

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bramitob 300 mg sumutinliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 4 ml:n kerta-annospakkaus sisältää 300 mg tobramysiiniä.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Sumutinliuos.
Kirkas, kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kystistä fibroosia sairastaville 6-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille *Pseudomonas aeruginosan* aiheuttaman kroonisen keuhkoinfektion hoitoon.

Paikalliset viranomaisohjeet antibakteeristen lääkevalmisteiden tarkoituksenmukaisesta käytöstä tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Bramitob on tarkoitettu ainoastaan inhalaatioon, ei parenteraaliseen käyttöön.
Hoito tulee aloittaa kystisen fibroosin hoitoon erikoistuneen lääkärin valvonnassa.
Suositeltava annos aikuisille ja yli 6-vuotiaille lapsille on yksi kerta-annospakkaus (300 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa (aamuisin ja iltaisin) 28 päivän ajan. Annosvälin tulee olla mahdollisimman tarkkaan 12 tuntia. 28 päivän Bramitob-hoitojakson jälkeen pidetään 28 päivän hoitotauko. Hoito jaksotetaan vuorottelemalla 28 päivän hoitojaksojen ja 28 päivän hoitotaukojen välillä.

Alle 6-vuotiaat lapset

Bramitobin turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Ääkkäät potilaat

Tobramysiiniä on käytettävä varoen ääkkäillä potilailla, joilla saattaa olla heikentynyt munuaistoiminta (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Tobramysiiniä on käytettävä varoen potilailla, joilla tiedetään tai epäillään olevan munuaisten vajaatoiminta. Jos munuaistoksisuutta esiintyy, Bramitob-hoito on keskeytettävä kunnes tobramysiinin seerumipitoisuus laskee alle 2 µg/ml (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Bramitob-annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta.

Annostus ei määräydy painon mukaan. Annostus on kaikille potilaille yksi kerta-annospakkaus Bramitobia (300 mg tobramysiiniä) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Syklistä tobramysiinihoitoa on jatkettava niin pitkään kun lääkäri arvioi, että Bramitobin sisällyttämisestä hoitoon on potilaalle kliinistä hyötyä. Antipseudomonaalista lisälääkitystä on harkittava, jos keuhkotoiminnan statuksessa tapahtuu kliinistä huonontumista.

Antotapa

Kerta-annospakkaus on avattava juuri ennen käyttöä. Ylijäävä liuos, jota ei käytetä välittömästi, on hävitettävä, eikä sitä saa säilyttää myöhempää käyttöä varten.

Yleisiä hygieniavaatimuksia on noudatettava Bramitobia annosteltaessa. Käytettävän laitteen on oltava puhdas, ja sen on toimittava kunnolla. Sumutin, joka on tarkoitettu vain henkilökohtaiseen käyttöön, on pidettävä puhtaana, ja se on desinfioitava säännöllisesti.

Katso sumuttimen mukana tulevat ohjeet sumuttimen puhtaanapitoa ja desinfiointia varten.

Suurin siedetty päiväannos

Bramitobin suurinta siedettyä päiväannosta ei ole määritelty.

Pakkauksen avaamisohjeet:

- 1) Taivuttele kerta-annospakkausta vastakkaisiin suuntiin.
- 2) Irrota kerta-annospakkaus repäisy-pakkauksesta aloittaen ensin ylhäältä ja siirtyen sitten pakkauksen keskiosaan.
- 3) Avaa kerta-annospakkaus kiertämällä korkkia nuolen osoittamaan suuntaan.
- 4) Anna valmisteeseen valua sumuttimeen painamalla maltillisella voimalla kerta-annospakkauksen seinämiä.

Yhden kerta-annospakkauksen sisältö (300 mg) tyhjennetään sumuttimeen ja inhaloidaan noin 15 minuutin ajan toistuvaan käyttöön tarkoitettulla PARI LC PLUS -sumuttimella, jossa on mukana **PARI TURBO BOY -kompressori** (lääkkeen antonopeus 6,2 mg/min, annetun lääkkeen kokonaismäärä 92,8 mg, aerodynaamisen halkaisijan massamediaani D₁₀ 0,65 µm, D₅₀ 3,15 µm ja D₉₀ 8,99 µm), tai PARI LC SPRINT -sumuttimella, jossa on mukana **PARI BOY Sx -kompressori** (lääkkeen antonopeus 6,7 mg/min, annetun lääkkeen kokonaismäärä 99,8 mg, aerodynaamisen halkaisijan massamediaani D₁₀ 0,70 µm, D₅₀ 3,36 µm ja D₉₀ 9,41 µm).

