

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

BRAMITOB 300 mg/ 4 ml roztok k rozprašování

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna jednodávková ampulka o objemu 4 ml obsahuje tobramycinum 300 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok k rozprašování.

Čirý, nažloutlý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba chronických plicních infekcí vyvolaných *Pseudomonas aeruginosa* při cystické fibróze (CF) u pacientů ve věku 6 let a starších.

Při použití přípravku je třeba dbát oficiálních doporučení pro správné používání antibakteriálních léčivých látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

BRAMITOB je dodáván jako léčivý přípravek k inhalačnímu použití a není určen k parenterálnímu podání.

Léčbu má zahajovat lékař se zkušenostmi s léčbou cystické fibrózy.

Doporučená dávka pro dospělé a děti starší 6 let je jedna ampulka (300 mg) dvakrát denně (ráno a večer) po dobu 28 dnů. Interval mezi dávkami se má co nejvíce blížit 12 hodinám. Pacienti mají užívat přípravek BRAMITOB 28 dní, poté léčbu na dalších 28 dnů přerušit. Cyklus 28 dnů léčby a 28 dnů přerušování léčby je třeba přesně dodržovat.

Děti mladší 6 let

Účinnost a bezpečnost přípravku BRAMITOB nebyla u dětí mladších 6 let prokázána.

Starší pacienti

Tobramycin má být podáván starším pacientům, kteří mohou mít snížené renální funkce (viz bod 4.4), se zvýšenou opatrností.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Tobramycin má být podáván s opatrností pacientům s dysfunkcí ledvin nebo při podezření na ni. Léčení přípravkem Bramitob má být přerušeno v případě nefrotoxicity, dokud sérová koncentrace tobramycinu neklesne pod 1 µg/ml (viz bod 4.4).

Pacienti s jaterní insuficiencí

Při jaterní insuficienci není třeba upravovat dávku přípravku Bramitob.

Dávkování se neupravuje podle tělesné hmotnosti. Všichni pacienti mají užívat jednu ampulku přípravku BRAMITOB (300 mg tobramycinu) dvakrát denně.

Cyklická léčba přípravkem BRAMITOB má probíhat pouze po takovou dobu, po kterou je začlenění přípravku BRAMITOB do léčebného režimu podle názoru lékaře pro pacienty klinickým přínosem. Pokud dochází ke klinickému zhoršení plicních funkcí, je třeba zvážit ještě další léčbu pseudomonádové infekce.

Způsob podání

Jednodávková ampulka se má otevřít těsně před použitím. Zbytek okamžitě nepoužitého roztoku se nesmí uchovávat pro další použití a má být zlikvidován.

Přípravek BRAMITOB je třeba užívat za přísných hygienických podmínek. Přístroj musí být čistý a musí správně pracovat. Nebulizér smí používat pouze jedna osoba, musí být uchováván v čistotě a musí být pravidelně desinfikován.

Čištění a dezinfekce nebulizéru viz návod k použití nebulizéru.

Maximální denní dávka

Nejvyšší tolerovaná denní dávka přípravku Bramitob nebyla stanovena.

Návod na otevření ampulky:

1/ ohněte (vyviklejte) připojení ampulky (v pruhu 4 ampulí) v obou směrech

2/ oddělte ampulku od stripu, nejprve nahoře, pak ve středu

3/ otevřete ampuli otočením křídla v horní části ampule, jak je naznačeno šipkou

4/ vyvíňte dostatečný tlak na stěnu ampulky, aby se veškerý roztok v ampulce vyprázdnil do skleněné tuby nebulizéru

Celý obsah jednodávkové ampule (300 mg) vylitý do nebulizéru má být podáván inhalací po dobu přibližně 15 minut pomocí *nebulizéru k opakovanému použití PARI LC PLUS* s kompresorem PARI TURBO BOY

(průtok 6,2 mg/min, celková dávka 92,8 mg, střední aerodynamický průměr: D₁₀ 0,65 μm, D₅₀ 3,15 μm, D₉₀ 8,99 μm) nebo PARI LC SPRINT opatřený kompresorem PARI BOY Sx (průtok 6,7 mg/min, celková dávka 99,8 mg, střední aerodynamický průměr: D₁₀ 0,70 μm, D₅₀ 3,36 μm, D₉₀ 9,41 μm)

