med kendte eller formodne neuro­muskulære sygdomme som f.eks. Parkinsons sygdom eller 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, f.eks. serumkreatinin > 2 mg/dl (176,8 μmol/l).

I henhold til gældende praksis skal baseline-nyrefunktionen kontrolleres. Urea- og kreatininniveauer bør kontrolleres igen, når patienten har gennemført 6 hele 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 høretab rapporterede jævnligt tinnitus. Lægen skal overveje risikoen for, at aminoglykosider kan forårsage vestibulær og cochlear toksicitet og gennemføre audiologisk kontrol under tobramycin-behandling. Hos patienter med en prædisponeret 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 Teva 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.

 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 kliniske undersøgelser sås stigning i MIC (*Minimum Inhibitory Concentrations* - de mindste koncentrationer af et antibiotikum, der kan hæmme væksten af mikroorganismer) for aminoglykosid 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 afsnit 5.1).

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført nogen interaktionsstudier.

I kliniske undersøgelser havde patienter, der fik tobramycin samtidig med dornase alfa, β-agonister, inhalationskortikosteroider og andre perorale 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).

Anticholinesteraser, botulinum-toksin (neuromuskulær effekt).

* 1. **Fertilitet, graviditet og amning**

Tobramycin bør ikke anvendes under graviditet eller amning, medmindre fordelene for moderen opvejer risikoen for fostret eller barnet.

# Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkeligt med data fra gravide kvinders anvendelse af tobramycin som inhalation. Dyreforsøg har ikke indikeret en teratogen effekt af tobramycin (se pkt. 5.3). Aminoglykosider kan dog, når der nås høje systemiske koncentrationer hos den gravide kvinde, forårsage fosterskader (f.eks. medfødt døvhed). Hvis tobramycin anvendes under graviditeten, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun tager tobramycin, skal hun oplyses om den mulige risiko for fostret.

# Amning

Systemisk tobramycin udskilles i modermælken. Det vides ikke, om brug af tobramycin som inhalation 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-behandlingen seponeres.

# Fertilitet

Der er ikke observeret påvirkning af mandlig eller kvindelig fertilitet i dyrestudier efter subkutan administration (se pkt. 5.3)

* 1. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Tobramycin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

* 1. **Bivirkninger**

Resumé af bivirkningsprofilen

To parallelle, 24-ugers, randomiserede, dobbeltblindede, placebo-kontrollerede kliniske studier blev udført med tobramycin i 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. Dysfoni og tinnitus var de eneste rapporterede bivirkninger, og de optrådte hos signifikant flere patienter behandlet med tobramycin (12,8 % tobramycin over for 6,5 % placebo henholdsvis 3,1 % tobramycin over for 0 % placebo). Disse episoder 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, gennemførte i alt 313, 264 og 120 patienter behandlingen med tobramycin i henholdsvis 48, 72 og 96 uger.

Tabel 1 viser forekomsten af behandlingsrelaterede bivirkninger i henhold til kriteriet: rapporteret med en forekomst ≥2 % for patienter behandlet med tobramycin, rapporteret ved en højere frekvens 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 frekvens med den mest hyppige først. Inden for hver frekvens er bivirkningerne listet efter hvor alvorlige de er. Derudover er bivirkningerne opdelt i henhold til følgende frekvens: 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), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**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 reaktioner på administrationsstedet** |
| Generel utilpashed | Almindelig |
|  |  |
| **Undersøgelser** |
| Nedsat lungefunktionstest | Meget almindelig |

Da varigheden af eksponeringen af 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 frekvensen eller en kausal sammenhæng til lægemiddeleksponering.

|  |
| --- |
| **Nervesystemet** |
| Afoni, smagsforstyrrelser |
|  |
| **Øre og labyrint** |
| Tab af hørelse |
|  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| Bronkospasme, oropharyngeal smerte |
|  |
| **Hud og subkutane væv** |
| Overfølsomhed, pruritus, urticaria, udslæt |

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

2300 København S

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

* 1. **Overdosering**

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

I I tilfælde af indtagelse af Tobramycin ”Teva” ved et uheld er toksicitet usandsynlig, da tobramycin absorberes dårligt fra en intakt mave-tarm-kanal.

