

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Bramitob  
300 mg/4 ml roztok pre rozprašovač

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 4 ml jednodávková ampulka obsahuje 300 mg tobramycínu.  
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Roztok pre rozprašovač.  
Číry, žltkastý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba chronickej pľúcnej infekcie spôsobenej *Pseudomonas aeruginosa* u pacientov s cystickou fibrózou vo veku od 6 rokov a starších.  
Do úvahy sa musia vziať oficiálne odporúčania pre náležité používanie antibakteriálnych látok.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Bramitob je určený len na inhalačné použitie a nie je určený na parenterálne použitie.  
Liečbu má začať lekár so skúsenosťami v liečení cystickej fibrózy.

Odporúčaná dávka pre dospelých a deti vo veku od 6 rokov je jedna jednodávková ampulka (300 mg) dvakrát denne (ráno a večer) počas 28 dní. Interval medzi dávkami má byť čo najbližší 12 hodinám. Po 28-dňovej liečbe Bramitobom majú pacienti prerušiť liečbu na ďalších 28 dní. Majú sa dodržiavať striedavé cykly 28-dňovej aktívnej liečby, po ktorých nasleduje 28 dní bez liečby (28-dňový cyklus s liečbou a 28-dňový cyklus bez liečby).

#### Deti mladšie ako 6 rokov

Účinnosť a bezpečnosť Bramitobu sa nepreukázala u pacientov mladších ako 6 rokov.

#### Starší pacienti

Tobramycín sa musí používať opatrne u starších pacientov, ktorí môžu mať zníženú funkciu obličiek (pozri časť 4.4).

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Tobramycín sa musí používať opatrne u pacientov so známou alebo suspektou poruchou funkcie obličiek. V prípade nefrotoxicity sa má liečba Bramitobom prerušiť až dotedy, kým koncentrácia tobramycínu v sére neklesne pod 2 µg/ml (pozri časť 4.4).

#### Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú potrebné žiadne zmeny dávky Bramitobu.

Dávkovanie nie je stanovené podľa telesnej hmotnosti. Všetkým pacientom sa má podávať jedna jednodávková ampulka Bramitobu (300 mg tobramycínu) dvakrát denne.

Liečba tobramycínom má pokračovať cyklicky dovtedy, kým lekár usúdi, že zaradenie Bramitobu do liečebného režimu je pre pacienta klinickým prínosom. Ak bude zjavné klinické zhoršenie stavu funkcie pľúc, má sa zvážiť prídanie ďalšej liečby proti pseudomonádovej infekcii.

#### **Spôsob podávania:**

Jednodávková ampulka sa má otvoriť tesne pred použitím. Všetok nespotrebovaný roztok, ktorý sa nepoužije ihneď, má byť zlikvidovaný a nemá sa uchovávať pre opätovné použitie.

Podávanie Bramitobu sa má uskutočniť pri dodržiavaní všeobecných hygienických zásad. Používaný prístroj má byť čistý a má správne fungovať; rozprašovač, ktorý je určený len na osobné použitie, sa má udržiavať v čistote a pravidelne dezinfikovať.

Pri čistení a dezinfekcii rozprašovača je potrebné riadiť sa pokynmi poskytnutými výrobcom inhalátora.

#### **Maximálna tolerovaná denná dávka**

Maximálna tolerovaná denná dávka Bramitobu nie je stanovená.

#### **Pokyny na otvorenie ampulky:**

- 1) Ohnite jednodávkovú ampulku v oboch smeroch.
- 2) Oddel'te jednodávkovú ampulku od pásového balenia, najskôr zhora, potom uprostred.
- 3) Otvorte jednodávkovú ampulku otočením hornej časti tak, ako znázorňuje šípka.
- 4) Jemne stlačte steny jednodávkovej ampulky a nechajte liek vytečť do zásobníka rozprašovača.