Přípravek BRAMITOB se inhaluje ve vzpřímené poloze vsedě nebo vestoje a pacient přitom normálně dýchá náustkem rozprašovače. Dýchání ústy může usnadnit použití nosních svorek. Pacienti mají pokračovat ve standardní fyzikální léčbě dýchacích cest. Podle klinického stavu pacienta je třeba pokračovat v užívání vhodných bronchodilatancí. Pacientům využívajícím různé způsoby léčby dýchacích cest se doporučuje následující pořadí léčby: bronchodilatační přípravek, fyzikální léčba dýchacích cest, další inhalované léčivé přípravky a jako poslední přípravek BRAMITOB. BRAMITOB se nemá mísit s jinými inhalačními léčivými přípravky.

4.3 Kontraindikace

Podávání přípravku BRAMITOB je kontraindikováno u všech pacientů s hypersenzitivitou na tobramycin, na ostatní aminoglykosidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek je také kontraindikován u pacientů, kteří užívají silná diuretika, jako je furosemid nebo kyselina etakrynová, které jsou ototoxické.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecná upozornění

Pacienti s renální, sluchovou, vestibulární nebo neuromuskulární poruchou, či s masivní hemoptýzou nebo s podezřením na uvedené poruchy mají přípravek BRAMITOB užívat se zvýšenou opatrností.

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo podezřením na ni, nebo tam, kde byly renální funkce zpočátku v normě, ale zhoršily se v průběhu léčby, je třeba sledovat renální funkce a funkci 8. hlavového nervu.

Pokud se objeví renální, vestibulární a/nebo neuromuskulární poruchy, je třeba léčbu přerušit nebo upravit dávkování.

Sérovou koncentraci tobramycinu je třeba monitorovat z krve získané venepunkcí a nikoliv odběrem krve z prstu. Bylo totiž zjištěno, že kontaminace kůže prstu tobramycinem z přípravku přímo nebo při nebulizaci může zapříčinit falešně vyšší naměřenou sérovou hladinu tobramycinu. Toto zvýšení nelze stoprocentně vyloučit mytím rukou před testem.

Bronchospasmus

Při inhalaci léků může dojít k bronchospasmu a jeho výskyt byl hlášen také při léčbě tobramycinem podávaným nebulizátorem. První dávka přípravku BRAMITOB má být aplikována v přítomnosti lékaře a před vlastní nebulizací má být podáno bronchodilatans, pokud ho pacient užívá. Před nebulizací a po jejím skončení je třeba provést měření FEV1. Pokud jsou známky bronchospasmu vyvolaného léčbou zjištěny u pacienta, který neužívá bronchodilatans, je nezbytné zopakovat test jiný den s použitím bronchodilatancia. Rozvoj bronchospasmu u pacienta, který užívá bronchodilatační léky, může být vyvolán alergickou reakcí. Pokud je podezření na alergickou reakci, je přípravek BRAMITOB nutno vysadit. Bronchospasmus má být léčen v souladu s běžnými medicínskými postupy.

Neuromuskulární poruchy

Pacienti s neuromuskulárními poruchami, např. s parkinsonismem nebo jinými onemocněními, které se projevují myastenii včetně myasthenia gravis, mají tobramycin užívat s maximální opatrností, protože aminoglykosidy mohou vést ke zhoršení svalové slabosti v důsledku potenciálního kurareformního účinku na neuromuskulární funkce.

Nefrotoxicita

I když se uvádí, že léčba parenterálními aminoglykosidy může vést k rozvoji nefrotoxicity, nebyly v klinických studiích s tobramycinem žádné nefrotoxické účinky zjištěny. Pacientům s poruchou funkce ledvin nebo s podezřením na tuto poruchu má být přípravek Bramitob podáván se zvýšenou opatrností. U těchto pacientů mají být monitorovány sérové koncentrace tobramycinu. Hladiny mají být změřeny po dvou nebo třech dávkách a také ve 3 – až 4 denních intervalech, aby mohla být podle potřeby upravena dávka. V případě, že se renální funkce mění, je třeba zjišťovat hladiny častěji a upravit dávku nebo intervaly dávkování. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin, tj s hladinou sérového kreatininu nad 2 mg/dl (176,8 μmol/l) nebyli zařazeni do uvedených klinických studií.

