

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bramitob 300 mg/4 ml inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver endosebeholder på 4 ml inneholder tobramycin 300 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning

Klar, gulaktig oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av kronisk lungeinfeksjon forårsaket av *Pseudomonas aeruginosa* hos pasienter med cystisk fibrose som er 6 år og eldre.

Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Bramitob er beregnet til inhalasjon og er ikke til intravenøs bruk.

Behandlingen skal initieres av en lege med erfaring fra behandling av cystisk fibrose.

Anbefalt dose for voksne og barn over 6 år er én endosebeholder (300 mg) to ganger daglig (morgen og kveld) i 28 dager. Intervallet mellom dosene bør være så nær 12 timer som mulig. Etter 28 dagers behandling med Bramitob skal pasientene stanse behandlingen i de neste 28 dagene. En syklus som består av 28 dager med aktiv behandling og 28 dager uten behandling skal opprettholdes (én syklus med behandling og én syklus uten behandling).

Barn under 6 år

Sikkerhet og effekt av Bramitob til pasienter under 6 år har ikke blitt fastslått.

Eldre pasienter

Tobramycin bør brukes med forsiktighet hos eldre pasienter, som kan ha nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Tobramycin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent eller mistenkt nedsatt nyrefunksjon. Dersom det oppstår nefrotoksisitet hos en pasient som får Bramitob, skal behandlingen seponeres inntil serumkonsentrasjon av tobramycin synker til under 2 µg/ml (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Det kreves ingen dosejustering av Bramitob ved nedsatt leverfunksjon.

Dosering er ikke justert etter kroppsvekt. Alle pasienter skal gis én endosebeholder med Bramitob (300 mg tobramycin) to ganger daglig.

Den sykliske behandlingen med tobramycin skal fortsette så lenge legen mener at pasienten har klinisk nytte av at Bramitob er en del av behandlingsregimet. Hvis det finnes tegn på klinisk forverring av lungestatus, bør supplerende antipseudomonal behandling overveies.

Administrasjonsmåte

Endosebeholderen skal åpnes like før bruk. Ubrukt oppløsning som ikke brukes umiddelbart, skal kastes og ikke lagres for gjenbruk.

Administrering av Bramitob skal skje i henhold til generell hygienestandard. Apparatet som er i bruk skal være rent og fungere korrekt. Nebulisatoren, som kun er til personlig bruk, skal holdes ren og desinfiseres regelmessig.

Se instruksjonene som følger med nebulisatoren for rengjøring og desinfisering av nebulisatoren.

Maksimal tolerert døgndose

Den maksimale tolererte døgndosen av Bramitob er ikke fastslått.

Instrukser for åpning av beholderen:

- 1) Bøy endosebeholderen i begge retninger.
- 2) Løsne endosebeholderen fra remsen, ta først tak øverst og deretter i midten.
- 3) Åpne endosebeholderen ved å vri toppen i pilens retning.
- 4) Klem lett på endosebeholderen slik at legemidlet strømmer inn i glasstuben på nebulisatoren.

Innholdet i én endosebeholder (300 mg) skal tømmes i nebulisatoren og gis som inhalasjon over en periode på omtrent 15 minutter ved hjelp av en PARI LC PLUS gjenbrukbar nebulisator, utstyrt med **PARI TURBO BOY kompressor** (leveringsrate 6,2 mg/min, total legemiddellevering 92,8 mg, gjennomsnittlig aerodynamisk massediameter: D₁₀ 0,65 µm, D₅₀ 3,15 µm, D₉₀ 8,99 µm) **eller PARI LC SPRINT, utstyrt med PARI BOY Sx kompressor** (leveringsrate 6,7 mg/min, total legemiddellevering 99,8 mg, gjennomsnittlig aerodynamisk massediameter: D₁₀ 0,70 µm, D₅₀ 3,36 µm, D₉₀ 9,41 µm).