Obsah jednej jednodávkovej ampulky (300 mg), ktorý je vyliaty do rozprašovača, sa má podávať formou inhalácie počas približne 15-minútovej doby prostredníctvom inhalátora na opakované použitie PARI LC PLUS vybaveného kompresorom PARI TURBO BOY (rýchlosť dodávania lieku 6,2 mg/min, celkové množstvo dodaného lieku 92,8 mg, stredná hodnota aerodynamického priemeru častíc: D<sub>10</sub> 0,65 μm, D<sub>50</sub> 3,15 μm, D<sub>90</sub> 8,99 μm) alebo prostredníctvom PARI LC SPRINT, vybaveného kompresorom PARI TURBO Sx (rýchlosť dodávania lieku 6,7 mg/min, celkové množstvo dodaného lieku 99,8 mg, stredná hodnota aerodynamického priemeru častíc D<sub>10</sub> 0,70 μm, D<sub>50</sub> 3,36 μm, D<sub>90</sub> 9,41 μm).

Pri inhalovaní Bramitobu pacient sedí alebo stojí vzpriamene a normálne dýcha cez náustok rozprašovača. Nosové svorky môžu pacientovi pomôcť, aby dýchal ústami. Pacient má pokračovať v svojom štandardnom režime dychovej fyzioterapie. Má sa pokračovať v používaní vhodných bronchodilatancií, ak si to vyžaduje klinický stav pacienta. U pacientov s niekoľkými rôznymi druhmi liečby dýchacích ciest sa odporúča, aby ich používali v nasledujúcom poradí: bronchodilatancia, dychová fyzioterapia, iné inhalačné lieky a napokon Bramitob.

Bramitob sa nemá miešať s inými inhalačnými liekmi v rozprašovači.

### **4.3 Kontraindikácie**

Podávanie Bramitobu je kontraindikované u všetkých pacientov s precitlivenosťou na tobramycín, na akékoľvek ďalšie aminoglykozidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Je kontraindikovaný aj u pacientov užívajúcich silné diuretiká, ako sú furosemid alebo kyselina etakrynová, ktoré majú známy ototoxický účinok.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### **Všeobecné upozornenia**

Tobramycín sa má používať opatrne u pacientov so známou alebo suspektnou poruchou funkcie obličiek, sluchu, vestibulárneho aparátu alebo s neuromuskulárnou poruchou alebo s ťažkou, aktívnou hemoptýzou.

Funkcia obličiek a VIII. hlavového nervu sa musí pozorne sledovať u pacientov so známou alebo suspektnou poruchou funkcie obličiek a aj u pacientov, ktorých funkcia obličiek bola spočiatku

normálna, ale u ktorých počas liečby vznikli príznaky poruchy funkcie obličiek. Preukázaná porucha funkcie obličiek, vestibulárneho aparátu a/alebo sluchu si vyžaduje vysadenie lieku alebo úpravu dávkovania.

Koncentrácia tobramycínu v sére sa má sledovať len pomocou venózneho punkcie a nie pomocou odberu vzorky krvi z prstu. Zistilo sa, že kontaminácia kože prstov prípravkom pri príprave a nebulizácii tobramycínu, môže viesť k falošne zvýšeným hladinám liečiva v sére. Tejto kontaminácii nie je možné úplne zabrániť umytím rúk pred vyšetrením.

### **Bronchospazmus**

Po inhalácii liekov môže dôjsť k bronchospazmu, ktorý bol hlásený po použití nebulizovaného tobramycínu. Prvá dávka Bramitobu sa má podať pod lekárskej dohľadom, s použitím bronchodilatancia pred nebulizáciou, ak je tento už súčasťou súčasného liečebného režimu pacienta. FEV<sub>1</sub> (úsilný výdychový objem) sa má merať pred nebulizáciou a po nej. Ak bude mať pacient, ktorý neužíva bronchodilatancia, zjavný bronchospazmus navodený liečbou, test sa má zopakovať, pri inej príležitosti s použitím bronchodilatancia. Vznik bronchospazmu u pacienta liečeného bronchodilatanciom môže svedčiť o alergickej reakcii. Ak je podozrenie na alergickú reakciu, tobramycín sa má vysadiť. Bronchospazmus sa má liečiť ako je to klinicky vhodné.

