

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bramitob 300 mg lösning för nebulisator

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 4 ml endosbehållare innehåller 300 mg tobramycin.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Lösning för nebulisator.
Klar, gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Avsett för behandling av kronisk lunginfektion orsakad av *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter från 6 år med cystisk fibros.
Hänsyn ska tas till lokala riktlinjer för en korrekt användning av antibakteriella substanser.

4.2 Dosering och administreringsätt

Bramitob är endast avsedd för inhalation och inte för injektion.
Behandlingen ska initieras av läkare med erfarenhet av behandling av cystisk fibros.
Rekommenderad dos för vuxna och barn från 6 år är en endosbehållare (300 mg) två gånger dagligen (morgon och kväll) i 28 dagar. Dosintervallet bör vara så nära 12 timmar som möjligt. Efter 28 dagars behandling med Bramitob följer 28 behandlingsfria dagar. Alternierande cykler med 28 dagars aktiv behandling följt av 28 dagar utan behandling bör upprätthållas (en cykel på 28 dagar med behandling och 28 dagar utan behandling).

Barn under 6 år

Effekt och säkerhet för Bramitob för patienter under 6 år har inte fastställts.

Äldre

Tobramycin ska användas med försiktighet hos äldre patienter som kan ha nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Tobramycin ska användas med försiktighet hos patienter med känd eller misstänkt nedsatt njurfunktion. Behandlingen med Bramitob ska avbrytas vid nefrotoxicitet tills serumkoncentrationen av tobramycin sjunker under 2 µg/ml (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Det krävs inga dosändringar av Bramitob vid nedsatt leverfunktion.

Doseringen anpassas inte efter kroppsvikt. Alla patienter ska ges en endosbehållare med Bramitob (300 mg tobramycin) två gånger dagligen.

Behandling med tobramycin bör fortgå i behandlingscykler så länge läkaren anser att patienten har klinisk nytta av att inkludera Bramitob i sin behandlingsregim. Om en klinisk försämring av lungstatus inträffar, bör ytterligare behandling mot *Pseudomonas* övervägas.

Administreringsätt

Endosbehållaren ska öppnas strax före användning. All oanvänd lösning som inte används omedelbart ska kasseras och inte förvaras för återanvändning.

Administrering av Bramitob ska utföras enligt allmänna hygieniska standarder. Apparaten som används ska vara ren och fungera korrekt. Nebulisatorn, som endast är för personligt bruk, ska hållas ren och desinficeras regelbundet.

För rengöring och desinfektion av nebulisatorn, se instruktionerna som medföljer nebulisatorn.

Tolererad maximal dagsdos

Den maximala tolererade dagsdosen av Bramitob har inte fastställts.

Instruktioner för att öppna behållaren:

- 1) Böj endosbehållaren i båda riktningar.
- 2) Ta loss endosbehållaren från remsan, först överst och sedan i mitten.
- 3) Öppna endosbehållaren genom att vrida fliken som pilen visar.
- 4) Genom ett måttligt tryck på endosbehållarens väggar, låt läkemedlet rinna in i nebulisatorns glaströr.

Innehållet i en endosbehållare (300 mg) töms i nebulisatorn och ska ges som inhalation under en period på cirka 15 minuter. Under läkemedelsutvecklingen av Bramitob utvärderades produktens prestanda med hjälp av en PARI LC PLUS återanvändbar nebulisator utrustad med **PARI TURBO BOY kompressor** (läkemedlets flödeshastighet 6,2 mg/min, total läkemedelstillförsel 92,8 mg, massmedian aerodynamisk diameter: D_{10} 0,65 μm , D_{50} 3,15 μm , D_{90} 8,99 μm) **eller PARI LC SPRINT utrustad med kompressor PARI BOY Sx** (läkemedlets flödeshastighet 6,7 mg/min, total läkemedelstillförsel 99,8 mg, massmedian aerodynamisk diameter: D_{10} 0,70 μm , D_{50} 3,36 μm , D_{90} 9,41 μm).

