

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BRAMITOB, verneveloplossing 300 mg/4 ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ampul met enkelvoudige dosis (4 ml) bevat 300 mg tobramycine.
Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Verneveloplossing.
Heldere, gelige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van chronische longinfectie met *Pseudomonas aeruginosa* bij patiënten van 6 jaar en ouder met cystische fibrose.

4.2 Dosering en wijze van toediening

BRAMITOB is uitsluitend bedoeld voor gebruik via inhalatie en niet voor parenteraal gebruik. Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen wat betreft het gepaste gebruik van antibacteriële middelen.

De behandeling dient te worden gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van cystische fibrose.

De aanbevolen dosering voor volwassenen en kinderen ouder dan 6 jaar is één ampul met enkelvoudige dosis (300 mg) tweemaal per dag ('s morgens en 's avonds) gedurende 28 dagen. De tijd tussen de twee dosisnames moet de 12 uur zo dicht mogelijk benaderen. Na een behandelperiode van 28 dagen moeten patiënten de volgende 28 dagen stoppen met BRAMITOB. Cycli van afwisselend 28 dagen actieve therapie gevolgd door 28 dagen zonder therapie dienen te worden aangehouden (een cyclus van 28 dagen met therapie en 28 dagen zonder behandeling).

Kinderen jonger dan 6 jaar

De werkzaamheid en veiligheid van BRAMITOB zijn niet aangetoond bij patiënten jonger dan 6 jaar oud.

Oudere patiënten

Tobramycine dient met beleid te worden gebruikt bij oudere patiënten die mogelijk een minder goede nierfunctie hebben (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Tobramycine dient met beleid te worden gebruikt bij patiënten van wie bekend is of vermoed wordt dat ze een gestoorde nierfunctie hebben. Het gebruik van BRAMITOB dient te worden gestaakt in geval van nefrotoxiciteit totdat de serumconcentratie van tobramycine tot onder de 1 µg/ml daalt (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij leverinsufficiëntie is geen verandering van de dosering van BRAMITOB vereist.

De dosering wordt niet aangepast aan het lichaamsgewicht. Alle patiënten dienen twee keer per dag één BRAMITOB-ampul met enkelvoudige dosis (300 mg tobramycine) te gebruiken.

De behandeling met tobramycine dient te worden voortgezet als cyclische therapie zolang de patiënt, naar het oordeel van de arts, klinisch baat heeft bij opname van BRAMITOB in het behandelingschema. Wanneer klinische achteruitgang van de longfunctie duidelijk merkbaar is, dient aanvullende antipseudomonasbehandeling te worden overwogen.

Wijze van toediening:

De ampul met enkelvoudige dosis dient vlak vóór gebruik te worden geopend. Eventueel ongebruikte oplossing die niet onmiddellijk wordt gebruikt, moet worden weggegooid en mag niet worden bewaard voor later gebruik.

BRAMITOB moet worden toegediend volgens algemene hygiënische normen. Het apparaat dat wordt gebruikt, moet schoon zijn en correct werken; de vernevelaar, die uitsluitend voor persoonlijk gebruik is bedoeld, moet worden schoongehouden en regelmatig worden gedesinfecteerd.

Raadpleeg de gebruiksaanwijzing bij de vernevelaar voor het correct reinigen en desinfecteren van de vernevelaar.

Maximaal verdraagbare dagelijkse dosis

De maximaal verdraagbare dagelijkse dosis BRAMITOB is niet vastgesteld.

Aanwijzingen voor het openen van een ampul:

- 1) Buig de ampul met enkelvoudige dosis in beide richtingen om.
- 2) Verwijder de ampul van de strip, eerst bovenaan en vervolgens in het midden.
- 3) Open de ampul door de bovenkant los te draaien zoals aangegeven door de pijl.
- 4) Knijp zachtjes de zijkanten van de ampul in en laat het geneesmiddel in het glazen buisje van de vernevelaar lopen.

