CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bramitob, 300 mg/4 ml, roztwór do nebulizacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy pojemnik jednodawkowy o pojemności 4 ml zawiera 300 mg tobramycyny *(Tobramycinum)*.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do nebulizacji.
Klarowny roztwór barwy żółtawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bramitob jest wskazany w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i powyżej.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania produktów leczniczych o działaniu przeciwbakteryjnym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Bramitob jest przeznaczony wyłącznie do podawania drogą wziewną, nie zaś do podawania drogą pozajelitową.
Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą.

Zalecana dawka dla dorosłych i dzieci w wieku od 6 lat to zawartość jednego pojemnika jednodawkowego (300 mg) dwa razy na dobę (rano i wieczorem) przez 28 dni. Przerwa pomiędzy kolejnymi dawkami powinna wynosić 12 godzin. Po 28 dniach leczenia produktem Bramitob należy go odstawić na okres następnych 28 dni. Należy przestrzegać cykli 28-dniowego aktywnego leczenia na przemian z 28-dniową przerwą w podawaniu leku (28 dni leczenia na zmianę z 28 dniami bez podawania leku).

Dzieci w wieku poniżej 6 lat
Nie wykazano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Bramitob u pacjentów w wieku poniżej 6 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku
Tobramycynę należy stosować z zachowaniem środków ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku, u których może być zaburzona czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Tobramycynę należy stosować z zachowaniem środków ostrożności u pacjentów, u których rozpoznano lub podejrzewa się zaburzenia czynności nerek. Jeśli wystąpią objawy neurotoksyczności, leczenie produktem Bramitob należy przerwać do chwili, gdy stężenie tobramycyny w surowicy zmniejszy się do wartości poniżej 2 µg/ml (patrz punkt 4.4.).
Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu leczniczego Bramitob u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dawkowania nie ustala się w zależności od masy ciała pacjenta. Każdemu pacjentowi podaje się zawartość jednego pojemnika jednodawkowego produktu leczniczego Bramitob (300 mg tobramycyny) dwa razy na dobę.
Leczenie tobramycyną należy kontynuować cyklicznie, dopóki w opinii lekarza pacjent odnosi korzyści kliniczne ze stosowania produktu leczniczego Bramitob w ramach schematu leczenia. Jeśli nastąpi widoczne pogorszenie kliniczne stanu płuc, należy rozważyć wprowadzenie dodatkowego leczenia przeciwko bakteriom *Pseudomonas*.

Sposób podawania
Jednodawkowy pojemnik należy otworzyć tuż przed użyciem. Wszelkie pozostałości roztworu, który nie został od razu zużyty, należy wyrzucić i nie przechowywać do ponownego użycia. Bramitob należy podawać z zachowaniem ogólnych standardów dotyczących higieny. Stosowany sprzęt powinien być czysty i sprawny; nebulizator, który jest przeznaczony wyłącznie do osobistego użytku, należy utrzymywać w czystości i regularnie dezynfekować.
Informacje dotyczące czyszczenia i dezynfekcji nebulizatora zamieszczone są w instrukcji obsługi nebulizatora.

Maksymalna tolerowana dawka dobowa
Nie określono maksymalnej tolerowanej dawki dobowej produktu leczniczego Bramitob.

Instrukcja otwierania pojemnika
1) Zgiąć pojemnik jednodawkowy w obu kierunkach.
2) Oderwać pojemnik jednodawkowy z lekiem od paska z pozostałymi pojemnikami (najpierw górną, a potem środkową część pojemnika).
3) Otworzyć pojemnik jednodawkowy z lekiem, obracając nakrętkę w kierunku wskazanym przez strzałkę.
4) Lekko uciskając ścianki pojemnika jednodawkowego przelać lek do szklanej tuby nebulizatora.

Zawartość jednego pojemnika jednodawkowego (300 mg), przelaną do nebulizatora, należy podawać drogą wziewną przez okres około 15 minut. W trakcie rozwoju farmaceutycznego Bramitob dokonano oceny działania produktu wykorzystując nebulizator wielokrotnego stosowania PARI LC PLUS, wyposażony w **sprężarkę PARI TURBO BOY** (szybkość uwalniania leku wynosi 6.2 mg/min, całkowita dostarczona dawka leku wynosi 92,8 mg, średnia aerodynamiczna średnica cząstek wynosi: D_{10} 0,65 µm, D_{50} 3,15µm, D_{90} 8,99µm) **lub nebulizator PARI LC SPRINT wyposażony w sprężarkę PARI BOY Sx (**szybkość uwalniania leku wynosi 6,7 mg/min, całkowita dostarczona dawka leku wynosi 99,8 mg, średnia aerodynamiczna średnica cząstek wynosi: D_{10} 0,70 µm, D_{50} 3,36µm, D_{90} 9,41µm).