### **Neuromuskulárne poruchy**

Tobramycín sa má používať s maximálnou opatrnosťou u pacientov s neuromuskulárnymi poruchami, ako sú parkinsonizmus alebo iné ochorenia charakterizované myasténiou, vrátane myasthenia gravis, pretože aminoglykozidy môžu zhoršiť svalovú slabosť v dôsledku potenciálneho kurariformného účinku na neuromuskulárnu funkciu.

### **Nefrotoxicita**

Aj keď sa liečba parenterálnymi aminoglykozidmi spája s nefrotoxicitou, v klinických štúdiách sa u tobramycínu nefrotoxicita nedokázala. Liek sa má používať opatrne u pacientov so známou alebo suspektnou poruchou funkcie obličiek a majú sa sledovať koncentrácie tobramycínu v sére, napr. hladiny v sére sa majú stanoviť po dvoch alebo troch dávkach, aby mohlo byť dávkovanie v prípade potreby upravené, a tiež počas liečby v časových odstupoch troch až štyroch dní. V prípade zmeny funkcie obličiek sa hladiny v sére musia stanovovať častejšie a musí sa upraviť dávka alebo dávkovací interval. Pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek, t.j. s hladinami kreatinínu v sére > 2 mg/dl (176,8 μmol/l) neboli zaradení do klinických štúdií.

Na základe súčasnej klinickej praxe sa majú pred liečbou vyšetriť základné funkcie obličiek. Funkcia obličiek sa má okrem toho opakovane vyšetrovať prostredníctvom pravidelného stanovenia hladín močoviny a kreatinínu najmenej po každých 6 kompletných cykloch liečby tobramycínom (180-dňová liečba nebulizovaným tobramycínom). Ak sa zistí nefrotoxicita, liečba tobramycínom sa musí prerušiť až dotedy, kým minimálne koncentrácie liečiva v sére neklesnú pod 2 μg/ml. Potom je možné na základe lekárskeho zhodnotenia znovu začať liečbu tobramycínom. Pacienti, ktorí dostávajú súbežnú liečbu parenterálnymi aminoglykozidmi, musia byť pozorne sledovaní kvôli riziku kumulatívnej toxicity.

Sledovanie funkcie obličiek je dôležité najmä u starších pacientov, ktorí môžu mať zníženú funkciu obličiek, ktorá nemusí byť zjavná vo výsledkoch bežných skriningových vyšetrení, ako je vyšetrenie hladín močoviny v krvi alebo hladín kreatinínu v sére. Užitočnejšie môže byť stanovenie klirensu kreatinínu.

Moč sa musí vyšetriť na zvýšené vylučovanie bielkoviny, buniek a valcov. Pravidelne sa musia merať hladiny kreatinínu v sére alebo klirens kreatinínu (prednostne pred meraním hladín močoviny v krvi).

### **Ototoxicita**

Po parenterálnom použití aminoglykozidov bola hlásená ototoxicita, prejavujúca sa ako sluchová aj vestibulárna toxicita. Vestibulárna toxicita sa môže prejavovať ako vertigo, ataxia alebo závrat.

Počas kontrolovaných klinických štúdií s tobramycínom bola pozorovaná mierna hypoakúzia a vertigo, zatiaľ čo u iných liekov na nebulizáciu s obsahom tobramycínu sa počas kontrolovaných klinických štúdií nevyskytla ototoxicita stanovená ako sťažnosti na stratu sluchu alebo zmenou v audiometrickom vyšetrení.

V otvorených štúdiách a v priebehu postmarketingového sledovania došlo u niektorých pacientov

s anamnézou predošlej dlhodobej alebo súčasnej intravenózne liečby aminoglykozidmi k nedoslýchavosti.