Bramitob inhaleres mens pasienten sitter eller står oppreist og puster normalt gjennom munnstykket på nebulisatoren. Bruk av neseklype kan gjøre det lettere å puste gjennom munnen. Pasienten bør fortsette sitt standardregime med fysioterapi for brystkassen. Bruken av egnede bronkodilatorer bør fortsette hvis dette anses å være klinisk ønskelig. Hvis pasienten får flere forskjellige behandlinger for lungefunksjonen, anbefales det at disse skjer i følgende rekkefølge: bronkodilator, pustegymnastikk, andre inhalerte medisiner og til slutt Bramitob.

Bramitob skal ikke blandes med andre inhalasjonsmedisiner.

4.3 Kontraindikasjoner

Behandling med Bramitob er kontraindisert hos alle pasienter som har overfølsomhet overfor tobramycin, andre aminoglykosider eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Det er også kontraindisert hos pasienter som får sterke diuretika, som for eksempel furosemid eller etakrynsyre, som har vist seg å være ototoksisk.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelle advarsler

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

Nyrefunksjon og funksjonen til den åttende hjernenerven bør overvåkes nøye hos pasienter med kjent eller mistenkt nedsatt nyrefunksjon, samt pasienter som initielt har normal nyrefunksjon, men som utvikler tegn på nedsatt nyrefunksjon i løpet av behandlingen. Ved tegn på nedsatt renal, vestibulær og/eller auditiv funksjon er det nødvendig å seponere legemidlet eller justere dosen.

Serumkonsentrasjon av tobramycin skal kun monitoreres via venepunksjon og ikke med kapillærprøve, som ikke er en validert metode. Det er observert at forurensning av huden på fingrene ved klargjøring av nebulisator med tobramycin kan føre til falsk økning av serumnivået av legemidlet. Forurensningen kan ikke unngås helt selv ved håndvask før testing.

Bronkospasme

Bronkospasme kan forekomme ved inhalasjon av legemidler og er rapportert ved bruk av nebulisert tobramycin. Den første dosen med Bramitob bør gis under oppsyn av lege, ved bruk av en bronkodilatator før nebulisering hvis dette allerede er en del av pasientens behandlingsregime. FEV₁ (forsert ekspiratorisk volum) bør måles før og etter nebulisering. Hvis det finnes tegn på behandlingsindusert bronkospasme hos en pasient som ikke bruker bronkodilatator, bør testen gjentas ved en annen anledning, ved bruk av en bronkodilatator. Tegn på bronkospasme ved bruk av bronkodilatatorbehandling kan tyde på en allergisk reaksjon. Ved mistanke om allergisk reaksjon skal behandling med Bramitob seponeres. Bronkospasme skal behandles på en klinisk hensiktsmessig måte.

Nevromuskulære sykdommer

Tobramycin bør brukes med stor forsiktighet hos pasienter med nevromuskulære sykdommer, som for eksempel Parkinsons sykdom eller andre tilstander som karakteriseres av myasteni, inkludert myasthenia gravis, ettersom aminoglykosider kan forverre muskelsvakhet på grunn av en potensiell curare-lignende effekt på den nevromuskulære funksjonen.

Nefrotoksisitet

Selv om nefrotoksisitet har blitt assosiert med intravenøs aminoglykosidbehandling, var det ingen tegn på nefrotoksisitet under kliniske studier med tobramycin. Preparatet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent eller mistenkt nedsatt nyrefunksjon, og serumkonsentrasjonen av tobramycin bør overvåkes. Etter to eller tre doser bør det gjøres serumnivåanalyser, slik at doseringen om nødvendig kan justeres, og det bør også gjøres med tre til fire dagers intervaller under behandlingen. Ved endring av nyrefunksjon bør serumnivåer analyseres hyppigere, og dosering eller doseringsintervaller justeres. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, dvs. serumkreatinin > 2 mg/dl (176,8 µmol/l) var ikke inkludert i de kliniske studiene.