Bramitob inhaloidaan istuma-asennossa tai pystyasennossa seisten hengittäen normaalisti sumuttimen suukappaleen kautta. Nenäpinne voi auttaa potilasta hengittämään suun kautta. Potilaan tulee jatkaa aiempaa hengitysvalmennusta. Sopivan bronkodilataattorin käyttöä tulee jatkaa tarpeen mukaan. Mahdolliset erilaiset hengityshoidot tulee antaa seuraavassa järjestyksessä: keuhkoputkia laajentava lääke, hengitysvalmennus, muut inhaloitavat lääkkeet sekä lopuksi Bramitob. Bramitobia ei saa sekoittaa muiden inhaloitavien lääkevalmisteiden kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

Bramitobin anto on vasta-aiheista kaikille potilaille, joilla on yliherkkyys tobramysiinille, muille aminoglykosideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Sen anto on vasta-aiheista myös potilaille, jotka saavat potentia diureettia, kuten furosemidia tai etakryniinihappoa, joiden on osoitettu olevan ototoksisia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleiset varoitukset

Tobramysiiniä on käytettävä varoen potilailla, joilla tiedetään tai epäillään olevan munuaisten toimintahäiriö, kuulo-, tasapaino- tai neuromuskulaarinen toimintahäiriö tai vaikea aktiivinen veriyskä. Munuaisten ja kuulo-tasapainohermon toimintaa on seurattava tarkasti potilailla, joilla tiedetään tai epäillään olevan munuaisten vajaatoiminta sekä potilailla, joilla munuaisten toiminta on hoidon alussa normaali mutta joille kehittyy merkkejä munuaisten toimintahäiriöstä hoidon aikana. Hoito on

keskeytettävä tai annostusta on muutettava, mikäli munuaisten, tasapainon ja/tai kuulon toimintahäiriöitä esiintyy.

Seerumin tobramysiinipitoisuus tulisi tutkia ainoastaan laskimonäytteestä, ei sormenpääverinäytteestä, joka on validoimaton menetelmä. On havaittu, että tobramysiiniannoksen valmistelusta ja tobramysiinin sumuttamisesta aiheutuva sormien ihon kontaminaatio voi johtaa väärään kohonneeseen tulokseen seerumin lääkepitoisuudesta. Tätä kontaminaatiota ei voida täysin välttää käsien pesulla ennen näytteenottoa.

Bronkospasmi

Bronkospasmia voi esiintyä käytettäessä inhaloitavia lääkkeitä, ja sitä on raportoitu myös inhaloitavan tobramysiinin yhteydessä. Ensimmäinen Bramitob-annos tulee antaa lääkärin valvonnassa, ja bronkodilataattoria tulee käyttää ennen inhalaatiota, jos ko. lääke kuuluu potilaan lääkitykseen. Uloshengityksen sekuntikapasiteetti (FEV₁) tulisi mitata ennen inhalaatiota ja sen jälkeen. Jos hoidosta johtuvaa bronkospasmia todetaan potilaalla, joka ei käytä bronkodilataattoria, koe tulee tehdä uudestaan käyttäen bronkodilataattoria. Bronkospasmin ilmaantuminen bronkodilataattorihoidon aikana saattaa viitata allergiseen reaktioon. Jos epäillään allergista reaktiota, Bramitobin annostelu on lopetettava. Bronkospasmi tulee hoitaa asianmukaisesti.

Neuromuskulaariset häiriöt

Tobramysiiniä on käytettävä varoen potilailla, joilla on neuromuskulaarisia sairauksia, kuten parkinsonismi tai muita sairauksia, joihin liittyy myastenia (myös myasthenia gravis), koska aminoglykosidit saattavat pahentaa lihasheikkoutta neuromuskulaariseen toimintaan vaikuttavan mahdollisen kuraren kaltaisen vaikutuksen johdosta.

Munuaistoksisuus

Vaikka munuaistoksisuus on liitetty parenteraaliseen aminoglykosidihoitoon, sitä ei ole todettu tobramysiinillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla tiedetään tai epäillään olevan munuaisten vajaatoiminta. Tobramysiinin seerumipitoisuuksia on seurattava esimerkiksi siten, että tobramysiinin seerumitasot määritetään kahden tai kolmen annoksen jälkeen, jotta annostusta voidaan tarvittaessa muuttaa, ja 3-4 päivän välein hoidon aikana.