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

Ved akut forgiftning skal tobramycin seponeres øjeblikkeligt 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.

* 1. **Udlevering**

 B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
	1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Aminoglykosider, ATC-kode: J01GB01.

# 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.

Cystisk fibrose (CF) sputum har en hæmmende virkning på den lokale biologiske aktivitet af inhalationsaminoglykosider. Det betyder, at sputumkoncentrationen af tobramycin indgivet via aerosolinhalation skal være ca. 10 til 25 gange over den mindst hæmmende koncentration (MIC) for hhv. *P. aeruginosa*-vækstsuppression og bakteriel aktivitet. I kontrollerede, kliniske forsøg havde 97 % af patienterne, der fik inhaleret tobramycin, sputumkoncentrationer, der var 10 gange højere end den højeste MIC af *P. aeruginosa* dyrket fra patienten, og 95 % af patienterne, der fik inhaleret tobramycin, havde 25 gange den højeste MIC. Klinisk fordel opnås stadig hos størstedelen af patienterne med kulturstammer med MIC-værdier over det parenterale ”break point”.

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 på <128 µg/ml ved baseline viste forbedret lungefunktion efter behandling med inhaleret tobramycin. Der er mindre sandsynlighed for, at patienter med *P. aeruginosa*-isolater med en MIC på ≥128 µg/ml ved baseline, vil udvise klinisk respons. Imidlertid havde 7 ud af 13 patienter (54 %) i de placebokontrollerede studier, som fik isolater med MIC på ≥128 µg/ml, mens de anvendte inhaleret tobramycin, forbedret lungefunktion.

I hele 96 ugers varigheden af forlængelsesstudierne 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 inhaleret tobramycin-terapi som følger:

|  |  |
| --- | --- |
| Følsomme | *Pseudomonas aeruginosa**Haemophilus influenzae**Staphylococcus aureus* |
| Ikke følsomme | *Burkholderia cepacia**Stenotrophomonas maltophilia**Alcaligenes xylosoxidans* |

I kliniske studier viste behandling med inhaleret tobramycin en lille, men tydelig stigning i tobramycin, amikacin og gentamycin MIC for testede *P. aeruginosa*-isolater. Behandling i yderligere 6 måneder resulterede i stigninger svarende i størrelsesorden til dem, der blev observeret i 6-måneders kontrollerede studier. Den mest udbredte aminoglykosid-resistensmekanisme set hos *P. aeruginosa*-isolater fra kroniske CF-patienter er uigennemtrængelighed defineret ved en generel mangel på følsomhed over for alle aminoglykosider. *P. aeruginosa*-isolater fra CF-patienter har også udvist adaptivt aminoglykosidresistens, der er kendetegnet ved en tilbagevenden til følsomhed, når antibiotikummet fjernes.

# Anden information

Der er ikke tegn på, at patienter behandlet med inhaleret tobramycin i op til 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 i sputum fra patienter, som fik tobramycin, men kliniske følgetilstande som allergisk bronkopulmonal aspergillose (ABPA) var sjælden, og frekvensen var den samme som i kontrolgruppen.

Der er utilstrækkelige kliniske data vedrørende sikkerhed og effekt hos børn under 6 år.

I et open-label ukontrolleret studie blev 88 patienter med CF (37 patienter mellem 6 måneder og 6 år, 41 patienter mellem 6 og 18 år og 10 patienter over 18 år) med tidlig (ikke-kronisk) *P. aeruginosa* infektionbehandlet i 28 dage med tobramycin. Efter 28 dage blev patienter randomiseret 1:1 til enten stop af behandling (n=45) eller at fortsætte med yderligere 28 dages behandling (n=43).