Säkerhet och effekt för Bramitob vid administrering med andra nebulisatorsystem har inte fastställts.

Bramitob inhaleras medan patienten sitter eller står upprätt och andas normalt genom nebulisatorns munstycke. Användning av en näsklämma kan underlätta för patienten att andas genom munnen. Patienten bör fortsätta med sin standardregim för andningsgymnastik. Behandling med lämpliga bronkdilaterare bör fortsättas allt efter kliniskt behov. Hos patienter som får flera olika respiratoriska behandlingar rekommenderas det att ta dessa i följande ordning: bronkdilaterare, andningsgymnastik, andra inhälsade läkemedel och slutligen Bramitob.

Bramitob ska inte blandas med andra inhalationsläkemedel.

4.3 Kontraindikationer

Behandling med Bramitob är kontraindicerad hos alla patienter med överkänslighet mot tobramycin, mot någon annan aminoglykosid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Det är också kontraindicerat hos patienter som får potenta diuretika, såsom furosemid eller etakrynsyra, som har visat sig vara ototoxiska.

4.4 Varningar och försiktighet

Generella varningar

Tobramycin bör användas med försiktighet hos patienter med känd eller misstänkt renal, auditiv, vestibulär eller neuromuskulär rubbning, eller svår pågående hemoptys.

Renal funktion och åttonde kranialnervens funktion bör kontrolleras noggrant hos patienter med känd eller misstänkt nedsatt njurfunktion och även hos dem med initialt normal njurfunktion men som utvecklar tecken på nedsatt njurfunktion under behandlingen. Tecken på nedsatt njur-, vestibulär- och/eller hörsel-funktion kräver att läkemedlet sätt ut eller att doseringen justeras.

Serumkoncentrationen av tobramycin får endast mätas genom venpunktion och inte med kapillärprov, vilket är en icke-validerad metod. Det har observerats att kontaminering av huden på fingrarna från beredningen och nebuliseringen av tobramycin kan ge falskt förhöjda serumnivåer av läkemedlet.

Handtvätt före provtagning tar inte bort all kontamination.

Bronkospasm

Bronkospasm kan uppträda vid inhalering av läkemedel och har rapporterats för nebuliserat tobramycin. Den första dosen Bramitob bör ges under medicinsk övervakning, med användning av en bronkdilatorare före nebulisatorbehandlingen om det redan ingår i patientens aktuella behandlingsregim. FEV₁ (forcerad expiratorisk volym) bör mätas före och efter nebulisatorbehandling. Vid tecken på terapiorsakad bronkospasm hos en patient som inte får bronkdilatorare bör försöket upprepas vid ett annat tillfälle med användning av en bronkdilatorare. Om bronkospasm uppkommer trots användning av bronkdilatorare kan det tyda på en allergisk reaktion. Om en allergisk reaktion misstänks måste behandlingen med Bramitob avbrytas. Bronkospasm bör behandlas på sedvanligt sätt.

Neuromuskulära rubbningar

Tobramycin bör användas med stor försiktighet hos patienter med neuromuskulär rubbning, såsom Parkinsonism eller andra tillstånd som karaktäriseras av myasteni, inkluderande myastenia gravis, eftersom aminoglykosider kan förvärra muskelsvaghet på grund av en potentiell curareliknande effekt på den neuromuskulära funktionen.