Munuaistoiminnan muutoksissa tobramysiinin seerumitasoja tulee mitata useammin sekä annostusta tai annosväliä on muutettava. Potilaita, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta, ts. seerumin kreatiniini > 2 mg/dl (176,8 µmol/l), ei ollut mukana kliinisissä tutkimuksissa.

Kliinisen käytännön mukaisesti munuaisten toiminta tulisi tutkia ennen hoidon aloittamista. Tämän lisäksi munuaisten toiminta tulisi määrittää aika ajoin uudelleen mittaamalla säännöllisesti urea- ja kreatiniinipitoisuudet vähintään aina joka kuudennen tobramysiinihoitajakson jälkeen (180 päivän inhaloitavan tobramysiinihoidon jälkeen). Jos munuaistoksisuutta esiintyy, tobramysiinihoito on keskeytettävä kunnes tobramysiinin alin seerumipitoisuus laskee alle 2 µg/ml. Tobramysiinihoito voidaan aloittaa uudelleen lääkärin ohjeen mukaan. Potilaita, jotka saavat samanaikaisesti parenteraalista aminoglykosidihoitoa, tulee valvoa huolellisesti kumulatiivisen toksisuusriskin vuoksi.

Munuaistoiminnan seuranta on erityisen tärkeää iäkkäillä potilailla, joiden munuaisten toiminta saattaa olla heikentynyt ja joka ei välttämättä käy ilmi tavanomaisten kokeiden tuloksista, kuten veren ureasta tai seerumin kreatiinista. Kreatiniinipuhdistuman määrittäminen saattaa olla käytännöllisempää.

Virtsaa tulee tutkia proteiinien, solujen ja partikkelien lisääntyneen erittymisen osalta. Seerumin kreatiniini ja kreatiniinipuhdistuma (veren urean sijaan) tulee mitata aika ajoin.

Ototoksisuus

Ototoksisuutta, joka ilmenee sekä kuulo- että tasapainotoksisuutena, on raportoitu parenteraalisen aminoglykosidihoidon yhteydessä. Tasapainotoksisuus saattaa ilmetä huimauksena, ataksiana tai heitehuimauksena.

Tobramysiinillä tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa havaittiin kohtalaista hypoakusaa ja huimausta. Sen sijaan kuulon heikkenemisenä havaittua tai audiometrisillä mittauksilla mitattua

ototoksisuutta ei esiintynyt muilla inhaloitavilla tobramysiini- ja tobramysiini- valmisteen tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa.

Avoimissa tutkimuksissa ja kliinisessä käytössä on joillakin pitkään tai useita suonensisäisiä aminoglykosideja samanaikaisesti käyttäneillä potilailla havaittu kuulon heikkenemistä.

Lääkärin tulee huomioida, että aminoglykosidit voivat aiheuttaa tasapaino- ja kuulotoksisuutta. Tämän vuoksi kuuloa on tarkkailtava koko Bramitob-hoitojakson aikana. Kuulotutkimusta ennen tobramysiinihoidon aloittamista on harkittava potilailla, jotka ovat alttiita tälle riskille aikaisemman pitkäaikaisen systeemisen aminoglykosidihoidon takia. Tinnitus on merkki, joka viittaa ototoksisuuteen. Jos potilas valittaa tinnitusta tai kuulon heikkenemistä aminoglykosidihoidon aikana, lääkäriin tulisi harkita kuulotutkimusten tarpeellisuutta. Määräajoin tehtävät kuulotutkimukset potilailla, jotka saavat jatkuvaa hoitoa ja joilla tästä syystä on korkea ototoksisuuden riski, ovat suositeltavia mikäli mahdollista. Potilaita, jotka saavat samanaikaisesti parenteraalista aminoglykosidihoidoa, tulee valvoa asianmukaisesti kumulatiivisen toksisuusriskin vuoksi.

Veriyskä

Sumuttimen kautta inhaloitu neste saattaa laukaista yskänrefleksin. Aktiivista, vaikeaa veriyskää sairastaville potilailla inhaloitavaa Bramitobia tulisi antaa vain jos hoidosta saatavan hyödyn katsotaan olevan verenvuodon lisääntymisriskiä suurempi.