Před zahájením léčby by se v souladu se současnými klinickými poznatky měly vyšetřit základní renální funkce. Koncentrace urey a kreatininu je třeba vyšetřit vždy nejméně po šesti dokončených cyklech léčby tobramycinem (180 dnů léčby nebulizovaným tobramycinem). Při zjištění známek nefrotoxicity je třeba léčbu tobramycinem ukončit a nezahajovat ji do té doby, než se minimální sérové koncentrace léčivé látky sníží pod 2 μg/ml. Poté je v léčbě tobramycinem možno podle uvážení lékaře pokračovat. Pacienti, kteří jsou současně léčeni parenterálními aminoglykosidy, mají být pečlivě monitorováni, vzhledem k riziku kumulativní toxicity.

Monitorování renálních funkcí je zvláště důležité u starších pacientů, kteří mohou mít snížené renální funkce, což nemusí být zjevné z rutinních screeningových testů, jako je urea v krvi a sérový kreatinin. Větší výpovědní hodnotu by mohlo mít vyšetření clearance kreatininu. Je třeba vyšetřit moč na přítomnost proteinů, buněk a válců (odlitky). Hladina kreatininu v séru a clearance kreatininu (spíše než urea v krvi) by měly být měřeny pravidelně.

Ototoxicita

Po podání parenterálních aminoglykosidů byla zjištěna ototoxicita, která se manifestuje jako kochleární i vestibulární toxicita. Vestibulární toxicita se může projevit vertigem, ataxií nebo závratí.

V průběhu kontrolovaných klinických studií s tobramycinem byly pozorovány mírná hypakusie a vertigo, zatímco u ostatních přípravků obsahujících nebulizovaný tobramycin se ušní toxicita zjišťovaná stěžováním na ztrátu sluchu nebo audiometrickým vyšetřením v průběhu klinických studií neobjevila.

V otevřených studiích a ve fázi 4 (poregistrační) došlo u některých pacientů s anamnézou déletrvajících nebo současného podávání intravenózních aminoglykosidů, ke ztrátě sluchu.

Lékaři proto mají v průběhu léčby přípravkem BRAMITOB brát v úvahu, že aminoglykosidy mohou způsobit poškození vestibulárního nebo kochleárního ústrojí, a provést odpovídající vyšetření sluchu. U predisponovaných pacientů, kteří mají v důsledku předcházející déletrvajících systémové léčby aminoglykosidy zvýšené riziko ototoxicity, může být nezbytné provést před zahájením léčby tobramycinem audiologické vyšetření. Při objevení se tinnitu je třeba postupovat velmi opatrně, neboť se jedná o varovný signál ototoxicity. Pokud si pacient v průběhu léčby aminoglykosidy stěžuje na tinnitus nebo nedoslýchavost, má lékař zvážit jeho odeslání na odborné audiologické vyšetření.

Kde je to možné, doporučuje se, aby se u pacientů na kontinuální terapii kteří mají zvláště vysoké riziko toxicity, provedly seriové audiogramy.

Pacienti léčení aminoglykosidy zároveň parenterálně mají být klinicky vhodným způsobem monitorováni a při jejich léčení je třeba brát v úvahu riziko kumulativní toxicity.

Hemoptýza

Inhalace nebulizovaných roztoků může vyvolat kašlací reflex. Aplikace přípravku Bramitob u pacientů s aktivní závažnou hemoptýzou je indikována pouze v případech, že přínos léčby převyšuje riziko vyvolání dalšího krvácení.

Rezistence mikroorganismů

V klinických studiích bylo u některých pacientů léčených nebulizovaným tobramycinem ve vyšetřených izolátech zjištěno zvýšení minimálních inhibičních koncentrací (MIC) pro *Pseudomonas aeruginosa*. Existuje teoretické riziko, že u pacientů může v průběhu léčení nebulizovaným tobramycinem dojít ke vzniku kmenů *P. aeruginosa* rezistentních na intravenózně podaný tobramycin. (viz bod 5.1. Farmakologické vlastnosti). O citlivosti tobramycinu k infekcím vyvolaných *Burkholderia cepacia* nebyly v klinických studiích zjištěny žádné údaje.

Informace o podávání přípravku v průběhu těhotenství a kojení viz bod 4.6. Těhotenství a kojení.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Je třeba se vyvarovat současného anebo postupného použití přípravku Bramitob s ostatními léčivými přípravky, které mohou vyvolat nefrotoxické nebo ototoxické účinky. Některá diuretika mohou zvyšovat toxicitu aminoglykosidů změnou koncentrace antibiotika v séru a tkáni. Bramitob by se neměl podávat současně s furosemidem, kyselinou etakrynovou, ureou nebo intravenózně a orálně podaným manitolem.