Lekár má vziať do úvahy, že aminoglykozidy môžu spôsobiť vestibulárnu a kochleárnu toxicitu a počas celej liečby Bramitobom má vykonávať vyšetrenie sluchu. U predisponovaných pacientov, u ktorých existuje v dôsledku predošlej dlhodobej systémovej liečby aminoglykozidmi riziko ototoxicity, môže byť pred začiatkom liečby tobramycínom potrebné zväziť audiologické vyšetrenie. Pri objavení sa tinitu sa vyžaduje postupovať opatrne, pretože predstavuje príznak ototoxicity. Ak pacient počas liečby aminoglykozidmi ohlásí výskyt tinitu alebo nedoslýchavosť, lekár má zväziť, či sú potrebné audiologické vyšetrenia. Pokiaľ je to možné, u pacientov pri pokračovaní liečby, ktorí sú zvlášť vysoko rizikovní na ototoxicitu, sa odporúča opakované meranie audiogramu. Pacienti súbežne liečení parenterálnymi aminoglykozidmi majú byť primerane klinicky sledovaní kvôli riziku kumulatívnej toxicity.

### **Hemoptýza**

Inhalácia nebulizovaných roztokov môže vyvolať reflex kašľa. K použitiu nebulizovaného Bramitobu u pacientov s aktívnou, ťažkou hemoptýzou sa má pristúpiť len v prípade, ak prínosy liečby prevyšujú riziko vyvolania ďalšieho krvácania.

### **Mikrobiálna rezistencia**

V klinických štúdiách sa u niektorých pacientov liečených nebulizovaným tobramycínom dokázal vzostup minimálnej inhibičnej koncentrácie aminoglykozidov pre testované izoláty *P. aeruginosa*. Existuje teoretické riziko, že u pacientov liečených nebulizovaným tobramycínom môže dôjsť k vzniku izolátov *P. aeruginosa* rezistentných na intravenózne tobramycín (pozri časť 5.1 Farmakodynamické vlastnosti). V klinických štúdiách sa nezískali žiadne údaje od pacientov s infekciami spôsobenými *Burkholderia cepacia*.

Informácie týkajúce sa podávania počas gravidity a laktácie, pozri časť 4.6 “Fertilita, gravidita a laktácia”.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Má sa zabrániť súbežnému a/alebo následnému používaniu Bramitobu s inými liekmi s nefrotoickým alebo ototoickým potenciálom. Niektoré diuretiká môžu zvýšiť toxicitu aminoglykozidov zmenou koncentrácií antibiotika v sére a tkanivách.

Bramitob sa nemá podávať súbežne s kyselinou etakrynovou, furosemidom, močovinou alebo s intravenózne a perorálne podávaným manitolom.

Iné lieky, u ktorých bolo hlásené zvýšenie potencionalnej toxicity parenterálne podaných aminoglykozidov:

amfotericín B, cefalotín, cyklosporín, takrolimus, polymyxín (riziko zvýšenej nefrotoxicity);

zlúčeniny platiny (riziko zvýšenej nefrotoxicity a ototoxicity),

anticholinesterázy, botulotoxín;

kombinácii s tobramycínom sa má zabrániť kvôli ich neuromuskulárnym účinkom.

### Iné

V klinických štúdiách sa u pacientov, ktorí používali nebulizovaný tobramycín súbežne s dornase alfa, mukolytikami,  $\beta$ -agonistami, inhalačnými kortikosteroidmi a inými perorálnymi alebo parenterálnymi antibiotikami proti pseudomonádovej infekcii, vyskytli sa nežiaduce účinky podobné nežiaducim účinkom v kontrolovanej skupine pacientov.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Bramitob sa nemá používať počas gravidity a laktácie, pokiaľ prínos pre matku neprevyšuje riziká pre plod alebo dieťa.

### **Gravidita**

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití tobramycínu podávaného inhaláciou u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali teratogénny účinok tobramycínu (pozri časť 5.3 Predklinické údaje

o bezpečnosti). Aminoglykozidy však môžu spôsobiť poškodenie plodu (napr. vrodenú hluchotu), ak sa u gravidnej ženy dosiahnu vysoké systémové koncentrácie. Ak sa Bramitob používa počas gravidity, alebo ak pacientka otehotnie počas používania Bramitobu, musí byť informovaná o možnom riziku pre plod.