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Bramitob w przypadku podawania za pomocą innych systemów nebulizatorów.

Podczas podawania produktu leczniczego Bramitob drogą wziewną pacjent siedzi lub stoi prosto, oddychając normalnie przez ustnik nebulizatora. Klamerki na nos mogą ułatwić pacjentowi oddychanie ustami. Pacjent powinien kontynuować standardowy schemat postępowania w zakresie fizjoterapii klatki piersiowej. Jeśli zajdzie konieczność kliniczna, należy kontynuować przyjmowanie odpowiednich leków rozszerzających oskrzela. U pacjentów otrzymujących kilka

różnych leków działających na układ oddechowy, zaleca się, aby przyjmować w następującej kolejności: lek rozszerzający oskrzela, zabieg fizjoterapii, inne leki przyjmowane drogą wziewną i na końcu Bramitob.

Produktu leczniczego Bramitob nie należy mieszać z innymi lekami podawanymi drogą wziewną.

4.3 Przeciwwskazania

Podawanie produktu leczniczego Bramitob jest przeciwwskazane u wszystkich pacjentów z nadwrażliwością na tobramycynę, na jakikolwiek inny aminoglikozyd lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
Jest ono również przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących silne leki moczopędne, takie jak: furosemid lub kwas etakrynowy, które wykazują działanie ototoksyczne.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia ogólne
Podczas stosowania tobramycyny należy zachować ostrożność, jeśli u pacjenta stwierdzono lub podejrzewa się zaburzenia czynności nerek, słuchu, zaburzeniami układu przedsionkowego lub przewodnictwa nerwowo-mięśniowego lub występuje ciężkie, czynne krwioplucie.

Jeśli u pacjenta rozpoznano lub podejrzewa się zaburzenia czynności nerek lub jeśli początkowo prawidłowa czynność nerek uległa zaburzeniu w trakcie leczenia tobramycyną, należy dokładnie kontrolować czynność nerek oraz czynność ósmego nerwu czaszkowego. Jeśli wystąpią objawy wskazujące na zaburzenie czynności nerek, układu przedsionkowego i (lub) słuchu, należy przerwać podawanie lub zmodyfikować dawkowanie leku.

Aby kontrolować stężenie tobramycyny w surowicy, krew należy pobierać tylko z żyły, a nie z palca, gdyż metoda ta nie jest zatwierdzona. Zaobserwowano, że zanieczyszczenie skóry palców tobramycyną, które następuje w trakcie przygotowania leku do nebulizacji, może być przyczyną zafałszowanych wyników badań wskazujących na zwiększone stężenie leku we krwi. Zanieczyszczenia tego nie da się do końca usunąć podczas mycia rąk przed pobraniem krwi do badań.

Skurcz oskrzeli
Po podaniu leków drogą wziewną może wystąpić skurcz oskrzeli, o czym donoszono po podaniu tobramycyny metodą nebulizacji. Pierwszą dawkę produktu leczniczego Bramitob należy podawać pod nadzorem lekarskim, a jeśli pacjent już stosuje lek rozszerzający oskrzela, powinien go przyjąć przed nebulizacją. Przed i po nebulizacji należy określić pierwszosekundową wymuszoną objętość wydechową (FEV_1, ang. forced expiratory volume). Jeśli u pacjenta nieprzyjmującego leku rozszerzającego oskrzela wystąpią objawy świadczące o wystąpieniu skurczu oskrzeli wywołanego leczeniem tobramycyną, badanie należy powtórzyć innym razem, podając lek rozszerzający oskrzela. Wystąpienie skurczu oskrzeli pomimo zastosowania leku rozszerzającego oskrzela może świadczyć o reakcji alergicznej. Jeśli podejrzewa się występowanie reakcji alergicznej, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Bramitob. Skurcz oskrzeli należy odpowiednio leczyć.