De inhoud van een ampul met enkelvoudige dosis (300 mg) die in de vernevelaar is overgebracht, moet via inhalatie gedurende ongeveer 15 minuten worden toegediend met behulp van een PARI LC PLUS herbruikbare vernevelaar die voorzien is van een PARI TURBO BOY-compressor (toedieningssnelheid 6,2 mg/min, totale toegediende hoeveelheid 92,8 mg, 'mass median aerodynamic diameter': D₁₀ 0,65 µm, D₅₀ 3,15 µm, D₉₀ 8,99 µm) of PARI LC SPRINT die voorzien is van een PARI BOY Sx (toedieningssnelheid 6,7 mg/min, totale toegediende hoeveelheid 99,8 mg, 'mass median aerodynamic diameter': D₁₀ 0,70 µm, D₅₀ 3,36 µm, D₉₀ 9,41 µm).

BRAMITOB dient te worden geïnhaled in rechtop zittende of staande positie, terwijl normaal wordt geademd via het mondstuk van de vernevelaar. Een neusklem kan de patiënt helpen om door de mond te ademen. De patiënt dient de normale behandeling met thoraxfysiotherapie voort te zetten. Het gebruik van eventuele bronchodilatoren dient te worden voortgezet als dit klinisch nodig wordt geacht. Indien patiënten een aantal verschillende respiratoire behandelingen krijgen, is het raadzaam om daarbij deze volgorde aan te houden: bronchodilatator, thoraxfysiotherapie, andere inhalatiegeneesmiddelen en als laatste BRAMITOB.

BRAMITOB mag niet worden gemengd met andere inhalatiegeneesmiddelen.

4.3 Contra-indicaties

Toediening van BRAMITOB is gecontra-indiceerd bij alle patiënten met een overgevoeligheid voor tobramycine, voor een andere aminoglycoside of voor enig bestanddeel.

Het middel vormt ook een contra-indicatie voor patiënten die krachtige diuretica gebruiken, zoals furosemide of ethacrynezuur, waarvan bewezen is dat ze ototoxisch zijn.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemene waarschuwingen

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van tobramycine bij patiënten van wie bekend is of vermoed wordt dat ze lijden aan nier-, gehoor- of evenwichtsstoornissen, aan neuromusculaire stoornissen of aan ernstige actieve hemoptysis.

De functie van de nieren en achtste hersenzenuw dient goed in de gaten te worden gehouden bij patiënten van wie bekend is of vermoed wordt dat ze een verminderde nierfunctie hebben en ook bij patiënten met een aanvankelijk normale nierfunctie, maar bij wie tijdens de behandeling tekenen ontstaan van nierfunctiestoornis. Bij tekenen die wijzen op een verminderde nier-, evenwichts- en/of gehoorfunctie moet het gebruik van het geneesmiddel worden gestaakt of de dosering worden aangepast.

De serumconcentratie van tobramycine dient uitsluitend door middel van venapunctie en niet met behulp van een vingerprikje te worden gecontroleerd. Dit is geen gevalideerde doseringsmethode. Verontreiniging van de huid van de vingers door het gereedmaken en vernevelen van tobramycine kan leiden tot een foutief verhoogde serumspiegel van het geneesmiddel. Deze verontreiniging kan niet volledig worden voorkomen door vóór de controle de handen te wassen.

Bronchospasme

Bronchospasme kan optreden na inhalatie van geneesmiddelen en is gemeld bij inhalatie van verneveld tobramycine. De eerste dosis BRAMITOB moet onder medisch toezicht worden gebruikt, na eventuele toediening van een bronchodilatator wanneer dit onderdeel is van de huidige behandeling van de patiënt. De FEV₁ (forced expiratory volume) dient vóór en na de inhalatie te worden gemeten. Als er bij een patiënt die geen bronchodilatator krijgt toegediend, aanwijzingen zijn van door de behandeling veroorzaakt bronchospasme, moet de test op een ander moment worden herhaald, maar dan mét bronchodilatator. Teken van bronchospasme bij gebruik van een bronchodilatator kunnen wijzen op een allergische reactie. Bij het vermoeden van een allergische reactie dient de behandeling met BRAMITOB tobramycine te worden stopgezet. Bronchospasme dient op adequate wijze te worden behandeld.

Neuromusculaire stoornissen

Tobramycine dient met grote voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met neuromusculaire stoornissen, zoals parkinsonisme of andere aandoeningen die zich kenmerken door myasthenia, waaronder myasthenia gravis, omdat aminoglycosiden spierzwakte kunnen verergeren wegens een mogelijk curare-achtig effect op de neuromusculaire functie.