Mikrobiaalinen resistenssi

Kliinisissä tutkimuksissa joillakin inhaloitavaa tobramysiiniä saaneista potilaista havaittiin aminoglykosidin MIC-arvojen nousua testatuissa *P. aeruginosa* -isolaateissa. On olemassa teoreettinen riski, että potilaat, joita hoidetaan inhaloidulla tobramysiinillä, voivat kehittää suonensisäisesti annettavalle tobramysiinille resistenttejä *P. aeruginosa* -isolaatteja (ks. kohta 5.1 Farmakodynamiikka). Tietoja potilaista, joilla on *Burkholderia cepacia* aiheuttamia infektioita, ei ole saatavilla kliinisissä tutkimuksissa.

Valmisteen antamisesta raskauden ja imetyksen aikana, katso kohta 4.6 ”Raskaus ja imetus”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista ja/tai peräkkäistä Bramitobin käyttöä muiden munuaistoksisuutta tai ototoksisuutta aiheuttavien lääkkeiden kanssa on vältettävä. Eräät diureetit voivat lisätä aminoglykosidien toksisuutta muuttamalla antibioottien pitoisuuksia seerumissa ja kudoksissa. Bramitobia ei pidä käyttää samanaikaisesti furosemidin, etakryynihapon, urean tai suonensisäisesti ja suun kautta annosteltavan mannitolin kanssa.

Muita lääkkeitä, joiden on raportoitu kasvattavan parenteraalisesti annosteltavien aminoglykosidien potentiaalista toksisuutta, ovat:

- amfoterisiini B, kefalotiini, siklosporiini, takrolimuusi, polymyksiinit (suurentunut munuaistoksisuuden riski)
- platinayhdisteet (suurentunut munuais- ja ototoksisuuden riski)
- antikoliiniesteraasit, botuliinitoksiini: näiden neuromuskulaaristen vaikutusten vuoksi käyttöä yhdessä tobramysiinin kanssa tulee välttää.

Muut:

Kliinisissä tutkimuksissa potilaat, jotka käyttivät inhaloitavaa tobramysiiniä samanaikaisesti dornaasialfan, mukolyytin, β -agonistien, inhaloitavien kortikosteroidien ja muiden oraalisten tai parenteraalisten antipseudomonaalisten antibioottien kanssa, kokivat samanlaisia haittavaikutuksia kuin kontrolliryhmän potilaat.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Bramitobia ei tule käyttää raskauden tai imetyksen aikana ellei äidille koitua hyöty ole suurempi kuin sikiölle tai lapselle aiheutuva haitta.

Raskaus

Ei ole riittävästi tietoa inhalaationa annettavan tobramysiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa tobramysiinillä ei ole havaittu olevan teratogeenista vaikutusta (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Aminoglykosidit voivat kuitenkin aiheuttaa sikiövaurioita (esimerkiksi synnynnäistä kuuroutta) korkeilla systeemisillä pitoisuuksilla raskaana olevilla naisilla. Jos Bramitobia käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi Bramitob-hoidon aikana, hänelle tulisi kertoa sikiölle mahdollisesti aiheutuvista haitoista.

Imetys

Systeemisesti annosteltu tobramysiini erittyy rintamaitoon. Ei tiedetä aiheuttaako inhaloitu tobramysiini niin suuria seerumin tobramysiinipitoisuuksia, että tobramysiiniä havaittaisiin rintamaidossa. Vastasyntyneisiin kohdistuvan tobramysiinin oto- ja munuaistoksisuusriskin takia imettämisen lopettamista tai Bramitob-hoidon keskeyttämistä tulee harkita.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Raportoitujen haittavaikutusten perusteella tobramysiinillä ei luultavasti ole vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Koska kuitenkin heitehuimausta ja huimausta saattaa esiintyä, potilaita, jotka ajavat autoa tai käyttävät koneita, tulee varoittaa.

4.8 Haittavaikutukset

Neljässä kontrolloidussa ja yhdessä kontrolloimattomassa kliinisessä tutkimuksessa, jossa 565 potilasta sai Bramitob-valmistetta, yleisimmät haittavaikutukset olivat hengitysteihin kohdistuneet haittavaikutukset (yskä ja dysfonia).

Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset on luokiteltu seuraavien esiintymistiheyksien mukaan: yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Infektiot	Sieni-infektiot, suun kandidaasi	Melko harvinainen
Hermosto	Päänsärky	Melko harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	Huimaus, hypoakusia, neurosensorinen kuurous (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä, dysfonia	Yleinen
	Heikentynyt uloshengityksen sekuntikapasiteetti (FEV), hengenahdistus, hengityksen rahina, veriyskä, suunielukipu, produktiivinen limayskä	Melko harvinainen
Ruuansulatuselimistö	Syljen liikaeritys, kielitulehdus, ylävatsakipu, pahoinvointi	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudosis	Ihottuma	Melko harvinainen

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Infektiot	Sieni-infektiot, suun kandidaasi	Melko harvinainen
Hermosto	Päänsärky	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus, epämukavuuden tunne rintakehässä, limakalvojen kuivuus	Melko harvinainen
Tutkimukset	Kohonneet transaminaasiarvot	Melko harvinainen

Muilla inhaloitavilla tobramysiiniä sisältävillä valmisteilla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa dysfonia ja tinnitus olivat ainoat haittavaikutukset, joita esiintyi huomattavasti useammalla tobramysiinillä hoidetulla potilaalla kuin verrokilla (13 %:lla tobramysiinillä hoidetuista ja 7 %:lla verrokeista oli dysfoniaa, 3 %:lla tobramysiinillä hoidetuista ja 0 %:lla verrokeista oli tinnitusta). Tinnitus oli ohimenevää, ja se hävisi ilman tobramysiinihoidon keskeyttämistä, eikä siihen liittynyt pysyvää kuulon heikkenemistä audiometrinen mittauksen perusteella. Tinnituksen riski ei lisääntynyt toistuvien tobramysiinialtistusten myötä.

Lisäksi haittavaikutukset, joista osa on yleisiä perussairaudesta johtuvia jälkiseurauksia mutta joiden syy-yhteyttä tobramysiinihoitoon ei voida sulkea pois: värjäytyneet yskökset, hengitystieinfektiot, myalgia, nenäpolyypit ja välikorvatulehdus.

Lisäksi kumulatiivinen markkinoille tulon jälkeinen kokemus tobramysiiniä sisältävistä inhaloitavista valmisteista viittaa seuraaviin haittavaikutuksiin (sama esiintymistiheysluokitus kuin yllä esitetty):

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Infektiot	Kurkunpääntulehdus	Harvinainen
	Sieni-infektiot, suun kandidaasi	Hyvin harvinainen
Veri ja imukudos	Imusolmuketauti	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Hyvin harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia	Harvinainen
Hermosto	Huimaus, päänsärky, afonia	Harvinainen
	Uneliaisuus	Hyvin harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus, kuulon heikkeneminen (ks. kohta 4.4)	Harvinainen
	Korvaoireet, korvakipu	Hyvin harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä, nielutulehdus, dysfonia, hengenahdistus	Melko harvinainen
	Bronkospasmi, epämukavuuden tunne rintakehässä, keuhko-oireet, veriyskä, nenäverenvuoto, riniitti, astma, produktiivinen limayskä	Harvinainen
	Hyperventilaatio, hypoksia, sinuiitti	Hyvin harvinainen
Ruuansulatuselimistö	Dysgeusia, suun haavaumat, oksentelu, pahoinvointi	Harvinainen
	Ripuli, vatsakipu	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma	Harvinainen
	Urtikaria, kutina	Hyvin harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu	Hyvin harvinainen

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus, kuume, rintakipu, kipu, pahoinvointi	Harvinainen
	Sairauden tunne	Hyvin harvinainen
Tutkimukset	Keuhkojen toiminnan heikentyminen	Harvinainen

Avoimissa tutkimuksissa ja kliinisessä käytössä on joillakin pitkään tai useita suonensisäisiä aminoglykosideja samanaikaisesti käyttäneillä potilailla havaittu kuulon heikkenemistä (ks. kohta 4.4). Parenteraalisiin aminoglykosideihin on yhdistetty yliherkkyyttä, ototoksisuutta ja munuaistoksisuutta (ks. kohdat 4.3 ”Kontraindikaatiot” ja 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet”).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Inhaloidun tobramysiinin systeeminen hyötyosuus on alhainen. Sumutinmuotoisen tobramysiinin yliannostusoireina voi esiintyä vaikeaa käheyttä.