Léčiva, u nichž bylo zjištěno, že potenciálně zvyšují toxicitu parenterálně podaných aminoglykosidů, jsou: amfotericin B, cefalotin, cyklosporin, takrolimus, polymyxiny (zvýšené nefrotoxické riziko); sloučeniny platiny (zvýšené riziko nefrotoxicity a ototoxicity), anticholinesterázy, botulotoxin (neuromuskulární účinky).

V klinických studiích byly u pacientů léčených nebulizovaným tobramycinem současně s alfa dornázou, mukolytiky, beta-agonisty, inhalačními kortikoidy a jinými parenterálními antibiotiky k léčbě pseudomonádových infekcí zjištěny podobné nežádoucí účinky, které byly zjištěny i v kontrolní, placebem kontrolované skupině.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

BRAMITOB nemá být užíván v průběhu těhotenství nebo kojení s výjimkou případů, kdy přínos léčby pro matku převyšuje riziko pro plod nebo novorozence.

Těhotenství

U těhotných žen nejsou o použití tobramycinu ve formě inhalací k dispozici dostatečné údaje. Studie provedené na zvířatech pro teratogenní účinky tobramycinu nesvědčí (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti). Aminoglykosidy však mohou způsobit poškození plodu (např. vrozenou hluchotu), pokud jsou u těhotné ženy při léčbě dosaženy vysoké systémové koncentrace. Pokud je BRAMITOB užíván v průběhu těhotenství nebo pokud pacientka otěhotní v průběhu aplikace přípravku BRAMITOB, je třeba ji informovat o možnosti poškození plodu.

Kojení

Tobramycin je vylučován do mateřského mléka. Není známo, zda inhalační podávání tobramycinu kojícím ženám vede k takovým sérovým koncentracím, které vedou k jeho průkazu v mateřském mléce. Vzhledem k možnosti ototoxického a nefrotoxického účinku tobramycinu u kojenců je třeba rozhodnout, zda ukončit kojení nebo přerušit léčbu přípravkem BRAMITOB.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie týkající se vlivu tobramycinu na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Na základě hlášených nežádoucích účinků se zdá nepravděpodobné, že by tobramycin ovlivňoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně vzhledem k tomu, že se může objevit závrať a/nebo vertigo, je třeba pacienty, kteří se chystají řídit nebo obsluhovat stroje, na tuto skutečnost upozornit.

4.8 Nežádoucí účinky

V kontrolovaných klinických studiích (4) a nekontrolovaných klinických studiích (1) s Bramitobem (565 léčených pacientů) byly nejčastěji hlášeny nežádoucí reakce týkající se respiračního ústrojí (kašel, a dysfonie).

Nežádoucí účinky byly klasifikovány jako: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

| Třídy orgánových systémů | Nežádoucí účinky | Frekvence |
|--|---|------------|
| Infekce a infestace | Plísňová infekce, orální kandidóza | méně časté |
| Poruchy nervového systému | Bolest hlavy | méně časté |
| Poruchy ucha a labyrintu | vertigo, hypoakuzie (nedoslýchavost), percepční hluchota (viz. bod 4.4) | méně časté |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | kašel, dysfonie | časté |
| | snížení FEV1, dyspnoe, šelesty, | méně časté |

| | | |
|---|--|------------|
| | hemoptýza, orofaryngeální bolest, produktivní kašel | |
| Gastrointestinální poruchy | hypersekrece slin, glositida, bolest horní poloviny břicha, nauzea | méně časté |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | vyrážka | méně časté |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | astenie, nepříjemný pocit na hrudi, suchost sliznic | méně časté |
| vyšetření | zvýšení transamináz | méně časté |

V kontrolovaných klinických studiích s jinými přípravky obsahujícími nebulizovaný tobramycin byly jediné nežádoucí reakce hlášené u signifikantně více pacientů léčených tobramycinem dysfonie a tinnitus (13 % tobramycin vs 7 % kontrola) a (3 % tobramycin vs 0 % kontrola). Episody tinnitu byly přechodné a odezněly bez přerušení léčby tobramycinem a na audiogramu nebyla zjištěna permanentní ztráta sluchu. Riziko tinnitu se s opakujícími se cykly léčby tobramycinem nezvýšilo. Další nežádoucí reakce, z nichž některé jsou následky přidružených nemocí, nicméně kauzální vztah k tobramycinu nemůže být vyloučen, byly: zbarvení sputa, infekce respiračního traktu, myalgie, nazální polypy, otitis media.