Nefrotoxicitet

Även om nefrotoxicitet har satts i samband med intravenös aminoglykosidbehandling sågs inga sådana tecken på nefrotoxicitet i kliniska studier med tobramycin, däremot har akut njurskada (AKI) rapporterats efter marknadsintroduktion vid användning av inhalerat tobramycin (se avsnitt 4.8). Läkemedlet bör användas med försiktighet hos patienter med känd eller misstänkt nedsatt njurfunktion och serumkoncentrationen av tobramycin bör övervakas. Till exempel bör analys av serumnivåer göras efter två eller tre doser, så att doseringen kan justeras om nödvändigt, och även med tre eller fyra dagars intervall under behandlingen. I händelse av förändrad njurfunktion ska tätare kontroll av serumnivåer göras och doseringen eller doseringsintervallet justeras. Patienter med svårt nedsatt njurfunktion, d.v.s. serumkreatinin > 2 mg/dl (176,8 µmol/l), exkluderas i de kliniska studierna. Enligt klinisk praxis bör utgångsvärdet för njurfunktionen bestämmas. Vidare bör njurfunktionen bestämmas med jämna mellanrum genom att regelbundet övervaka urea- och kreatininnivåer minst varje gång 6 kompletta behandlingscykler med tobramycin (180 dagars behandling med nebuliserat tobramycin) har genomförts. Om det finns tecken på nefrotoxicitet bör behandling med tobramycin avbrytas tills läkemedlets minimikoncentration i serum faller under 2 µg/ml. Tobramycinbehandling kan sedan återupptas efter medicinsk rådgivning. Patienter som får samtidig intravenös aminoglykosidbehandling bör övervakas noggrant på grund av risken för kumulativ toxicitet. Övervakning av njurfunktionen är särskilt viktig hos äldre patienter som kan ha nedsatt njurfunktion vilket kanske inte framkommer i resultaten av rutinemässiga screeningtester, såsom blodurea eller serumkreatinin. En bestämning av kreatininclearance kan vara mer användbar. Urin bör undersökas för ökad utsöndring av protein, celler och cylindrar. Serumkreatinin eller kreatininclearance (föredras framför blodurea) bör mätas regelbundet.

Ototoxicitet

Ototoxicitet, som manifesteras både som auditiv och vestibulär toxicitet, har rapporterats för intravenösa aminoglykosider. Vestibulär toxicitet kan ge symtom som vertigo, ataxi eller yrsel. Under kontrollerade kliniska studier med tobramycin observerades mild hypoakusi och vertigo, medan det inte inträffade någon auditiv toxicitet med andra läkemedel innehållande nebuliserat tobramycin under kontrollerade kliniska studier, mätt med klagomål på hörselnedsättning eller genom audiometrisk utvärdering.

I öppna studier, samt efter godkännande, har några patienter med anamnes på tidigare långvarig eller samtidig användning av intravenösa aminoglykosider fått hörselbortfall.

Läkaren bör beakta möjligheten att aminoglykosider kan orsaka vestibulär och cochlear toxicitet och bör utvärdera hörselfunktionen under hela behandlingsperioden med Bramitob. Hos patienter med en predisponerad risk på grund av tidigare långvarig, systemisk behandling med aminoglykosider, kan det vara nödvändigt att överväga en audiologisk bedömning innan behandling med tobramycin påbörjas. Förekomsten av tinnitus motiverar försiktighet, eftersom det representerar ett ototoxiskt symptom. Om patienten rapporterar om tinnitus eller hörselnedsättning under behandling med aminoglykosider, bör läkaren överväga om audiologiska tester är nödvändiga. När det är möjligt rekommenderas det att periodiska audiogram utförs hos patienter som får kontinuerlig behandling och av denna anledning har

särskilt hög risk för ototoxicitet. Patienter som får samtidig intravenös behandling med aminoglykosider bör övervakas som kliniskt lämpligt, med hänsyn till risken för kumulativ toxicitet.

Hemoptys

Inhalation av nebuliserad lösning kan framkalla hostreflex. Nebuliserad Bramitob ska endast användas till patienter med pågående och svår hemoptys om fördelarna med behandlingen anses uppväga riskerna att framkalla ytterligare blödningar.