Vahingossa nielty Bramitob tuskin aiheuttaa toksisuutta, koska tobramysiini imeytyy huonosti terveestä ruuansulatuskanavasta.

Mikäli Bramitobia annostellaan vahingossa suonensisäisesti, parenteraalisen tobramysiinin yliannostusoireina saattaa esiintyä mm. heitehuimausta, tinnitusta, huimausta, kuulon heikkenemistä, hengitysvaikeuksia ja/tai hermojen ja lihasten salpautumista ja munuaisten vajaatoimintaa.

Hoito

Akuutissa myrkytyksessä Bramitob-hoito on lopetettava välittömästi, ja munuaisten toiminta on tutkittava. Tobramysiinin seerumpitoisuuksista voi olla apua yliannostuksen seurannassa.

Yliannostustapauksissa tulee ottaa huomioon mahdolliset lääkkeiden yhteisvaikutukset sekä muutokset Bramitobin tai muiden lääkkeiden eliminaatiossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aminoglykosidit, ATC-koodi: J01GB01

Tobramysiini on aminoglykosidiantibiootti, jota valmistetaan *Streptomyces tenebrarius* -nimisestä sädesienestä. Se vaikuttaa lähinnä häiritsemällä proteiinisynteesiä, jonka seurauksena solukalvon läpäisevyys muuttuu, soluseinä hajoaa progressiivisesti ja lopulta solu kuolee. Tobramysiini on bakterisidinen inhiboivilla tai hieman suuremmilla pitoisuuksilla.

Raja-arvot

Parenteraalisen tobramysiinin herkkyysraja-arvoja ei voida soveltaa sumutinmuotoiseen lääkitykseen. Kystisessä fibroosissa yskös inhiboi inhaloitavien aminoglykosidien paikallista biologista aktiivisuutta. *P. aeruginosan* kasvun ehkäisy ja bakterisidinen aktiivisuus edellyttää noin 10- ja 25-kertaisia inhaloitavan tobramysiinin pitoisuuksia ysköksessä MIC-arvoihin nähden. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa 90 %:lla tobramysiiniä saaneista potilaista ysköspitoisuudet olivat 10 kertaa korkeammat kuin korkeimmat potilaalta viljellyn *P. aeruginosan* MIC-arvot, ja 84 %:lla tobramysiiniä saaneista potilaista arvot olivat 25 kertaa korkeammat kuin korkeimmat MIC-arvot. Kliinistä hyötyä saa kuitenkin suurin osa potilaista, joiden viljelyssä esiintyy kantoja, joiden MIC-arvot ylittävät parenteraalisen raja-arvon.

Herkkyys

Inhalaation annettavan tobramysiinin perinteisten herkkyysraja-arvojen puuttuessa varovaisuutta on noudatettava määriteltäessä organismeja herkiksi tai resistenteiksi inhaloitavalle tobramysiinille. Inhaloitavalla tobramysiinillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa useimmilla potilailla (88 %), joilta oli eristetty *P. aeruginosaa* ja joiden tobramysiinin MIC-arvot olivat < 128 µg/ml lähtötilanteessa, keuhkojen toiminta parani tobramysiinihoidon jälkeen. Potilailla, joilta oli eristetty *P. aeruginosaa* ja joiden MIC-arvo oli ≥ 128 µg/ml lähtötilanteessa, kliininen vaste on epätodennäköisempi. *In vitro* -tulosten ja kliinisten tutkimusten perusteella kystisessä fibroosissa keuhkoinfektioihin liittyvien organismien voidaan olettaa vastaavan tobramysiinihoitoon seuraavasti:

Herkkiä	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
Ei-herkkiä	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes</i>

Kliinisissä tutkimuksissa tobramysiinihoidolla saavutettiin pieni mutta selkeä nousu tobramysiinin, amikasiinin ja gentamysiinin MIC-arvoissa testatuilla *P. aeruginosa* -isolaateilla. Jokainen 6 kuukauden lisähoito johti suurempiin, suuruusluokaltaan samanlaisiin arvoihin kuin 6 kuukauden kontrolloiduissa tutkimuksissa. Tavallisin aminoglykosidiresistenssimekanismi *P. aeruginosassa*, joka on eristetty kroonista kystistä fibroosia sairastavilta potilailta, on läpäisemättömyys, joka määrittellen yleisenä herkkyden puutteena kaikkia aminoglykosideja kohtaan. Kystistä fibroosia sairastavilta potilailta eristetty *P. aeruginosa* on osoittanut myös adaptiivista aminoglykosidiresistenssiä, jota leimaa herkkyden palautuminen, kun antibiootti lopetetaan.