I henhold til gjeldende klinisk praksis bør nyrefunksjonens baseline fastsettes. Videre bør nyrefunksjonen vurderes på nytt med jevne mellomrom, ved regelmessig overvåking av urea- og kreatininnivåer minst hver 6. komplette behandlingssyklus med tobramycin (180 dagers behandling med nebulisert tobramycin). Ved tegn på nefrotoksisitet bør behandling med tobramycin seponeres inntil minimum serumkonsentrasjon synker til under 2 µg/ml. Behandling med tobramycin kan deretter gjenopptas etter råd fra lege. Pasienter som får samtidig behandling med parenterale aminoglykosider bør monitoreres nøye på grunn av risikoen for kumulativ toksisitet. Eldre pasienter kan ha nedsatt nyrefunksjon som ikke nødvendigvis kommer tydelig frem i resultatene fra rutinemessige screeningtester, for eksempel blodurea eller serumkreatinin, og det er spesielt viktig å overvåke nyrefunksjonen hos disse pasientene. Det kan være mer nyttig å fastslå kreatininclearance. Urin bør undersøkes for økt utskillelse av proteiner, celler og sylindre. Serumkreatinin eller kreatininclearance (fortrukket fremfor blodurea) bør måles regelmessig.

Ototoksisitet

Ototoksisitet, som manifesteres både som auditiv og vestibulær toksisitet, er rapportert i sammenheng med parenterale aminoglykosider. Vestibulær toksisitet kan manifestere seg som vertigo, ataksi eller svimmelhet.

Det ble i kontrollerte kliniske studier med tobramycin observert tilfeller av lett hypoakusis og vertigo. Ototoksisitet, målt som klager over hørselstap eller audiometriske vurderinger, oppsto imidlertid ikke ved kontrollerte kliniske studier med andre nebuliserte tobramycin-holdige legemidler.

I åpne studier og erfaringer etter markedsføring har enkelte pasienter som har hatt langvarig tidligere eller samtidig intravenøs behandling med aminoglykosider, opplevd hørselstap.

Legen bør ta i betraktning at aminoglykosider kan forårsake vestibulær og kokleær toksisitet, og bør foreta evalueringer av hørselsfunksjonen i løpet av behandlingsperioden med Bramitob. Hos pasienter med en predisponert risiko på grunn av tidligere langvarig systemisk behandling med aminoglykosider, kan det være nødvendig å vurdere om det er behov for en audiologisk undersøkelse før oppstart av behandling med tobramycin. Hvis tinnitus oppstår, bør det vises forsiktighet ettersom dette er et symptom på ototoksisitet. Dersom pasienten rapporterer om tinnitus eller hørselstap under behandling med aminoglykosider, bør legen vurdere om det er behov for en audiologisk undersøkelse. Det anbefales at det, der det er mulig, tas regelmessige audiogrammer av pasienter som får kontinuerlig behandling og av den grunn har høy risiko for ototoksisitet. Pasienter som får samtidig

intravenøs behandling med aminoglykosider, bør overvåkes som klinisk indisert, tatt i betraktning risikoen for kumulativ toksisitet.

Hemoptyse

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

Mikrobiologisk resistens

I kliniske studier viste noen pasienter som fikk behandling med nebulisert tobramycin, en økning av minste hemmende konsentrasjon (MIC) for aminoglykosid mot undersøkte isolater av *P. aeruginosa*. Det finnes en teoretisk risiko for at pasienter som behandles med nebulisert tobramycin kan utvikle isolater av *P. aeruginosa*, som er resistente mot intravenøs tobramycin (se pkt. 5.1). Det finnes ingen data i kliniske studier for pasienter med *Burkholderia cepacia*-infeksjoner.

For informasjon knyttet til administrering under graviditet og amming, se pkt. 4.6 «Graviditet og amming».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

- amfotericin B, cefalotin, ciklosporin, takrolimus, polymyksiner (risiko for økt nefrotoksisitet)
- platinaforbindelser (risiko for økt nefro- og ototoksisitet)
- antikolieraser, botulinumtoksin: På grunn av de nevromuskulære effekten bør kombinasjon med tobramycin unngås.

Andre:

I kliniske studier viste pasienter som brukte nebulisert tobramycin samtidig med dornase alfa, mukolytiske midler, B-agonister, inhalerte kortikosteroider og andre orale eller intravenøs antipseudomonale antibiotika, bivirkninger som var tilsvarende som for pasientene i kontrollgruppen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

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

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av tobramycin gitt ved inhalasjon til gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte teratogene effekter av tobramycin (se pkt. 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata). Aminoglykosider kan imidlertid forårsake skade på fosteret (f.eks. medfødt døvhet) hvis det oppnås høye systemiske doser hos en gravid kvinne. Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Bramitob under graviditet.