### Laktácia

Systémový tobramycín sa vylučuje do materského mlieka. Nie je známe, či podanie inhalačného tobramycínu vedie k sérovým koncentráciám dostatočne vysokým na to, aby sa tobramycín zistil v materskom mlieku. Vzhľadom k potenciálnemu riziku ototoxicity a nefrotoxicity tobramycínu u dojčiat sa má rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo prerušiť liečbu Bramitobom.

### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Na základe hlásených nežiaducich účinkov sa dá predpokladať, že tobramycín pravdepodobne neovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Napriek tomu majú byť pacienti, ktorí sa chystajú viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje, upozornení na to, že sa u nich môže vyskytnúť závrat a/alebo vertigo.

### 4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie nežiaduce účinky v kontrolovaných klinických štúdiách (4) a v nekontrolovaných klinických štúdiách (1) s Bramitobom (565 liečených pacientov) boli nežiaduce účinky na dýchaciu sústavu (kašeľ a dysfónia).

Nežiaduce účinky hlásené v klinických štúdiách (pozri nižšie) sú klasifikované ako: časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ).

Trieda orgánových systémov	Nežiaduci účinok	Frekvencia
Infekcie a nákazy	mykotická infekcia, kandidóza ústnej dutiny	menej časté
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	menej časté
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo, hypoakúzia, neurosenzorická hluchota (pozri časť 4.4)	menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	kašeľ, dysfónia	časté
	zníženie úsilného výdychového objemu, dyspnoe, šelest, hemoptýza, orofaryngálna bolesť, produktívny kašeľ	menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nadmerné vylučovanie slín, glositída, abdominálna bolesť v hornej časti, nauzea	menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka	menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia, bolesť na hrudníku, suchosť slizníc	menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšenie transamináz	menej časté

V kontrolovaných klinických skúškach s ostatnými nebulizovanými liekmi, ktoré obsahujú tobramycín, boli jediné nežiaduce účinky dysfónia a tinitus iba signifikatne viac hlásené u pacientov

liečených tobramycínom, (13 % tobramycín vs. 7 % kontrola) a (3 % tobramycín vs. 0 % kontrola). Príhody tinitu boli prechodné, vymizli bez prerušenia liečby tobramycínom a neboli spájané s trvalou stratou sluchu pri audiometrickom testovaní. Riziko tinitu sa nezvyšovalo pri opakovanej liečbe u pacientov s tobramycínom.

Ďalšie nežiaduce účinky, z ktorých niektoré sú častým následkom základného ochorenia, ale pri ktorých príčinná súvislosť s tobramycínom nemôže byť vylúčená sú: zmena sfarbenia spúta, infekcie respiračného traktu, myalgia, polypy v nose a zápal stredného ucha.

Okrem toho v kumulatívnych postmarketingových údajoch s nebulizovanými liekmi s obsahom tobramycínu sa uvádzajú nasledujúce nežiaduce účinky (frekvencia a klasifikácia je uvedená hore):

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>	<b>Frekvencia</b>
Infekcie a nákazy	laryngitída	zriedkavé
	mykotická infekcia, kandidóza v ústnej dutine	veľmi zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému	lymfadenopatia	veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	hypersenzitivita	veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	anorexia	zriedkavé
Poruchy nervového systému	závrat, bolesť hlavy, strata hlasu	zriedkavé
	ospalosť	veľmi zriedkavé
Poruchy ucha a labyrintu	tinitus, strata sluchu (pozri časť 4.4)	zriedkavé
	poruchy ucha, bolesť ucha	veľmi zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	kašeľ, faryngitída, dysfónia, dyspnoe	menej časté
	brochospazmus, nepríjemný pocit na hrudníku, pľúcne ochorenia, hemoptýza, epistaxa, rinitída, astma, produktívny kašeľ	zriedkavé
	hyperventilácia, hypoxia, sinusitída	veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	zmena vnímania chuti, vredy v ústnej dutine, vracanie, nauzea	zriedkavé
	hnačka, abdominálna bolesť	veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka	zriedkavé
	urtikária, pruritus	veľmi zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť chrbta	veľmi zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia, pyrexia, bolesť na hrudníku, bolesť, nauzea	zriedkavé
	slabosť	veľmi zriedkavé
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zníženie hodnôt pľúcnych funkčných testov	zriedkavé

V otvorenej štúdií a z postmarketingových skúseností sa u niektorých pacientov pri dlhodobej predchádzajúcej liečbe alebo súbežnom používaní intravenózných aminoglykozidov vyskytla strata sluchu (pozri 4.4).