Mikrobiell resistens

I kliniska studier visade vissa *P. aeruginosa*-isolat från patienter som behandlades med nebuliserat tobramycin en ökning av minsta hämmande koncentration (MIC) för aminoglykosid. Det finns en teoretisk risk att patienter som behandlas med nebuliserat tobramycin kan utveckla *P. aeruginosa*-isolat som är resistent mot intravenöst tobramycin (se avsnitt 5.1 Farmakodynamiska egenskaper). Det finns inga data på patienter med *Burkholderia cepacia*-infektioner i kliniska studier.

För information relaterad till administrering under graviditet och amning, se avsnitt 4.6 ”Graviditet och amning”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig och/eller sekventiell användning av Bramitob med andra läkemedel med nefrotoxisk eller ototoxisk potential bör undvikas. Vissa diuretika kan öka aminoglykosiders toxicitet genom att ändra antibiotikakoncentrationerna i serum och vävnader. Bramitob bör inte ges samtidigt med furosemid, etakrynsyra, urea eller intravenös och oral mannitol.

Andra läkemedel som har rapporterats öka risken för toxicitet av intravenöst givna aminoglykosider inkluderar:

- amfotericin B, cefalotin, ciklosporin, takrolimus, polymyxiner (risk för ökad nefrotoxicitet)
- platinaföreningar (risk för ökad nefrotoxicitet och ototoxicitet)
- antikolinesteraser, botulinumtoxin: på grund av deras neuromuskulära effekter bör kombinationen med tobramycin undvikas.

Övrigt:

I kliniska studier uppvisade patienter som tog nebuliserat tobramycin samtidigt med dornas alfa, mukolytika, B-agonister, inhalerade kortikosteroider och andra orala eller intravenös antibiotikabehandling mot *Pseudomonas* biverkningar liknande de som patienterna i kontrollgruppen uppvisade.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Bramitob bör inte användas under graviditet eller amning såvida inte nyttan för modern uppväger riskerna för fostret eller barnet.

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användning av tobramycin givet via inhalation till gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på teratogena effekter av tobramycin (se avsnitt 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter). Aminoglykosider kan dock orsaka skada hos fostret (t.ex. medfödd dövhet) om höga systemnivåer uppnås hos en gravid kvinna. Om Bramitob används under graviditet, eller om patienten blir gravid under behandling med Bramitob, bör hon informeras om eventuell risk för fostret.

Amning

Systemiskt tobramycin utsöndras i bröstmjolk. Det är inte känt om inhalation av tobramycin resulterar i tillräckligt höga serumkoncentrationer av tobramycin för att det ska vara mätbart i bröstmjolk. På grund av tobramycins potentiella risk för ototoxicitet och nefrotoxicitet hos spädbarn måste ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Bramitob.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på effekterna på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts. Baserat på rapporterade biverkningar antas tobramycin sannolikt inte påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Eftersom yrsel och/eller vertigo kan uppstå bör patienter som ska framföra fordon eller använda maskiner ändå varnas.

4.8 Biverkningar

I kontrollerade kliniska studier (4) och okontrollerade kliniska studier (1) med Bramitob (565 behandlade patienter) var de vanligaste reaktionerna de som rör luftvägarna (hosta och dysfoni). Biverkningarna som rapporterades i de kliniska studierna (se nedan) klassificeras som vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystemklass	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Svampinfektion, oral kandidos	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mindre vanliga
Öron och balansorgan	Vertigo, hypoakusi, neurosensorisk dövhet (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta, dysfoni	Vanliga
	Minskad forcerad expiratorisk volym, dyspné, biljud, hemoptys, orofaryngeal smärta, produktiv hosta	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Hypersekretion av saliv, glossit, smärta i övre buken, illamående	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni, obehag i bröstet, torra slemhinnor	Mindre vanliga
Undersökningar	Förhöjda transaminaser	Mindre vanliga

I kontrollerade kliniska studier med andra läkemedel som innehåller nebuliserat tobramycin var dysfoni och tinnitus de enda biverkningarna som rapporterades hos signifikant fler patienter som behandlades med tobramycin: (13 % för tobramycin jämfört med 7 % för kontroll) respektive (3 % för tobramycin jämfört med 0 % för kontroll). Episoderna av tinnitus var övergående och försvann utan att tobramycin-behandlingen avbröts. Inget permanent hörselbortfall registrerades med audiogram. Risken för tinnitus ökade inte med upprepade cykler av exponering för tobramycin.