Amming

Systemisk tobramycin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det er ukjent om bruk av inhalert tobramycin vil føre til serumkonsentrasjoner som er tilstrekkelig høye for å kunne oppdage tobramycin i morsmelk. På grunn av den potensielle risikoen for ototoksisitet og nefrotoksisitet ved bruk av tobramycin hos småbarn, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Bramitob skal avsluttes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det finnes ingen studier som gjelder påvirkningen av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. På grunnlag av rapporterte bivirkninger er det ikke sannsynlig at tobramycin vil påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Siden svimmelhet og/eller vertigo kan forekomme, bør imidlertid pasienter som skal kjøre bil eller bruke maskiner være oppmerksomme.

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene i kontrollerte (4) og ukontrollerte kliniske studier (1) med Bramitob (565 behandlede pasienter) var knyttet til luftveiene (hoste og dysfoni).

Bivirkningene som er rapportert i de kliniske studiene (se nedenfor) er klassifisert som: vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Organklasser	Bivirkninger	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Soppinfeksjon, oral candidiase	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Mindre vanlige
Sykdommer i øre og labyrint	Vertigo, hypoakusis, nevrosensorisk døvhets (se pkt. 4.4)	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste, dysfoni	Vanlige
	Redusert forsert ekspiratorisk volum, dyspné, knatrelyder, hemoptyse, orofaryngeal smerte, hoste med oppspytt	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Hypersekresjon av spytt, glossitt, smerter i øvre abdomen, kvalme	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni, ubehag i brystet, tørre slimhinner	Mindre vanlige
Undersøkelser	Forhøyede transaminaser	Mindre vanlige

I kontrollerte kliniske studier med andre nebuliserte tobramycin-holdige legemidler var de eneste bivirkningene som ble rapportert hos signifikant flere pasienter i tobramycin-gruppen enn i kontrollgruppen, dysfoni (13 % tobramycin vs. 7 % kontrollgruppe) og tinnitus (3 % tobramycin vs. 0 % kontrollgruppe). Episodene med tinnitus var forbigående og gikk over av seg selv uten at det var nødvendig å avbryte behandlingen med tobramycin, og audiogramundersøkelser viste at de ikke var assosiert med permanent hørselstap. Risikoen for tinnitus økte ikke ved gjentatte tobramycin-behandlinger.

Andre bivirkninger, der noen av disse er vanlige sekveler av den underliggende sykdommen, men der det ikke kan utelukkes at det kan være en årsakssammenheng med tobramycin var: misfarget sputum, luftveisinfeksjon, myalgi, nesepolypper og otitis media.

I tillegg viste kumulative data etter markedsføring av produkter som inneholder nebulisert tobramycin følgende bivirkninger (samme frekvensklassifisering som over):

Organklasser	Bivirkninger	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Laryngitt	Sjeldne
	Soppinfeksjon, oral candidiase	Svært sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Lymfadenopati	Svært sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet	Svært sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	Sjeldne

Organklasser	Bivirkninger	Frekvens
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet, hodepine, afoni	Sjeldne
	Somnolens	Svært sjeldne
Sykdommer i øre og labyrint	Tinnitus, hørselstap (se pkt. 4.4)	Sjeldne
	Øresykdommer, smerter i ørene	Svært sjeldne
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste, faryngitt, dysfoni, dyspné	Mindre vanlige
	Bronkospasme, ubehag i brystet, lungesykdom, hemoptyse, epistakse, rhinitt, astma, hoste med oppspytt	Sjeldne
	Hyperventilering, hypoksi, sinusitt	Svært sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	Dysgeusi, munnsår, oppkast, kvalme	Sjeldne
	Diaré, magesmerter	Svært sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Sjeldne
	Urtikaria, pruritus	Svært sjeldne
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerter	Svært sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni, pyreksi, brystmerter, smerte, kvalme	Sjeldne
	Malaise (sykdomsfølelse)	Svært sjeldne
Undersøkelser	Redusert lungefunksjonstest	Sjeldne