Parenterálne aminoglykozidy sa spájajú s precitlivenosťou, ototoxicitou a nefrotoxicitou (pozri časť 4.3 Kontraindikácie a časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## 4.9 Predávkovanie

### Príznaky

Inhalačné podávanie má za následok nízku systémovú biologickú dostupnosť tobramycínu. Príznaky predávkovania aerosólom môžu zahŕňať ťažké zachrípnutie.

V prípade náhodného požitia Bramitobu je toxicita nepravdepodobná, keďže tobramycín sa slabo vstrebáva z nepoškodeného gastrointestinálneho traktu.

V prípade neúmyselného intravenózneho podania Bramitobu sa môžu vyskytnúť príznaky a symptómy predávkovania parenterálnym tobramycínom, ako sú závrat, tinitus, vertigo, nedoslýchavosť, dýchacie ťažkosti a/alebo neuromuskulárna blokáda a porucha funkcie obličiek.

### Liečba

Akútna toxicita sa má liečiť okamžitým vysadením Bramitobu a majú sa vykonať základné testy funkcie obličiek. Pri sledovaní predávkovania môžu byť nápomocné sérové koncentrácie tobramycínu. V prípade akéhokoľvek predávkovania sa musí zväžiť možnosť liekových interakcií so zhoršeným vylučovaním Bramitobu alebo ďalších liekov.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: aminoglykozidové antibiotiká, iné aminoglykozidy,  
ATC kód: J01GB01

Tobramycín je aminoglykozidové antibiotikum produkované *Streptomyces tenebrarius*. Pôsobí hlavne narušením proteínovej syntézy, čo vedie k poškodeniu priepustnosti bunkovej membrány, postupnému narušeniu bunkového obalu a napokon k bunkovej smrti. Tobramycín má baktericídny účinok v rovnakých alebo mierne vyšších koncentráciách ako sú inhibičné koncentrácie.

### Hraničné hodnoty

Stanovené hraničné hodnoty (breakpointy) pre citlivosť pri parenterálnom podaní tobramycínu nie je možné použiť pri podávaní lieku vo forme aerosólu. Spútum pacientov s cystickou fibrózou (CF) inhibuje miestnu biologickú účinnosť nebulizovaných aminoglykozidov. Z tohto dôvodu je nutné, aby pri podaní tobramycínu formou aerosólu boli jeho koncentrácie v spúte približne desaťkrát vyššie ako je minimálna inhibičná koncentrácia (MIC), aby mohol potlačiť rast *P. aeruginosa* a dvadsaťpäťkrát vyššie ako je MIC, aby dosiahol baktericídny účinok. V kontrolovaných klinických štúdiách dosiahlo 90 % pacientov liečených tobramycínom 10-krát vyššie koncentrácie v spúte ako je najvyššia MIC pre kmene *P. Aeruginosa* vykultivované u pacienta a 84 % pacientov liečených tobramycínom dosiahlo 25-krát vyššie koncentrácie ako je najvyššia MIC. Klinický prínos sa zistil aj u väčšiny pacientov, u ktorých sa vykultivovali kmene, pre ktoré hodnoty MIC prevyšovali hraničnú hodnotu pre parenterálnu liečbu.

### Citlivosť

Nie sú stanovené konvenčné hraničné hodnoty pre citlivosť pri podávaní nebulizovaného tobramycínu, preto sa musí pri definovaní citlivosti alebo necitlivosti (rezistencie) mikroorganizmov na nebulizovaný tobramycín postupovať opatrne.