Nefrotoxiciteit

Hoewel nefrotoxiciteit in verband is gebracht met parenterale aminoglycosidentherapie, zijn er tijdens klinische onderzoeken met tobramycine geen tekenen gevonden die wijzen op nefrotoxiciteit. Het product moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten van wie bekend is of vermoed wordt dat ze een nierfunctiestoornis hebben. De serumspiegel van tobramycine dient te worden gecontroleerd. Na twee of drie toedieningen dient de serumspiegel te worden bepaald, zodat de dosering zo nodig kan worden aangepast, en ook om de drie of vier

dagen tijdens de behandeling. Als er sprake is van een veranderende nierfunctie dan moet de serumspiegel vaker worden vastgesteld en moet de dosering of de toedieningsintervallen worden aangepast. Patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie, d.w.z. serumcreatinine > 2 mg/dl (176,8 µmol/l), namen niet deel aan de klinische onderzoeken.

In de huidige klinische praktijk wordt aangeraden om de nierfunctie te controleren vóór aanvang van de behandeling. De nierfunctie dient bovendien daarna regelmatig opnieuw te worden gecontroleerd door regelmatig de ureum- en creatinineconcentratie te meten na ten minste iedere 6 volledige behandelcycli met tobramycine (180 dagen behandeling met verneveld tobramycine). Bij tekenen die wijzen op nefrotoxiciteit moet de tobramycinebehandeling worden gestopt totdat de dalserumspiegel is gedaald tot onder 2 µg/ml. De therapie met tobramycine kan dan worden hervat op aanraden van de arts. Patiënten die gelijktijdig parenterale aminoglycosiden krijgen toegediend, dienen nauwgezet gecontroleerd te worden vanwege het risico van cumulatieve toxiciteit.

Het controleren van de nierfunctie is vooral belangrijk bij oudere patiënten die mogelijk een verminderde nierfunctie hebben die mogelijk in de uitslagen van routineonderzoek (bloedureum of serumcreatinine) niet aan het licht is gekomen. Bepaling van de creatinineklaring kan meer duidelijkheid geven.

De urine dient te worden gecontroleerd op verhoogde uitscheiding van eiwitten, cellen en cilinders. De serumcreatinine- of creatinineklaring (liever dan bloedureum) dient regelmatig te worden gemeten.

Ototoxiciteit

Ototoxiciteit, zowel auditieve als vestibulaire toxiciteit, is gerapporteerd bij het gebruik van parenterale aminoglycosiden. Vestibulaire toxiciteit kan zich manifesteren als vertigo, ataxie of duizeligheid.

Tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken met tobramycine werden matige hypoacusie en duizeligheid waargenomen, terwijl met andere vernevelde tobramycine bevattende geneesmiddelen auditieve toxiciteit, gemeten door klachten van gehoorverlies of door audiometrische beoordelingen, niet optrad tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken.

Bij open-labelonderzoeken en post-marketing evaluatie hebben sommige patiënten met een verleden van eerder langdurig of gelijktijdig gebruik van intraveneuze aminoglycosiden, last gehad van gehoorverlies.

De arts moet rekening houden met de mogelijkheid dat aminoglycosiden vestibulaire en cochleaire toxiciteit kunnen veroorzaken en dient de auditieve functie gedurende de gehele behandelperiode met BRAMITOB in de gaten te houden. Bij patiënten met een bekend risico wegens een eerdere, langdurige, systemische therapie met aminoglycosiden, kan het nodig zijn om een auditief onderzoek te overwegen voordat de behandeling met tobramycine wordt gestart. Het optreden van oorsuizen dwingt tot voorzichtigheid, omdat het een symptoom is van ototoxiciteit. Als een patiënt melding maakt van oorsuizen of gehoorverlies tijdens de aminoglycosidenbehandeling, dan dient de arts te overwegen of deze patiënt een auditief onderzoek moet ondergaan. Indien haalbaar, wordt aangeraden om seriële audiogrammen uit te voeren bij patiënten die continu behandeld worden en die een hoog risico op ototoxiciteit in het bijzonder hebben. Patiënten die gelijktijdig een parenterale aminoglycosidenbehandeling krijgen, moeten adequaat worden gecontroleerd, waarbij het risico van cumulatieve toxiciteit in aanmerking wordt genomen.