I åpne studier og erfaringer etter markedsføring har enkelte pasienter som har hatt langvarig tidligere eller samtidig intravenøs behandling med aminoglykosider, opplevd hørselstap (se pkt. 4.4). Parenterale aminoglykosider har vært assosiert med overfølsomhet, ototoksisitet og nefrotoksisitet (se pkt. 4.3 «Kontraindikasjoner» og 4.4 «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

Administrering ved inhalasjon resulterer i lav systemisk biotilgjengelighet av tobramycin. Symptomer på overdosering med aerosol kan inkludere alvorlige heshet.

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

Ved utilsiktet intravenøs administrering av Bramitob kan det forekomme tegn og symptomer på intravenøs overdose av tobramycin, som bl.a. svimmelhet, tinnitus, vertigo, hørselstap, pustevansker og/eller nevromuskulær blokkade og nedsatt nyrefunksjon.

Behandling

Ved akutt forgiftning skal bruk av Bramitob opphøre øyeblikkelig, og nyrefunksjonens baseline testes. Serumkonsentrasjoner av tobramycin kan være til hjelp ved monitorering av en overdose. Ved all overdosering skal muligheten for interaksjon med andre legemidler, med påfølgende endringer av eliminering av Bramitob eller andre legemidler, tas i betraktning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Aminoglykosider, ATC-kode: J01GB01.

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

Brytningspunkter

Etablerte følsomhetsbrytningspunkter for intravenøs administrering av tobramycin er ikke relevante hvis legemidlet administreres som aerosol. CF (cystisk fibrose) sputum viser en hemmende effekt på den lokale biologiske aktiviteten av nebuliserte aminoglykosider. Dette gjør det nødvendig for sputumkonsentrasjoner av aerolisert tobramycin å være 10 og 25 ganger høyere enn MIC (Minimum Inhibitory Concentration) for henholdsvis veksthemming av *P. aeruginosa* vekstsuppresjon og baktericid aktivitet. I kontrollerte kliniske studier oppnådde 90 % av pasienter som fikk tobramycin sputumkonsentrasjoner som var 10 ganger den høyeste *P. aeruginosa* MIC dyrket fra pasienten, og 84 % av pasientene som fikk tobramycin oppnådde 25 ganger den høyeste MIC. Klinisk nytte oppnås likevel hos et flertall av pasienter med stammer med MIC-verdier over det parenterale brytepunktet.

Følsomhet

I fravær av konvensjonelle følsomhetsbrytningspunkter for administrasjon ved nebulisering, må man være forsiktig med å definere organismer som følsomme eller ikke følsomme for nebulisert tobramycin.

I kliniske studier med inhalert tobramycin viste de fleste pasienter (88 %) med *P. aeruginosa*-isolater med tobramycin MIC-verdier < 128 µg/ml ved baseline forbedret lungefunksjon etter behandling med tobramycin. For pasienter med et *P. aeruginosa*-isolat med en MIC ≥ 128 µg/ml ved baseline er sjansene for en klinisk respons mindre.

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

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

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

Annen informasjon

Behandling med Bramitob i kontrollerte kliniske studier førte til forbedret lungefunksjon, gjennomført som beskrevet over med annenhver syklus (med og uten behandling). Forbedringen fra baseline ble opprettholdt gjennom behandlingsperioden og 28 dagers perioden uten behandling.

I kliniske studier med tobramycin foreligger det ingen data om pasienter under 6 år.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

Systemisk absorpsjon av legemidlet etter oral administrering viser kun 0,3–0,5 % av legemidlet i urin. Etter administrering via nebulisator hos 6 pasienter med cystisk fibrose var gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet omtrent 9,1 % av dosen. Systemisk absorpsjon av tobramycin er svært lav ved administrering via aerosol inhalering og kun begrenset mengde inhalert legemiddel opptas i den systemiske sirkulasjonen. Det anslås at omtrent 10 % av den totale mengden av det nebuliserte legemidlet deponeres i lungene og den resterende mengden på 90 % enten forblir i nebulisatoren, treffer orofarynx og svelges, eller pustes ut i atmosfæren.