V post-marketingových studiích bylo dále zjištěno, že léčivé přípravky obsahující nebulizovaný tobramycin může vyvolat následující nežádoucí účinky:

| Třídy orgánových systémů | Nežádoucí účinky | Frekvence |
|--|---|------------------|
| Infekce a infestace | laryngitis | vzácné |
| | Mykotické infekce, orální kandidóza | Velmi vzácné |
| Poruchy krve a lymfatického systému | lymfadenopatie | Velmi vzácné |
| Poruchy imunitního systému | přecitlivělost | Velmi vzácné |
| Poruchy metabolismu a výživy: | anorexie | Vzácné |
| Poruchy nervového systému: | závratě, bolesti hlavy, afonie | Vzácné |
| | somnolence | Velmi vzácné |
| Poruchy ucha a labyrintu | tinnitus, ztráta sluchu (viz. bod 4.4) | Vzácné |
| | Poruchy ucha, bolest ucha | Velmi vzácné |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | kašel, pharyngitis, dysfonie, dyspnoe | Méně časté |
| | bronchospasmus, nepříjemné pocity na hrudi, plicní porucha, hemoptýza, epistaxe, rinitida, astma, produktivní kašel | Vzácné |
| | hyperventilace, hypoxie, sinusitida | Velmi vzácné |
| Gastrointestinální poruchy | dysgeuzie, vřed v ústech, zvracení, nauzea | Vzácné |
| | Průjem, bolesti břicha | Velmi vzácné |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | vyrážka | Vzácné |
| | kopřivka, pruritus | Velmi vzácné |
| Poruchy svalové a kosterní | bolest zad | Velmi vzácné |

| | | |
|---|---|--------------|
| soustavy a pojivové tkáně | | |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | astenie, horečka, bolest na hrudi, bolest, nauzea | Vzácné |
| | malátnost | Velmi vzácné |
| Vyšetření | Snížené hodnoty funkčních plicních testů | Vzácné |

V otevřených studiích a po uvedení léčivé látky na trh se u některých pacientů s anamnézou dlouhodobého předchozího nebo současného používání intravenózně podávaných aminoglykosidů objevila ztráta sluchu (viz bod 4.4).

Parenterální podání aminoglykosidů je spojeno s výskytem přecitlivělosti, ototoxicity a nefrotoxicity (viz bod 4.3 Kontraindikace, 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Podávání ve formě inhalací je spojeno s nízkou systémovou biologickou dostupností tobramycinu.

Předávkování aerosolem se může projevit silným chrapotem.

Vzhledem k tomu, že se tobramycin z nepoškozeného zažívacího ústrojí špatně vstřebává, je v případě náhodného požití přípravku BRAMITOB rozvoj toxicity nepravděpodobný.

V případě neúmyslného intravenózního podání přípravku BRAMITOB se mohou objevit známky a příznaky předávkování parenterálně podaným tobramycinem, k nimž patří závratě, tinitus, vertigo, ztráta sluchu, dechové potíže a/nebo neuromuskulární blokáda a porucha funkce ledvin.

Léčba

Léčba akutních toxických účinků má spočívat v okamžitém vysazení přípravku BRAMITOB a ve vyšetření základních renálních funkcí. Monitorování předávkování usnadňuje stanovení sérových koncentrací tobramycinu. V případě jakéhokoli předávkování je třeba zvážit možnost lékových interakcí, které mohly zhoršit vylučování přípravku BRAMITOB nebo jiných současně užívaných léků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Aminoglykosidová antibiotika

ATC kód: J01GB01

Tobramycin je aminoglykosidové antibiotikum produkované bakterií *Streptomyces tenebrarius*. Primárně působí mechanismem narušení proteosyntézy, což vede k poškození permeability buněčné membrány, postupnému narušení buňky a nakonec k jejímu zániku. Působí baktericidně ve stejné nebo mírně vyšší koncentraci, než je inhibiční koncentrace.