Lisätietoja

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa vuorojaksoin toteutettu Bramitob-hoito yllä kuvatun mukaisesti johti keuhkojen toiminnan paranemiseen, ja tulokset pysyivät lähtötason yläpuolella koko hoitajakson ja 28 päivän hoitotauon ajan.

Tietoja alle 6-vuotiaista potilaista ei ole saatavilla tobramysiinillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Ei ole todisteita siitä, että potilailla, joita on hoidettu 18 kuukautta tobramysiinillä, olisi suurempi riski saada *B. cepacia*, *S. maltophilia* tai *A. xylosoxidans* kuin potilailla, joita ei ole hoidettu tobramysiinillä. *Aspergillus* -lajeja havaittiin useammin tobramysiiniä saavien potilaiden syljessä. Jälkisairauksia, kuten allergista bronkopulmonaalista aspergilloosia, raportoitiin kuitenkin vain harvoin ja saman verran kuin kontrolliryhmässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Ainoastaan 0,3-0,5 % suun kautta otetusta lääkkeestä esiintyy virtsassa osoituksena sen systeemisestä imeytymisestä. Kun tobramysiiniä annosteltiin sumuttimen kautta kuudella kystistä fibroosia

sairastavalla potilaalla, keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli noin 9,1 % lääkeannoksesta. Tobramysiinin systeeminen imeytyminen on hyvin vähäistä, kun sitä annostellaan aerosolisumutteena, ja inhaloidun lääkkeen pääsy systeemiseen verenkiertoon on rajallista. On arvioitu, että keskimäärin 10 % alkuperäisestä inhaloidusta lääkeannoksesta pääsee keuhkoihin ja loput 90 % jää joko sumuttimeen, vaikuttaa nielussa, josta se niellään tai poistuu uloshengitysilman mukana.

Ysköspitoisuudet: 10 minuuttia ensimmäisen inhaloidun 300 mg:n Bramitob-annoksen jälkeen tobramysiinin keskipitoisuus ysköksessä oli 695,6 µg/g (vaihteluväli: 36-2 638 µg/g). Tobramysiini ei kerääntynyt yskökseen; 20 viikkoa kestäneen Bramitob-hoidon jälkeen tobramysiinin keskipitoisuus ysköksessä oli 716,9 µg/g (vaihteluväli: 40-2 530 µg/g) 10 minuuttia inhalaation jälkeen. Tobramysiinin ysköspitoisuuksissa oli suuria vaihteluja. Kaksi tuntia inhalaation jälkeen ysköspitoisuus laski noin 14 %:iin 10 minuuttia inhalaation jälkeen mitatuista tobramysiinipitoisuuksista.

Seerumipitoisuudet: kystistä fibroosia sairastavilla potilailla tobramysiinin mediaaniseerumipitoisuus 1 tunti inhaloidun 300 mg:n Bramitob-annoksen jälkeen oli 0,68 µg/ml (vaihteluväli: 0,06-1,89 µg/ml). 20 viikkoa kestäneen tobramysiinihoidon jälkeen tobramysiinin mediaaniseerumipitoisuus oli 1,05 µg/ml (vaihteluväli: BLQ-3,41 µg/ml) 1 tunti annostuksen jälkeen.

Eliminaatio

Inhaloidun tobramysiinin eliminaatiota ei ole tutkittu.

Laskimoon annosteltu ja systeemisesti imeytynyt tobramysiini eliminoituu pääosin glomerulussuodoksen kautta. Tobramysiinin eliminaatiovaiheen puoliintumisaika seerumissa on noin 2 tuntia. Vähemmän kuin 10 % tobramysiinistä on sitoutuneena plasman proteiineihin.

Tobramysiinin annostelun jälkeen imeytymätön tobramysiini eliminoituu todennäköisesti pääasiassa yskösten kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen toksisuustutkimuksissa kohde-elimiä ovat munuaiset sekä tasapaino- ja kuuloelimet. Yleisesti munuaistoksisuuden ja ototoksisuuden merkit ja oireet nähdään korkeammilla systeemisillä tobramysiinitasoilla kuin mitä on mahdollista saavuttaa inhaloitaessa suositeltuja klinisiä annoksia.