Sputumkonsentrasjoner: Ti minutter etter inhalasjon av den første 300 mg dosen med Bramitob var gjennomsnittskonsentrasjonen av tobramycin 695,6 µg/g (område: 36 til 2638 µg/g). Tobramycin akkumulerer ikke i sputum. Etter 20 uker med behandling med Bramitob-regimet var gjennomsnittlige sputumkonsentrasjoner av tobramycin 10 minutter etter inhalasjon 716,9 µg/g (område: 40 til 2530 µg/g). Det ble observert stor variasjon av sputumkonsentrasjoner av tobramycin. To timer etter inhalasjon falt sputumkonsentrasjonene til ca. 14 % av de tobramycin-nivåer som ble målt 10 minutter etter inhalasjon.

Serumkonsentrasjoner: Den gjennomsnittlige konsentrasjonen av tobramycin i serum 1 time etter inhalasjon av en enkel 300 mg dose av Bramitob hos CF-pasienter var 0,68 µg/ml (område: 0,06 µg/ml–1,89 µg/ml). Etter 20 ukers behandling med tobramycin var den gjennomsnittlige konsentrasjonen av tobramycin i serum 1 time etter dosering 1,05 µg/ml (område: BLQ–3,41 µg/ml).

Eliminasjon

Det finnes ingen studier på eliminasjon av tobramycin administrert ved inhalasjon.

Etter intravenøs administrering elimineres systemisk absorbert tobramycin hovedsakelig ved glomerulær filtrasjon. Halveringstiden for tobramycin i serum er omtrent 2 timer. Mindre enn 10 % av tobramycin er bundet til plasmaproteiner.

Tobramycin som ikke absorberes etter administrering, elimineres sannsynligvis primært i opphostet sputum.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksisitetsstudier med gjentatt dosering var målorganer for toksisitet nyrene og vestibulære/kokleære funksjoner. Generelt ses tegn og symptomer på nefrotoksisitet og ototoksisitet ved høyere systemiske tobramycin-nivåer enn hva som kan oppnås ved inhalasjon av anbefalt dose.

Prekliniske studier viste ved administrering av inhalert tobramycin i opptil 28 etterfølgende dager, små, uspesifikke og fullt ut reversible (ved seponering av behandling) tegn på irritasjon i luftveiene og tegn på nyretoksisitet ved de høyeste dosene.

Ingen reproduksjonstoksikologiske studier er utført med inhalert tobramycin, men subkutane injeksjoner av tobramycindoser på opptil 100 mg/kg/dag hos rotter under organogenese var ikke teratogene. Hos kaniner fremkalte subkutan administrering av doser på 20–40 mg/kg toksisitet hos mordyret samt aborter, men det var ingen tegn på teratogen effekt.

Basert på tilgjengelige data fra dyr kan risiko for toksisitet (f.eks. ototoksisitet) ved prenatalt eksponeringsnivå ikke utelukkes.

Tobramycin har ikke vist seg å være gentoksisk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid

Svovelsyre

Natriumhydroksid (for pH-justering)

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år

Etter anbrudd av endosebeholderen: Skal brukes umiddelbart.

Holdbarhet under bruk: Bramitob poser (uåpnede eller åpne) kan oppbevares i opptil 3 måneder ved høyst 25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bramitob-oppløsning i endosebeholder er normalt gulaktig, men en viss variasjon i fargen kan forekomme. Dette indikerer imidlertid ikke tappt aktivitet forutsatt at preparatet er oppbevart som anbefalt.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Legemidlet leveres i 4 ml endosebeholdere av polyetylen i forseglede folieposer. Hver foliepose inneholder 4 endosebeholder.

Pakningsstørrelser: 4, 16, 28 eller 56 endosebeholdere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.

Etter anbrudd av endosebeholderen skal legemidlet brukes umiddelbart. Den brukte endosebeholderen skal kastes umiddelbart.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-13963

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31. august 2021

10. OPPDATERINGSDATO

18.01.2022