Zaburzenia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego
Tobramycynę należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów z zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, takimi jak choroba Parkinsona i inne stany charakteryzujące się osłabieniem mięśni, w tym miastenia, ponieważ aminoglikozydy mogą zwiększać osłabienie mięśni ze względu na możliwe działanie kuraropodobne na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Toksyczny wpływ na nerki
Mimo że toksyczny wpływ aminoglikozydów na nerki wiązano z pozajelitowym podaniem leku, w badaniach klinicznych nie znaleziono dowodów na toksyczne działanie tobramycyny na nerki, jednak po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ostre uszkodzenie nerek (ang. acute kidney injury, AKI) związane ze stosowaniem tobramycyny podawanej wziewnie (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta stwierdzono lub podejrzewa się występowanie zaburzeń czynności nerek, podczas stosowania tobramycyny należy zachować ostrożność oraz kontrolować stężenie tobramycyny w surowicy, tj. należy oznaczyć stężenia leku po dwóch lub trzech dawkach, aby w razie konieczności można było zmodyfikować dawkę, a także co trzy-cztery dni w trakcie leczenia. Jeśli u pacjenta nastąpi zmiana czynności nerek, należy częściej oznaczać stężenie leku we krwi i odpowiednio zmodyfikować jego dawkę lub przerwy między dawkami. Do badań klinicznych nie zakwalifikowano pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, tj. stężeniem kreatyniny w surowicy >2 mg/dl (176,8 µmol/l).

Zgodnie z obecną praktyką kliniczną zaleca się przeprowadzenie oceny czynność nerek w chwili rozpoczynania leczenia. Ponadto czynność nerek należy okresowo ponownie ocenić, regularnie kontrolując stężenie mocznika i kreatyniny, przynajmniej po każdych 6 pełnych cyklach leczenia tobramycyną (leczenie tobramycyną podawaną metodą nebulizacji trwające 180 dni). Jeśli potwierdzi się toksyczny wpływ na nerki, leczenie tobramycyną należy przerwać aż do chwili, gdy minimalne stężenie leku w surowicy zmniejszy się poniżej 2 µg/ml. Wówczas leczenie tobramycyną można wznowić po konsultacji ze specjalistą. Jeśli pacjent otrzymuje jednocześnie aminoglikozydy drogą pozajelitową, należy go ściśle kontrolować ze względu na ryzyko kumulacji działań toksycznych.

Systematyczne kontrolowanie czynności nerek jest szczególnie ważne u pacjentów w podeszłym wieku z czynnością nerek osłabioną w takim stopniu, że wyniki rutynowych badań przesiewowych, takie jak stężenie mocznika lub kreatyniny w surowicy krwi, nie wskazują na zaburzenia czynności nerek. Bardziej przydatne może być oznaczenie klirensu kreatyniny.
Mocz należy badać, aby sprawdzić, czy występuje zwiększone wydalanie białek, komórek i wałeczków. Okresowo należy oznaczać stężenie kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny (preferowane zamiast oznaczania stężenia mocznika we krwi).

Działanie ototoksyczne
Po pozajelitowym podawaniu aminoglikozydów notowano działanie ototoksyczne, objawiające się uszkodzeniem zarówno słuchu, jak i układu przedsionkowego. Działanie toksyczne na układ przedsionkowy może objawiać się zaburzeniami równowagi, ataksją i zawrotami głowy.
Podczas kontrolowanych badań klinicznych z tobramycyną obserwowano nieznaczny niedosłuch i zawroty głowy, natomiast podczas kontrolowanych badań klinicznych z innymi lekami zawierającymi tobramycynę do podawania metodą nebulizacji, nie wystąpiło działanie ototoksyczne, określone jako uczucie utraty słuchu lub w badaniu audiometrycznym.
W otwartych badaniach klinicznych oraz w badaniach po w prowadzeniu produktu do obrotu, u niektórych pacjentów otrzymujących długotrwale w przeszłości dożylnie aminoglikozydy, wystąpiła utrata słuchu.
Lekarz powinien wziąć pod uwagę ryzyko wywołanych przez aminoglikozydy toksycznych działań na układ przedsionkowy i ślimaka i przez cały czas leczenia produktem leczniczym Bramitob powinien kontrolować czynność narządu słuchu pacjenta. U pacjentów z czynnikami ryzyka związanymi z wcześniejszym długotrwałym leczeniem aminoglikozydami o działaniu ogólnoustrojowym, może być konieczność dokonanie oceny audiologicznej przed rozpoczęciem leczenia tobramycyną. Wystąpienie u pacjenta szumów usznych należy traktować z uwagą, ponieważ jest to objaw ototoksyczności. Jeśli podczas leczenia aminoglikozydami pacjent informuje o szumach usznych lub utracie słuchu, lekarz powinien ocenić, czy konieczność jest przeprowadzenie badań audiologicznych. Jeśli jest to możliwe, zaleca się wykonanie następujących po sobie audiogramów u leczonych długotrwale pacjentów, którzy są narażeni na szczególnie wysokie ryzyko działania ototoksycznego. Jeśli pacjent przyjmuje jednocześnie aminoglikozydy