V klinických štúdiách s inhalačným tobramycínom sa zistilo, že po liečbe tobramycínom došlo k zlepšeniu funkcie pľúc u väčšiny pacientov (88 %) s izolátmi *P. aeruginosa*, pre ktoré boli na

začiatku liečby potrebné MIC tobramycínu < 128 µg/ml. U pacientov s izolátmi *P. aeruginosa*, pre ktoré boli na začiatku liečby potrebné MIC ≥ 128 µg/ml, je pravdepodobnosť dosiahnutia klinickej odpovede menšia.

Na základe údajov získaných *in vitro* a/alebo skúseností z klinických štúdií je možné očakávať nasledujúce odpovede mikroorganizmov spôsobujúcich pľúcne infekcie u CF na liečbu tobramycínom:

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

V klinických štúdiách bola liečba s dávkovacou schémou tobramycínu spojená s malým, ale zreteľným vzostupom minimálnej inhibičnej koncentrácie tobramycínu, amikacínu a gentamicínu pre testované izoláty *P. aeruginosa*. Každých ďalších 6 mesiacov liečby viedlo k prírastkovému vzostupu, ktorého veľkosť bola podobná vzostupu pozorovanému v kontrolných štúdiách počas šiestich mesiacov. Najčastejším mechanizmom rozvoja rezistencie na aminoglykozidy, ktorý bol pozorovaný u kmeňov *P. aeruginosa* izolovaných od chronicky infikovaných pacientov s CF, je impermeabilita definovaná ako celkovo nedostatočná citlivosť na všetky aminoglykozidy. Dokázalo sa, že u kmeňov *P. aeruginosa* izolovaných od pacientov s CF dochádza aj k adaptačnej aminoglykozidovej rezistencii, pre ktorú je charakteristický návrat citlivosti po vysadení antibiotika.

#### Ďalšie informácie

V kontrolovaných klinických štúdiách liečba Bramitobom uskutočnená podľa vyššie popísaných striedavých cyklov viedla k zlepšeniu funkcie pľúc, pričom výsledky sa udržali nad bazálnymi hodnotami počas celej liečby a 28-dňového prerušenia liečby.

V klinických štúdiách s Bramitobom sa nezískali žiadne údaje od pacientov mladších ako 6 rokov. Nedokázalo sa, že pacienti liečení tobramycínom počas 18 mesiacov sú vystavení vyššiemu riziku získania infekcie spôsobenej *B. cepacia*, *S. maltophilia* alebo *A. xylosoxidans* ako je riziko očakávané u pacientov neliečených tobramycínom. Zo spúta pacientov liečených tobramycínom sa častejšie izolovali druhy rodu *Aspergillus*; avšak klinické následky, ako je alergická bronchopulmonálna aspergilóza (ABPA), boli hlásené zriedkavo a s podobnou frekvenciou ako v kontrolnej skupine.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### **Absorpcia a distribúcia**

Po perorálnom podaní sa v moči objaví len 0,3-0,5 % liečiva, čo svedčí o systémovej absorpcii. Po podaní cez rozprašovač u 6 pacientov s cystickou fibrózou bola priemerná absolútna biologická dostupnosť okolo 9,1 % dávky. Systémová absorpcia tobramycínu je veľmi nízka, keď sa podáva inhaláciou vo forme aerosólu, pričom do veľkého krvného obehu sa vstrebe len obmedzené množstvo inhalovaného liečiva. Odhaduje sa, že približne 10 % rozprášených aerosólových častíc liečiva je deponovaných v pľúcach a zvyšných 90 % buď zostane v rozprašovači, dopadne na orofarynx a je prehltnutých, alebo je vydýchnutých do ovzdušia.

*Koncentrácie v spúte:* Desiat' minút po inhalácii prvej 300 mg dávky Bramitobu bola priemerná koncentrácia tobramycínu v spúte 695,6 µg/g (rozmedzie: 36 až 2638 µg/g). Tobramycín sa nekumuluje v spúte; po 20 týždňoch liečby s dávkovacou schémou Bramitobu bola priemerná koncentrácia tobramycínu v spúte po 10 minútach po inhalácii 716,9 µg/g (rozmedzie: 40 až 2530 µg/g). Pozorovala sa vysoká variabilita koncentracii tobramycínu v spúte. Dve hodiny po inhalácii klesli koncentrácie v spúte na približne 14 % hladín tobramycínu nameraných po 10 minútach po inhalácii.