Ytterligare biverkningar, av vilka några är vanliga följder av den underliggande sjukdomen men där ett orsakssamband till tobramycin inte kunde uteslutas, var: missfärgad sputum, luftvägsinfektion, myalgi, näspolyper och otitis media.

Kumulativa data efter godkännandet med läkemedel som innehåller nebuliserat tobramycin visade dessutom på följande biverkningar (samma frekvensklassificering som rapporterats ovan):

Organsystemklass	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Strupkatarr	Sällsynta
	Svampinfektion, oral kandidos	Mycket sällsynta
Blodet och lymfsystemet	Lymfkörtelförstoring	Mycket sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktion	Mycket sällsynta
Metabolism och nutrition	Anorexi	Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, huvudvärk, afoni	Sällsynta
	Somnolens	Mycket sällsynta
Öron och balansorgan	Tinnitus, hörselnedsättning (se avsnitt 4.4)	Sällsynta

Organsystemklass	Biverkningar	Frekvens
	Öronproblem, öronsmärta	Mycket sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta, faryngit, dysfoni, dyspné	Mindre vanliga
	Bronkospasm, obehag i bröstet, lungbesvär, hemoptys, epistaxis, rinit, astma, produktiv hosta	Sällsynta
	Hyperventilering, hypoxi, sinuit	Mycket sällsynta
Njurar och urinvägar	Akut njurskada (AKI) (se avsnitt 4.4)	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Dysgeusi, sår i munnen, kräkningar, illamående	Sällsynta
	Diarré, buksmärta	Mycket sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag	Sällsynta
	Urtikaria, klåda	Mycket sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta	Mycket sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni, pyrexia, bröstsmärta, smärta, illamående	Sällsynta
	Malaise	Mycket sällsynta
Undersökningar	Försämrat lungfunktionstest	Sällsynta

I öppna studier, samt efter godkännandet, har några patienter med anamnes på tidigare långvarig eller samtidig användning av intravenösa aminoglykosider fått hörselbortfall (se avsnitt 4.4).

Intravenösa aminoglykosider har associerats med överkänslighet, ototoxicitet och nefrotoxicitet (se avsnitt 4.3 "Kontraindikationer" och 4.4 "Varningar och försiktighet").

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Administrering genom inhalation resulterar i låg systemisk biotillgänglighet av tobramycin. Symtom på överdosering med aerosoler kan vara uttalad heshet.

Vid oavsiktlig nedsväljning av Bramitob är toxicitet osannolik, eftersom tobramycin absorberas dåligt över en intakt mukosa i gastrointestinalkanalen.

Om Bramitob oavsiktligt ges intravenöst kan tecken och symtom såsom vid intravenös överdos av tobramycin uppträda, såsom yrsel, tinnitus, vertigo, nedsatt hörsel, andningssvårigheter och/eller neuromuskulär blockad och försämrad njurfunktion.

Behandling

Vid akut toxicitet ska Bramitob sättas ut omedelbart och analyser av njurfunktionen utföras.

Serumkoncentrationen av tobramycin kan vara till hjälp vid monitorering av överdosering. Vid all överdosering ska möjligheten av interaktioner som kan leda till förändrad elimination av Bramitob eller andra läkemedel beaktas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella aminoglykosider, ATC-kod: J01GB01

Tobramycin är ett aminoglykosidantibiotikum producerat av *Streptomyces tenebrarius*. Det verkar huvudsakligen genom att hämma proteinsyntesen, vilket leder till förändrad permeabilitet av cellmembranet, progressiv upplösning av cellväggen och slutligen celldöd. Substansen är baktericid vid koncentrationer som är lika med eller något högre än hämmande koncentrationer.