drogą pozajelitową, należy go odpowiednio kontrolować ze względu na ryzyko kumulacji działań toksycznych.

Krwioplucie
Inhalacja roztworów podawanych metodą nebulizacji może wywołać odruch kaszlu. Produkt leczniczy Bramitob w postaci wziewnej u pacjentów z czynnym, ciężkim krwiopluciem można stosować tylko wtedy, jeśli uważa się, że korzyści z leczenia przewyższają ryzyko, w tym ryzyko dalszego krwotoku.

Oporność mikrobiologiczna
W badaniach klinicznych stwierdzono zwiększenie minimalnego stężenia aminoglikozydów hamującego wzrost szczepów *P. aeruginosa* wyizolowanych od niektórych pacjentów leczonych tobramycyną w postaci wziewnej. Istnieje teoretyczne ryzyko, że u pacjentów leczonych tobramycyną podawaną metodą nebulizacji mogą rozwinąć się szczepy *P. aeruginosa* oporne na tobramycynę podawaną dożylnie (patrz punkt 5.1). W badaniach klinicznych brak danych dotyczących pacjentów zakażonych *Burkholderia cepacia*.

Informacje dotyczące podawania produktu leczniczego podczas ciąży i laktacji, patrz punkt 4.6.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy unikać stosowania produktu leczniczego Bramitob razem z innymi lekami o silnym działaniu nefrotoksycznym lub ototoksycznym i (lub) bezpośrednio po nich. Niektóre leki moczopędne mogą zwiększać toksyczność aminoglikozydów w wyniku zmiany stężenia antybiotyku w surowicy krwi i tkankach. Produktu leczniczego Bramitob nie należy podawać jednocześnie z furosemidem, kwasem etakrynowym, mocznikiem lub mannitolem podanym dożylnie i doustnie.

<u>Inne produkty lecznicze, które zwiększają potencjalną toksyczność aminoglikozydów podawanych pozajelitowo:</u>
- amfoterycyna B, cefalotyna, cyklosporyna, takrolimus, polimiksyny (ryzyko nasilenia działań toksycznych na nerki), związki platyny (ryzyko nasilenia działań toksycznych na nerki i działań ototoksycznych);
- inhibitory cholinoesterazy, toksyna botulinowa: ze względu na wpływ na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, należy wystrzegać się jednoczesnego podawania z tobramycyną.

<u>Inne</u>
W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących tobramycynę w nebulizacji jednocześnie z dornazą alfa, mukolitykami, beta-agonistami, kortykosteroidami w postaci wziewnej oraz innymi doustnymi lub pozajelitowymi antybiotykami działającymi przeciwko bakteriom *Pseudomonas*, wykazano wystąpienie działań niepożądanych podobnych do obserwowanych w grupie kontrolnej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produktu leczniczego Bramitob nie należy stosować podczas ciąży i laktacji, chyba że korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu lub dziecka.