Prekliinisissä tutkimuksissa inhaloitavan tobramysiinin annostelu korkeimmalla annostasolla 28 päivän ajan osoitti kohtalaisia, epäspesifisiä ja hoidon keskeytyessä täysin palautuvia merkkejä hengitysteiden ärsytyksestä ja munuaistoksisuudesta.

Lisääntymistoksisuustutkimuksia ei ole tehty inhaloitavalla tobramysiinillä, mutta ihonalaiset annokset, joita annettiin rotille annostasoon 100 mg/kg/päivä asti niiden organogeneesin aikana, eivät olleet teratogeenisiä. Kaniineilla ihonalaiset 20–40 mg/kg annokset aiheuttivat maternaalista toksisuutta ja abortteja, mutta eivät osoittaneet merkkejä teratogeenisyydestä.

Eläimistä saatujen tietojen mukaan toksisuuden vaaraa (esimerkiksi ototoksisuus) prenataalisilla altistustasoilla ei voida sulkea pois.

Tobramysiinin ei ole osoitettu olevan genotoksinen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Rikkihappo

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa sumuttimessa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Kerta-annospakkauksen avaamisen jälkeen: käytä välittömästi.

Kestoaika: Bramitob-pussit (avaamattomat ja avatut) voidaan säilyttää korkeintaan 3 kuukautta alle 25 °C.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C-8 °C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Normaalisti Bramitob-liuos kerta-annospakkauksessa on kellertävää, mutta tietynlaista vaihtelua värissä voi esiintyä. Värimuutos ei tarkoita valmisteen tehon menettämistä, mikäli sitä on säilytetty suositusten mukaan.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Lääkevalmiste on saatavana 4 ml:n polyetyleenistä valmistetuissa kerta-annospakkauksissa, jotka ovat pakattuina foliopusseihin. Yhdessä foliopussissa on 4 kerta-annospakkausta.

Pakkauskoot: 4, 16, 28 tai 56 kerta-annospakkausta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön.

Käytä välittömästi kerta-annospakkauksen avaamisen jälkeen. Hävitä käytetty kerta-annospakkaus välittömästi.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

39126

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.9.2021

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 officiella riktlinjer för en korrekt användning av antibakteriella substanser.

4.2 Dosering och administreringsätt

Bramitob är endast avsedd för inhalation och inte förinjektion.

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. Alternnerande 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.

Administreringssätt

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 glasrör.

Innehållet i en endosbehållare (300 mg) töms i nebulisatorn och ska ges som inhalation under en period på cirka 15 minuter med hjälp av en PARI LC PLUS återanvändbar nebulisator utrustad med **PARI TURBO BOY kompressor** (läkemedlets flödes hastighet 6,2 mg/min, total läkemedelstillförsel 92,8 mg, massmedian aerodynamisk diameter: D₁₀ 0,65 µm, D₅₀ 3,15 µm, D₉₀ 8,99 µm) **eller PARI LC SPRINT utrustad med kompressor PARI BOY Sx** (läkemedlets flödes hastighet 6,7 mg/min, total läkemedelstillförsel 99,8 mg, massmedian aerodynamisk diameter: D₁₀ 0,70 µm, D₅₀ 3,36 µm, D₉₀ 9,41 µm).

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 inhälerade 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-, vestibular- 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 bronkdilaterare 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 bronkdilaterare bör försöket upprepas vid ett annat tillfälle med användning av en bronkdilaterare. Om bronkospasm uppkommer trots användning av bronkdilaterare 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. 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), exkluderades 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 intravenösa 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 ($< 1/10\ 000$).

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, hemopty, 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 jämfört med kontrollgruppen: (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. Riskerna för tinnitus ökade inte med upprepade cykler av exponering för tobramycin.

Ytterligare biverkningar, av vilka några är vanliga följer 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
	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
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, pyrex, 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.

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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 gastrointestinkanalen.

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 celledöd. 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 parenterala brytpunkten.

Känslighet

I frånvaro av sedvanliga brytpunkter för känslighet för nebuliserat tobramycin bör försiktighet iakttas 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>
----------	--

Icke-känsliga	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes</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 belegg 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 följd tillstånd, 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 inhälerade 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
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

39126

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

6.9.2021