Brytpunkter

Etablerade brytpunkter för känslighet för intravenöst administrerat tobramycin är inte tillämpliga när läkemedlet ges som aerosol. Sputum hos patienter med cystisk fibros (CF) uppvisar en hämmande effekt på den lokala biologiska aktiviteten av nebuliserade aminoglykosider. Sputumkoncentrationerna av tobramycin givet som aerosol bör därför ligga tio och tjugofem gånger högre än den minsta hämmande koncentrationen (MIC) för att uppnå tillväxthämning respektive baktericid aktivitet mot *P. aeruginosa*. I kontrollerade kliniska studier uppnådde 90 % av patienterna som fått tobramycin sputumkoncentrationer på 10 gånger det högsta MIC-värdet för *P. aeruginosa*-isolat från patienten, och 84 % av patienterna uppnådde 25 gånger den högsta MIC. Klinisk nytta uppnåddes dock hos en majoritet av patienterna med stammar med MIC-värden över den intravenösa brytpunkten.

Känslighet

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

I kliniska studier med inhalerat tobramycin uppvisade de flesta patienterna (88 %) med *P. aeruginosa*-isolat med tobramycin MIC-värden <128 µg/ml vid behandlingens början en förbättrad lungfunktion efter behandling med tobramycin. Patienter med *P. aeruginosa*-isolat med ett MIC-värde ≥128 µg/ml vid behandlingens början kommer mindre sannolikt att visa kliniskt svar.

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

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

Behandling med tobramycin i kliniska studier visade en liten men klar ökning av MIC för tobramycin, amikacin och gentamicin hos testade *P. aeruginosa*-isolat. Varje ytterligare 6-månaders behandlingsperiod resulterade i stegvis ökning av MIC-värdena i samma storleksordning som de som observerats i de kontrollerade studierna som löpte under 6 månader. Den vanligast förekommande mekanismen för aminoglykosidresistens hos *P. aeruginosa*, som isolerats hos kroniskt infekterade CF-patienter, är impermeabilitet, definierad som en generell avsaknad av känslighet mot alla aminoglykosider. *P. aeruginosa* isolerad från CF-patienter har också uppvisat adaptiv aminoglykosidresistens, som karakteriseras av en återgång till att uppvisa känslighet när antibiotikumet avlägsnas.

Övrig information

I kontrollerade kliniska studier ledde behandling med Bramitob, enligt alternerande cykler såsom beskrivits ovan, till en förbättring av lungfunktionen, med resultat som bibehölls över baslinjen under hela behandlingen och under 28 dagars-perioderna utan behandling.

I kliniska studier med tobramycin finns det inga data om patienter under 6 år.

Det finns inga belägg för att patienter som behandlats med tobramycin upp till 18 månader löper

större risk att förvärva *B. cepacia*, *S. maltophilia* eller *A. xylosoxidans*, än vad som kan förväntas hos patienter som inte behandlas med tobramycin. Aspergillus-arter återfanns mer frekvent i sputum hos patienter som fått tobramycin, men kliniska följdtilstånd, såsom allergisk bronkopulmonell aspergillos (ABPA), rapporterades endast sällan och med liknande frekvens som i kontrollgruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Systemisk absorption av läkemedlet efter oral administrering visar endast 0,3-0,5 % av läkemedlet i urin. Efter administrering via nebulisator hos 6 patienter med cystisk fibros var den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten cirka 9,1 % av dosen. Systemisk absorption av tobramycin är mycket låg vid administrering genom aerosolinhalation, med ett begränsat upptag av det inhalerade läkemedlet i den systemiska cirkulationen. Det beräknas att cirka 10 % av den totala mängden av det nebuliserade läkemedlet deponeras i lungorna och återstående 90 % antingen förblir i nebulisatorn, träffar orofarynx och sväljs eller andas ut i atmosfären.