<u>Ciąża</u>
Brak odpowiednich danych z zastosowaniem tobramycyny podawanej drogą wziewną u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na teratogenne działanie tobramycyny (patrz punkt 5.3). Jednak aminoglikozydy mogą mieć szkodliwe działanie na płód (np. powodować wrodzoną głuchotę), gdy u kobiety ciężarnej występuje ich wysokie stężenie ogólnoustrojowe. Jeśli Bramitob stosuje się podczas ciąży lub jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego Bramitob, należy poinformować ją o ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią
Tobramycyna podawana ogólnoustrojowo jest wydzielana z mlekiem kobiecym. Nie wiadomo czy tobramycyna podawana drogą wziewną spowoduje, że stężenia tobramycyny w surowicy będą na tyle wysokie, by można je wykryć w mleku kobiecym. Ze względu na ryzyko ototoksyczności i nefrotoksyczności tobramycyny u małych dzieci, należy zdecydować czy zakończyć karmienie piersią, czy przerwać leczenie produktem Bramitob.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu Bramitob na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
Na podstawie zgłaszanych działań niepożądanych jest mało prawdopodobne, by tobramycyna wpływała na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania maszyn. Jeśli pacjent zamierza prowadzić pojazdy lub obsługiwać maszyny, należy go jednak ostrzec o możliwości wystąpienia zawrotów głowy i (lub) zaburzeń równowagi.

4.8 Działania niepożądane

W kontrolowanych badaniach klinicznych (4) i niekontrolowanych badaniach klinicznych (1) z zastosowaniem produktu leczniczego Bramitob (z udziałem 565 pacjentów) działania niepożądane dotyczyły najczęściej układu oddechowego (kaszel i dysfonia).

Działania niepożądane, jakie odnotowano w badaniach klinicznych (patrz poniżej) sklasyfikowano następująco: często (≥1/100 i <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 i <1/100), rzadko (≥1/10 000 i <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia grzybicze, kandydoza jamy ustnej	niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy, niedosłuch, głuchota neurosensoryczna (patrz punkt 4.4.)	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel, dysfonia	często
	zmniejszenie wartości natężonej objętości wydechowej, duszność, rzężenia, krwioplucie, ból gardła, kaszel z odpluwaniem	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	nadmierne wydzielanie śliny, zapalenie języka, ból w nadbrzuszu, nudności	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, suchość błon śluzowych	niezbyt często
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności aminotransferaz	niezbyt często

W kontrolowanych badaniach klinicznych z innymi produktami leczniczymi zawierającymi tobramycynę, podawanych metodą nebulizacji, dysfonia i szumy uszne były jedynymi działaniami niepożądanymi, jakie zgłaszano u znaczącej większości pacjentów leczonych tobramycyną; występowały odpowiednio u 13% pacjentów leczonych tobramycyną vs 7% pacjentów w grupie kontrolnej i u 3% pacjentów leczonych tobramycyną vs 0% pacjentów w grupie kontrolnej. Szumy uszne były przemijające i ustępowały po zaprzestaniu leczenia tobramycyna, i nie były związane z

trwałą utratą słuchu w badaniu audiometrycznym. Ryzyko szumów nie zwiększało się w powtarzanych cyklach stosowania tobramycyny.

Do dodatkowych działań niepożądanych, z których część jest następstwem choroby podstawowej, a dla których nie można wykluczyć związku ze stosowaniem tobramycyny, należały: przebarwienie plwociny, zakażenia dróg oddechowych, bóle mięśni, polipy nosa i ucha środkowego.

Ponadto zbiorcze dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu obejmują następujące działania niepożądane tobramycyny stosowanej z nebulizatora (według klasyfikacji częstości występowania przedstawionej powyżej).

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**	**Częstość**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie krtani	rzadko
	zakażenie grzybicze, kandydoza jamy ustnej	bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	limfadenopatia	bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje nadwrażliwości	bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	jadłowstręt	rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, ból głowy, bezgłos	rzadko
	senność	bardzo rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	szum uszny, utrata słuchu (patrz punkt 4.4)	rzadko
	zaburzenia ucha, ból ucha	bardzo rzadko
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel, zapalenie gardła, dysfonia, duszność	niezbyt często
	skurcz oskrzeli, dyskomfort w klatce piersiowej, zaburzenia płuc, krwioplucie, krwawienie z nosa, zapalenie błony śluzowej nosa, astma, kaszel z odpluwaniem	rzadko
	hiperwentylacja, niedotlenienie, zapalenie zatok	bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	ostre uszkodzenie nerek (AKI) (patrz punkt 4.4)	częstość nieznana
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	zaburzenia smaku, owrzodzenie jamy ustnej, wymioty, nudności	rzadko
	biegunka, bóle brzucha	bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	rzadko
	pokrzywka, świąd	bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców	bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie, gorączka, ból w klatce piersiowej, ból, nudności	rzadko
	złe samopoczucie	bardzo rzadko
Badania diagnostyczne	zmniejszenie wartości w testach czynnościowych płuc	rzadko

W otwartych badaniach klinicznych i obserwacjach po wprowadzeniu produktu do obrotu, u niektórych pacjentów przyjmujących długotrwale w przeszłości lub jednocześnie aminoglikozydy dożylnie, stwierdzono utratę słuchu (patrz punkt 4.4).