Hraniční koncentrace pro citlivost (susceptibility breakpoints)

Hraniční koncentrace pro citlivost bakterií, stanovené pro parenterální aplikaci tobramycinu, nelze použít při jeho podání ve formě aerosolu. Sputum pacientů s cystickou fibrózou totiž snižuje lokální účinnost aminoglykosidů užívaných pomocí nebulizéru. Pro potlačení růstu a bakteriální toxicity *Pseudomonas aeruginosa* by koncentrace tobramycinu ve sputu měla převýšit MIC (minimální inhibiční koncentraci) 10 krát, pro dosažení baktericidního účinku až 25 krát. V kontrolovaných klinických studiích byla koncentrace desetinásobně převyšující MIC tobramycinu na *P. aeruginosa* dosažena u 90 %, a 25 násobně u 84 % pacientů, jimž byl tobramycin aplikován. Klinický účinek tobramycinu byl dosažen i u většiny pacientů, z jejichž sputa byly vykultivovány kmeny s MIC vyšší, než je hraniční koncentrace tobramycinu pro parenterální podávání.

Citlivost

Hraniční citlivosti pro tobramycin, podávaný pomocí nebulizéru, nejsou k dispozici. Proto je třeba opatrnosti při dělení bakterií na citlivé a necitlivé k tomuto antibiotiku.

V klinických studiích bylo prokázáno zlepšení plicních funkcí u většiny pacientů (88 %), kterým byl aplikován inhalační tobramycin a u kterých byly izolovány kmeny *P. aeruginosa* s MIC tobramycinu nižší než 128 µg/ml. Nejistá klinická odpověď byla zaznamenána u pacientů, u jejichž izolátů *P. aeruginosa* byla MIC tobramycinu větší nebo rovna 128 µg/ml.

Na základě výsledků studií in vitro a/nebo studií klinických lze u bakteriálních původců, způsobujících plicní infekce u pacientů s cystickou fibrosou, očekávat následující citlivost k tobramycinu:

| | |
|-----------------|---|
| Citlivé kmeny | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> |
| Necitlivé kmeny | <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes xylosoxidans</i> |

Výsledky klinických studií ukázaly, že léčba tobramycinem byla u testovaných kmenů *P. aeruginosa* provázena mírným, avšak zřetelným zvýšením MIC tobramycinu, amikacinu a gentamicinu. K dalšímu zvýšení MIC došlo po každých dalších 6 měsících léčby, podobně jako bylo pozorováno v prvních 6 měsících léčby. Nejběžnější příčinou rezistence k aminoglykosidům, pozorovanou u kmenů *P. aeruginosa* izolovaných z chronicky infikovaných pacientů s cystickou fibrosou, je neprostupnost buňky bakterie, která způsobuje necitlivost současně ke všem aminoglykosidům. Kmeny *P. aeruginosa* izolované u pacientů s cystickou fibrosou také vykazaly adaptivní rezistenci k aminoglykosidům s charakteristickou reverzí k citlivosti po odstranění antibiotika.

Další informace

V kontrolovaných klinických studiích byla léčba přípravkem Bramitob prováděna cyklicky (28 dní léčba, 28 dní bez antibiotika). Tento postup vedl k zlepšení plicních funkcí, které se udrželo v průběhu cyklu s terapií i bez terapie.

Pacienti mladší 6 let nebyli v klinických studiích sledováni.

U pacientů léčených tobramycinem do 18 měsíců, nebylo prokázáno zvýšení rizika infekce *B. cepacia*, *S. maltophilia* nebo *A. xylosoxidans*, ve srovnání s pacienty neléčenými tobramycinem. U pacientů léčených tobramycinem byly častěji ze sputa izolovány kmeny druhu *Aspergillus*, avšak onemocnění, jako např. alergická bronchopulmonální aspergilosa, byly zjištěny vzácně a v podobné frekvenci jako v kontrolní skupině.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Po perorálním podání se jen 0,3 – 0,5 % látky objevuje v moči jakožto průkaz systémové absorpce. Po podání nebulizérem 6 pacientům s cystickou fibrosou byla průměrná absolutní biologická dostupnost 9,1 % z podané dávky. Systémová absorpce tobramycinu je velmi nízká, pokud je aerosol podáván inhalačně s limitujícím zpětným vstřebáváním látky do systémové cirkulace. Předpokládá se, že přibližně 10 % dávky podané nebulizátorem je deponováno v plicích a zbývajících 90 % zůstává v nebulizéru nebo se zachytí v orofaryngu a je spolknuta nebo pronikne do atmosféry.