*Koncentrácie v sére:* Stredná hodnota koncentrácie tobramycínu v sére po 1 hodine po inhalácii jednorazovej 300 mg dávky Bramitobu u pacientov s CF bola 0,68 µg/ml (rozmedzie: 0,06 µg/ml –



1,89 µg/ml). Po 20 týždňoch liečby s dávkovacou schémou tobramycínu bola stredná hodnota koncentrácie tobramycínu v sére po 1 hodine po podaní dávky 1,05 µg/ml (rozmedzie: pod hladinou merateľnosti - 3,41 µg/ml).

### **Eliminácia**

Eliminácia tobramycínu podávaného inhaláciou nebola skúmaná.

Po intravenóznom podaní sa systémovo absorbovaný tobramycín vylučuje hlavne glomerulárnou filtráciou. Eliminačný polčas tobramycínu zo séra je približne 2 hodiny. Na plazmatické bielkoviny sa viaže menej ako 10 % tobramycínu.

Tobramycín, ktorý sa po podaní nevstrebe, sa pravdepodobne vylúči hlavne vykašľaným spútom.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní sú cieľovými orgánmi pôsobenia toxicity obličky a vestibulárne/kochleárne funkcie. Príznaky a symptómy nefrotoxicity a ototoxicity sú zvyčajne pozorované pri vyšších systémových hladinách tobramycínu ako sú hladiny dosiahnuteľné po inhalácii odporúčanej klinickej dávky.

V predklinických štúdiách spôsobilo podávanie inhalačného tobramycínu počas až 28 po sebe idúcich dní mierne, nešpecifické a plne reverzibilné (po prerušení liečby) príznaky podráždenia dýchacích ciest a príznaky toxického poškodenia obličiek pri najvyšších dávkach.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie reprodukčnej toxicity s inhalačným tobramycínom, ale podkožné podávanie dávok až 100 mg/kg/deň u potkanov počas organogenézy nemalo teratogénny účinok. U králikov spôsobilo podkožné podávanie dávok 20-40 mg/kg toxicitu u matky a potrat, ale bez dôkazov o akýchkoľvek príznakoch teratogenity.

Vzhľadom k dostupným údajom na zvieratách nie je možné vylúčiť riziko toxicity (napr. ototoxicity) pri expozícii prenatálne dosahovaným hladinám.

Dokázalo sa, že tobramycín nie je genotoxický.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Chlorid sodný  
Kyselina sírová  
Hydroxid sodný (na úpravu pH)  
Voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie v rozprašovači miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

Po prvom otvorení jednodávkovej ampulky: použite ihneď.

Čas použiteľnosti pri používaní: Vrecká s Bramitobom (neporušené alebo otvorené) sa môžu uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C až po dobu 3 mesiacov.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v chladničke pri teplote (2 – 8 °C).

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Roztok Bramitobu v jednodávkovej ampulke je za normálnych okolností žltkastý; môžu nastať isté zmeny vo farbe, ktoré neznamenajú žiadnu stratu účinnosti, ak sa liek uchováva podľa odporúčaní.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Liek sa dodáva v 4 ml jednodávkových polyetylénových ampulkách v zatavených fóliových vreckách, z ktorých každé obsahuje 4 jednodávkové ampulky.

Veľkosti balenia: 4, 16, 28 alebo 56 jednodávkových ampuliek.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

## **6.6 Špeciálna opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Len na jednorazové použitie.

Použite ihneď po prvom otvorení jednodávkovej ampulky. Použitú jednodávkovú ampulku ihneď zlikvidujte.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Gonzagagasse 16/16, 1010 Viedeň, Rakúsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

15/0534/06-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 18. decembra 2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. júna 2011

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2022