Aminoglikozydy podawane drogą pozajelitową mogą powodować nadwrażliwość, działanie ototoksyczne i neurotoksyczne (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,
Tel.: +48 22 49 21 301
Faks:+48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy
Biodostępność ogólnoustrojowa tobramycyny po podaniu leku drogą wziewną jest mała.
Do objawów przedawkowania leku w postaci aerozolu może należeć ciężka chrypka.
W razie przypadkowego połknięcia produktu leczniczego Bramitob, wystąpienie działań toksycznych jest mało prawdopodobne, ponieważ tobramycyna słabo się wchłania z przewodu pokarmowego.
W przypadku nieumyślnego dożylnego podania produktu leczniczego Bramitob, mogą wystąpić objawy przedmiotowe i podmiotowe pozajelitowego przedawkowania tobramycyny, takie jak: zawroty głowy, szumy uszne, zaburzenia równowagi, utrata słuchu, zespół zaburzeń oddechowych i (lub) blokada przewodnictwa nerwowo-mięśniowego oraz zaburzenia czynności nerek.

Leczenie
Jeśli wystąpią objawy ostrej toksyczności, produkt Bramitob należy natychmiast odstawić i skontrolować czynność nerek. W monitorowaniu przedawkowania może być pomocne oznaczenie stężenia tobramycyny w surowicy. W przypadku jakiegokolwiek przedawkowania, należy rozważyć możliwość wystąpienia interakcji i zmian w eliminacji produktu leczniczego Bramitob lub innych leków.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: aminoglikozydy przeciwbakteryjne, kod ATC: J01GB01.

Tobramycyna jest antybiotykiem aminoglikozydowym wytwarzanym przez *Streptomyces tenebrarius*. Tobramycyna działa głównie poprzez zaburzanie syntezy białka, co prowadzi do zmian przepuszczalności błony komórkowej, postępującego zniszczenia otoczki komórki i w końcu do śmierci komórki. Tobramycyna ma działanie bakteriobójcze w stężeniach równych lub nieznacznie przewyższających stężenia hamujące wzrost.

Stężenia graniczne
Wartości graniczne określające wrażliwość drobnoustrojów na tobramycynę podawaną pozajelitowo nie są odpowiednie w przypadku tobramycyny stosowanej w postaci wziewnej w mukowiscydozie, gdyż plwocina hamuje miejscową aktywność aminoglikozydów podawanych metodą nebulizacji. Konieczne jest więc, by stężenie tobramycyny w plwocinie po podaniu

wziewnym było odpowiednio 10- i 25-krotnie większe niż minimalne stężenie hamujące (MIC, ang. minimal inhibitory concentration) odpowiednio wzrost i aktywność bakterii *P. aeruginosa.* W kontrolowanych badaniach klinicznych u 90% pacjentów poddanych leczeniu tobramycyną stężenie leku w plwocinie przekraczało dziesięciokrotnie największe wartości MIC określone dla *P. aeruginosa* w hodowli z próbek uzyskanych od pacjentów, a u 84% pacjentów stężenie to przekraczało 25-ciokrotnie największe wartości MIC. Korzyści terapeutyczne nadal uzyskuje się u większości pacjentów, u których wartości MIC w hodowlach szczepów bakteryjnych przekraczają wartości graniczne po podaniu pozajelitowym.

Wrażliwość
Jeśli brak konwencjonalnych wartości granicznych dotyczących wrażliwości na lek podany metodą nebulizacji, należy zachować ostrożność określając, czy drobnoustrój jest wrażliwy, czy oporny na tobramycynę podaną wziewnie z nebulizatora.
W badaniach klinicznych z zastosowaniem tobramycyny podanej wziewnie, u większości pacjentów (88%), u których początkowe wartości MIC dla wyodrębnionych szczepów *P. aeruginosa* były mniejsze niż 128 µg/ml, obserwowano poprawę czynności płuc zastosowaniu wyniku leczenia tobramycyną. U pacjentów, u których wartość początkowa MIC dla wyodrębnionego szczepu *P. aeruginosa* jest równa lub większa niż 128 µg/ml, jest mniej prawdopodobna pozytywna reakcja na leczenie.
Na podstawie danych *in vitro* i (lub) doświadczeń z badań klinicznych, spodziewana jest następująca wrażliwość na leczenie tobramycyną drobnoustrojów związanych z zakażeniem płuc w mukowiscydozie.