Koncentrace ve sputu: 10 minut po inhalaci první dávky 300 mg přípravku Bramitob byla průměrná koncentrace tobramycinu ve sputu 695,6 µg/g (rozmezí 36 až 2638 µg/g). Tobramycin se ve sputu nekumuluje. Po 20 týdnech terapie přípravkem Bramitob byla průměrná koncentrace tobramycinu ve sputu 10 minut po inhalaci 716 µg/g (rozmezí 40 až 2530 µg/g). Byla zjištěna vysoká variabilita hodnot koncentrace tobramycinu ve sputu. Dvě hodiny po inhalaci se snížila koncentrace ve sputu na přibližně 14 % hodnot naměřených 10 minut po inhalaci.

Koncentrace v séru:

Průměrná sérová koncentrace tobramycinu 1 hodinu po jednorázovém inhalačním podání dávky 300 mg přípravku Bramitob byla u pacientů s cystickou fibrosou 0,68 µg/ml (rozmezí 0,06– 1,89 µg/ml). Po 20 týdnech terapie tobramycinem byla zjištěna průměrná sérová koncentrace tobramycinu 1 hodinu po podání 1,05 µg/ml (rozmezí od neměřitelných koncentrací až po 3,41 µg/ml).

Eliminace

Eliminace tobramycinu podaného inhalační cestou nebyla sledována.

Po intravenózním podání se systémově absorbovaný tobramycin vylučuje hlavně glomerulární filtrací. Eliminační poločas tobramycinu ze séra je přibližně 2 hodiny. Na plasmatické bílkoviny se váže méně než 10 % tobramycinu. Nevstřebaný tobramycin se pravděpodobně eliminuje do expektorovaného sputa.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity při podávání opakovaných dávek jsou cílovými orgány toxického působení ledviny a vnitřní ucho (vestibulární a kochleární aparát). Obecně jsou známky a příznaky nefrotoxicity a ototoxicity pozorovány při vyšších systémových koncentracích tobramycinu, než které jsou dosahovány při inhalaci doporučených klinických dávek.

V preklinických studiích prodloužené inhalační podávání tobramycinu po dobu 28 po sobě jdoucích dnů vyvolalo mírné, nespecifické a plně reverzibilní (po skončení terapie) známky iritace v respiračním traktu a známky renálního poškození po podání nejvyšších dávek.

Nebyly provedeny žádné studie reprodukční toxicity tobramycinu podávaného v inhalační formě, studie provedené u zvířat však zjistily, že podkožní podání dávek 100 mg/kg denně u potkanů nebyly teratogenní. U králíků subkutánní podání dávek 20-40 mg/kg vykazovalo maternální toxicitu a potraty, ale bez známek teratogenních účinků.

Vezmeme-li v úvahu data u zvířat, riziko toxicity (ototoxicity) v prenatálním období nemůže být vyloučeno.

Nebylo zjištěno, že by tobramycin byl genotoxický.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný, voda na injekci, kyselina sírová 10% a roztok hydroxidu sodného 1 mol/l.

6.2 Inkompatibility

Vzhledem k absenci studií kompatibility nemá být přípravek BRAMITOB v nebulizéru směřován s žádným jiným léčivým přípravkem.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po prvním otevření jednodávkové ampule je třeba obsah ihned spotřebovat.

Po vyjmutí z chladničky je možno přípravek uchovávat v ochranném obalu (neporušeném nebo otevřeném) při teplotě do 25°C po dobu 3 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce při teplotě 2 až 8°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Roztok přípravku BRAMITOB v jednodávkové ampuli je normálně nažloutlé barvy, někdy však dochází ke změnám zabarvení, což neznamená, že by přípravek byl méně účinný, pokud je uchováván podle doporučení.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Přípravek BRAMITOB je dodáván v jednodávkových polyetylenových ampulkách o objemu 4 ml, v zataveném vaku obsahujícím 4 ampulky.

Velikost balení: 4, 16, 28 nebo 56 jednodávkových ampulek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku, a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému použití.

Použit ihned po prvním otevření jednodávkové ampule. Použitou jednodávkovou ampuli ihned zlikvidujte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Gonzagagasse 16/16, 1010 Vídeň, Rakousko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

15/214/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 4. 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 26. 3. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 1. 2022