Primært outcome var den gennemsnitlige tid for genopblussen af *P. aeruginosa* (alle stammer) henholdsvis 26.1 og 25.8 måneder for 28 og 56-dages grupperne. Det blev fundet at henholdsvis 93 % og 92 % af patienterne var fri for *P. aeruginosa* infektion 1 måned efter behandlingens afslutning i 28 og 56 dages grupperne. Brug af tobramycin med et doseringsregime længere end 28 dages behandling anbefales ikke.

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 300 mg/5ml 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. I alt 26 patienter blev randomiseret til at modtage tobramycin og 25 patienter til placebo. 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 % (22 ud af 26 patienter) og 24 % (6 ud af 25 patienter) (p<0.001) for tobramycin- 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 tobramycin.

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

Klinisk effekt

To ens designede, dobbeltblindede, randomiserede, placebo-kontrollerede, parallelle grupper, 24-ugers kliniske studier (Studie 1 og Studie 2) blev udført med cystisk fibrose patienter med *P. aeruginosa* for at understøtte den oprindelige registrering i 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 en baseline kreatinin >2 mg/dl, eller havde *Burkholderia cepacia* isoleret fra spyt blev ekskluderet. I disse kliniske studier modtog 258 patienter modtog tobramycin behandling ambulant ved at bruge en håndholdt PARI LC PLUS™ genanvendelig nebulisator med en DeVilbiss® Pulmo-Aide® kompressor.

I hvert 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 plabebo-behandlede patienter under den dobbeltblindede randomiserede behandlingsperiode. Den estimerede hældning i regressionsmodellen for nedsat lungefunktion var ca. - 6,52 % under den dobbeltblindede placebobehandling og -2,53 % under tobramycin-behandling (p=0, 0001).

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

# Absorption

Tobramycin er et kationisk polært molekyle, der ikke nemt krydser epitelmembraner. Den systemiske eksponering af 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 nebulisatorevne og luftvejspatologi.

*Sputumkoncentrationer:* 10 minutter efter inhalation af den første 300 mg dosis af tobramycin var den gennemsnitlige sputumkoncentration 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.*

Distribution

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 i cystisk fibrose patienter.

Nyrefunktionen forventes at påvirke eksponeringen for tobramycin. Der er dog ingen data tilgængelig, da patienter med serum kreatinin 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.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data baseret på undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet og toksicitet over for reproduktion viser, at den væsentligste fare for mennesker er nyretoksicitet og ototoksicitet. I undersøgelser af gentagen dosis toksicitet 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 (f.eks. ototoksicitet) ved prænatale ekspositionsniveauer ikke udelukkes.

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

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

Natriumklorid

Vand til injektionsvæsker

Svovlsyre (til pH-justering)

Natriumhydroxid (til pH-justering).

* 1. **Uforligeligheder**

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

* 1. **Opbevaringstid**

Land 1:

2 år.

Folieposerne (uåbnede eller åbnede) kan opbevares ved temperaturer op til 25 °C i op til 28 dage.

Hele ampullens indhold bør anvendes omgående efter åbning (se pkt. 6.6).

Land 2:

3 år.

Folieposerne (uåbnede eller åbnede) kan opbevares ved temperaturer op til 25 °C i op til 28 dage.

Hele ampullens indhold bør anvendes omgående efter åbning (se pkt. 6.6).

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab ved 2 °C - 8 °C.

For opbevaringsbetingelser efter anbrud, se pkt. 6.3

Må ikke fryses.

Opbevares i originalemballage for at beskytte mod lys.

Tobramycin-opløsningen er normalt svagt gullig, men der kan forekomme visse farveændringer, som ikke er tegn på nedsat styrke af præparatet, hvis det er opbevaret som anbefalet.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Tobramycin ”Teva” fås som enkeltdoser i 5 ml lavdensitet polyethylen-ampuller.

4 ampuller er pakket og forseglet i en foliepose.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Tobramycin er en steril, pyrogenfri vandig opløsning til enkeltdosering. Da der ikke er tilsat konserveringsmiddel, skal hele ampullens indhold anvendes omgående efter åbning, og ikke anvendt opløsning bortskaffes. Åbnede ampuller må aldrig opbevares med henblik på senere brug.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 61489

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 14. september 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 22. november 2023