Wrażliwe	*Pseudomonas aeruginosa* *Haemophilus influenzae* *Staphylococcus aureus*
Oporne	*Burkholderia cepacia* *Stenotrophomonas maltophilia* *Alcaligens xylosoxidans*

W badaniach klinicznych osób leczonych tobramycyną wykazano niewielkie, lecz wyraźne zwiększenie wartości MIC dla tobramycyny, amikacyny i gentamycyny w stosunku do testowanych wyodrębnionych szczepów *P. aeruginosa*. Każde kolejne 6 miesięcy leczenia powodowało znaczne zwiększenie tych wartości, porównywalne do obserwowanego w ciągu 6 miesięcy badań kontrolnych. Głównym mechanizmem oporności na aminoglikozydy, obserwowanym u bakterii *P. aeruginosa* wyizolowanych od pacjentów z mukowiscydozą z przewlekłym zakażeniem bakteryjnym, jest nieprzepuszczalność błony, określona jako ogólny brak wrażliwości na wszystkie aminoglikozydy. Wykazano, że *P. aeruginosa* wyizolowane od pacjentów z mukowiscydozą, przejawiają adaptacyjną oporność na aminoglikozydy, charakteryzującą się powrotem do wrażliwości po odstawieniu antybiotyku.

Inne informacje
W kontrolowanych badaniach klinicznych, leczenie produktem Bramitob prowadzone w naprzemiennych cyklach, jak opisanych powyżej, prowadziło do poprawy czynności płuc, z wynikami utrzymującymi się powyżej wartości początkowych przez cały okres podawania leku i 28 dniowe okresy bez leku.
W badaniach klinicznych z tobramycyną brak danych dotyczących pacjentów w wieku poniżej 6 lat.
Nie wykazano, by u pacjentów leczonych tobramycyną przez okres 18 miesięcy, występowało większe ryzyko zakażeń *B. cepacia, S. maltophilia* lub *A. xylosoxidans*, niż można byłoby spodziewać się u pacjentów nieleczonych tobramycyną. W plwocinie pacjentów leczonych tobramycyną wykrywano częściej grzyby z rodzaju *Aspergillus*; jednakże odnotowano rzadko powikłania w postaci alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej (AAOP), występujące z taka samą częstością, jak w grupie kontrolnej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja
Po podaniu doustnym tylko 0,3 do 0,5% leku pojawia się w moczu, co potwierdza ogólnoustrojowe wchłanianie. Po podaniu z nebulizatora, średnia całkowita biodostępność leku, jaką badano u 6 pacjentów z mukowiscydozą, stanowiła około 9,1% dawki. Po podaniu leku drogą wziewną, ogólnoustrojowe wchłanianie tobramycyny jest bardzo małe; biorąc pod uwagę ograniczony wychwyt inhalowanego leku do krążenia ustrojowego, szacuje się, że około 10% masy leku przyjętej początkowo w nebulizacji odkłada się w płucach, a pozostałe 90% zostaje w nebulizatorze, jest zatrzymane w gardle i połknięte albo zostaje uwolnione do atmosfery.

Stężenia w plwocinie. Dziesięć minut po przyjęciu drogą wziewną pierwszej dawki 300 mg produktu leczniczego Bramitob, średnie stężenie tobramycyny w plwocinie wynosiło 695,6 µg/g (przedział: od 36 do 2,638 µg/g). Dawki tobramycyny nie kumulują się w plwocinie; po 20 tygodniach leczenia produktem Bramitob, średnie stężenie tobramycyny w plwocinie mierzone po 10 minutach po inhalacji wynosiło 716,9 µg/g (przedział: od 40 do 2,530 µg/g). Obserwowano duże zróżnicowanie stężeń tobramycyny w plwocinie. Dwie godziny po przyjęciu leku drogą wziewną, stężenia w plwocinie zmniejszyły się do około 14% wartości, jaką zmierzono po 10 minutach po inhalacji tobramycyny.