Sputumkoncentrationer: Tio minuter efter inhalation av den första dosen med 300 mg Bramitob var medelvärdet av koncentrationen av tobramycin i sputum 695,6 µg/g (intervall: 36-2 638 µg/g).

Tobramycin ackumuleras inte i sputum; efter 20 veckors behandling med Bramitob var medelkoncentrationen av tobramycin i sputum 716,9 µg/g (intervall: 40-2 530 µg/g) 10 minuter efter inhalation. Stor variabilitet i koncentrationerna av tobramycin i sputum observerades. Två timmar efter inhalation sjönk sputumkoncentrationerna till cirka 14 % av de tobramycinnivåer som uppmättes 10 minuter efter inhalation.

Serumkoncentrationer: Mediankoncentrationen av tobramycin i serum var 0,68 µg/ml (intervall: 0,06 µg/ml-1,89 µg/ml) hos patienter med cystisk fibros 1 timme efter inhalation av en singeldos av 300 mg Bramitob. Efter 20 veckors behandling med tobramycin var mediankoncentrationen av tobramycin i serum 1,05 µg/ml 1 timme efter dosering (intervall: BLQ-3,41 µg/ml).

Eliminering

Elimineringen av tobramycin efter inhalation har inte studerats.

Efter intravenös administrering elimineras systemiskt absorberad tobramycin främst genom glomerulär filtration. Halveringstiden för tobramycin i serum är cirka 2 timmar. Mindre än 10 % av tobramycin är bundet till plasmaproteiner.

Tobramycin som inte absorberas efter administrering elimineras troligtvis primärt via expektorat sputum.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier med upprepad dos är målorganen njurarna och vestibulära/cochleära funktioner.

Generellt ses tecken och symtom på nefrotoxicitet och ototoxicitet vid högre systemiska tobramycinnivåer än de som uppnås vid inhalation av den rekommenderade kliniska dosen.

Prekliniska studier visade vid administrering av inhalerat tobramycin i upp till 28 efterföljande dagar små, ospecifika och fullständigt reversibla (vid behandlingstopp) tecken på irritation i luftvägarna och tecken på njurtoxicitet vid de högsta doserna.

Inga reproduktionstoxikologiska studier har genomförts med inhalerat tobramycin, men subkutan administrering av doser på upp till 100 mg/kg/dag hos råttor under organogenes var inte teratogent. Hos kaniner orsakade subkutan administrering av doser på 20-40 mg/kg maternell toxicitet och aborter, men det var inga tecken på teratogen effekt.

Baserat på tillgängliga data från djur kan risk för toxicitet (t.ex. ototoxicitet) vid prenatal exponeringsnivå inte uteslutas.

Tobramycin har inte visat sig vara genotoxiskt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Svavelsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel i nebulisatorn.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter första öppnandet av endosbehållaren: använd omedelbart.

Hållbarhet vid användning: Bramitob påsar (intakta eller öppnade) kan förvaras upp till 3 månader vid högst 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Bramitob-lösning i endosbehållare är normalt gulaktig, men en viss variation i färgen kan förekomma. Detta indikerar emellertid inte någon förlust av aktivitet om läkemedlet har förvarats som rekommenderat.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Läkemedlet levereras i 4 ml endosbehållare av polyetylen i förseglade foliepåsar. Varje foliepåse innehåller 4 endosbehållare.

Förpackningsstorlekar: 4, 16, 28 eller 56 endosbehållare.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Använd omedelbart efter första öppnandet av endosbehållaren. Kassera den använda endosbehållaren omedelbart.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Chiesi Farmaceutici S.p.A., 26/A Via Palermo, 43122 Parma, Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

61868

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2021-09-17

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-12