Stężenia w surowicy krwi. Średnie stężenie tobramycyny w surowicy krwi po 1 godzinie po inhalacji pojedynczej dawki 300 mg produktu leczniczego Bramitob u pacjentów z mukowiscydozą wynosiło 0,68 µg/ml (przedział: 0,06 do 1,89 µg/ml). Po 20 tygodniach leczenia tobramycyną, średnie stężenie leku w surowicy po 1 godzinie po przyjęciu dawki, wynosiło 1,05 µg/ml (przedział: poniżej granicy oznaczalności do 3,41 µg/ml).

Eliminacja
Nie badano wydalania tobramycyny podawanej drogą wziewną.
Po podaniu dożylnym, tobramycyna wchłonięta ogólnoustrojowo jest wydalana głównie w wyniku przesączania kłębuszkowego. Okres półtrwania tobramycyny w fazie eliminacji z surowicy wynosi około 2 godziny. Mniej niż 10% tobramycyny ulega związaniu z białkami osocza.
Tobramycyna niewchłonięta po przyjęciu, ulega prawdopodobnie eliminacji głównie z odkrztuszaną plwociną.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym stwierdzono, że narządami docelowymi są nerki oraz układ przedsionkowy i ślimak. Zasadniczo objawy przedmiotowe i podmiotowe charakterystyczne dla nefrotoksyczności i ototoksyczności obserwuje się, jeśli stężenia ogólnoustrojowe tobramycyny są większe, niż osiągane po wziewnym podaniu leku w zalecanej dawce leczniczej.
W badaniach przedklinicznych, podawanie tobramycyny drogą wziewną przez 28 kolejnych dni, powodowało nieznaczne, nieswoiste i w pełni ustępujące (po przerwaniu leczenia) objawy podrażnienia dróg oddechowych oraz objawy działań toksycznych na nerki, po podaniu największych dawek.
Nie przeprowadzono badań toksykologicznych dotyczących wpływu na reprodukcję tobramycyny podawanej wziewnie, jednak podskórne podanie dawek do 100 mg/kg mc./dobę w okresie organogenezy u szczurów nie wykazało działania teratogennego. U królików podskórne podanie dawek 20 do 40 mg/kg mc. wywołało działania toksyczne u samic oraz poronienia, jednak bez dowodów potwierdzających działanie teratogenne.
Biorąc pod uwagę dane uzyskane z badań na zwierzętach, nie można wykluczyć ryzyka działań toksycznych (np. ototoksycznych) w wyniku narażenia na działanie leku w okresie prenatalnym.
Nie wykazano działania genotoksycznego tobramycyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas siarkowy
Sodu wodorotlenek (do ustalenia wartości pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z powodu braku badań dotyczących zgodności farmaceutycznych innymi lekami, produktu leczniczego nie należy mieszać w nebulizatorze z żadnym innym lekiem.

6.3 Okres ważności

2 lata.
Po pierwszym otwarciu pojemnika jednodawkowego: zużyć od razu.
Trwałość w okresie użytkowania: koperty z produktem Bramitob (nienaruszone lub otwarte) można przechowywać do 3 miesięcy w temperaturze do 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2-8°C).
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Produkt Barmitob w pojemniku jednodawkowym ma zwykle barwę żółtawą; mogą wystąpić pewne zmiany barwy roztworu, co nie świadczy o żadnej utracie właściwości leku, jeśli produkt przechowywano zgodnie z zaleceniami.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Lek jest dostępny w pojemnikach jednodawkowych o pojemności 4 ml, wykonanych z polietylenu, umieszczonych w zafoliowanych kopertach, po 4 pojemniki jednodawkowe w każdej.
Wielkości opakowań: 4 jednodawkowe pojemniki po 4 ml
16 jednodawkowych pojemników po 4 ml
28 jednodawkowych pojemników po 4 ml
56 jednodawkowych pojemników po 4 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wyłącznie do jednokrotnego użycia.
Należy zużyć bezpośrednio po pierwszym otwarciu pojemnika jednodawkowego. Pojemnik jednodawkowy należy wyrzucić natychmiast po użyciu.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A
43122 Parma, Włochy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 12796

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 kwietnia 2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01 marca 2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.06.2026