Hemoptysis

Inhalatie van verneveloplossingen kan een hoestreflex veroorzaken. Verneveld BRAMITOB mag uitsluitend bij patiënten met ernstige actieve hemoptysis worden gebruikt als de voordelen van de behandeling opwegen tegen de risico's van het opwekken van verdere hemorragie.

Microbiële resistentie

Bij klinische onderzoeken vertoonden sommige patiënten die met verneveld tobramycine waren behandeld een toename van de Minimaal Remmende Concentratie (MRC) van aminoglycosiden voor onderzochte *P. aeruginosa*-isolaten. Er is een theoretisch risico dat bij patiënten die worden behandeld met verneveld tobramycine, *P. aeruginosa*-stammen ontstaan die resistent zijn voor intraveneus tobramycine (zie rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen). Klinische onderzoeken hebben geen gegevens opgeleverd over patiënten met een Burkholderia cepacia-infectie.

Voor informatie over toediening tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding, zie 4.6 Zwangerschap en borstvoeding.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig en/of opeenvolgend gebruik van BRAMITOB met andere nefrotoxische of ototoxische geneesmiddelen moet vermeden worden. Sommige diuretica kunnen de toxiciteit van aminoglycosiden verhogen door verandering van de antibioticaconcentraties in serum en weefsel. BRAMITOB dient niet gelijktijdig te worden toegediend met furosemide, ethacrynezuur, ureum of mannitol.

Andere geneesmiddelen waarvan gemeld is dat zij de potentiële toxiciteit van parenteraal toegediende aminoglycosiden verhogen, zijn:

Amfotericine B, cefalotine, ciclosporine, tacrolimus, polymyxines (risico van verhoogde nefrotoxiciteit);

Platinaverbindingen (risico van verhoogde nefrotoxiciteit en ototoxiciteit);

Anticholinesterasen, botulinum toxine (neuromusculaire effecten).

Patiënten die tijdens klinische onderzoeken gelijktijdig verneveld tobramycine en dornase-alfa mucolytica, β -agonisten, inhalatiecorticosteroïden en andere orale of parenterale anti-pseudomonas-antibiotica gebruikten, vertoonden gelijksoortige bijwerkingen als die van patiënten in de controlegroep.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

BRAMITOB mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap of het geven van borstvoeding, tenzij de voordelen voor de moeder opwegen tegen de risico's voor de foetus of zuigeling.

Zwangerschap

Er zijn niet voldoende gegevens over het gebruik van inhalatietobramycine bij zwangere vrouwen. Dierproeven wijzen niet op een teratogeen effect van tobramycine (zie 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek). Aminoglycosiden kunnen echter schadelijk zijn voor de foetus (bijv. congenitale doofheid) als hoge systemische concentraties worden bereikt bij een zwangere vrouw. Wanneer BRAMITOB tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, of wanneer de patiënte zwanger wordt tijdens het gebruik van BRAMITOB dan moet ze worden geïnformeerd over het mogelijke gevaar voor de foetus.

Borstvoeding:

Systemisch toegediend tobramycine wordt in de moedermelk uitgescheiden. Het is niet bekend of geïnhalerde tobramycine tot serumconcentraties leidt die hoog genoeg zijn om tobramycine in moedermelk te kunnen aantonen. Vanwege het mogelijke risico van ototoxiciteit en

nefrotoxiciteit van tobramycine bij zuigelingen, moet men beslissen om ofwel de borstvoeding te staken ofwel de therapie met BRAMITOB te beëindigen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot het effect op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Op basis van de gemelde bijwerkingen is het onwaarschijnlijk dat tobramycine de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen nadelig beïnvloedt. Patiënten die gaan rijden of machines gaan bedienen, dienen er niettemin op gewezen te worden dat duizeligheid en/of vertigo kunnen optreden.

4.8 Bijwerkingen

Bij gecontroleerde klinische onderzoeken (4) en niet gecontroleerde klinische onderzoeken (1) met BRAMITOB (565 behandelde patiënten) hadden de meest voorkomende bijwerkingen te maken met het respiratoire systeem (hoesten en dysfonie).

De bijwerkingen die in de klinische onderzoeken zijn gerapporteerd (zie hieronder), worden ingedeeld als: vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	schimmelinfecties, orale candidiasis	Soms
Zenuwstelsel aandoeningen	Hoofdpijn	Soms
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo, hypoacusie, neurosensorische doofheid (zie rubriek 4.4)	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten, dysfonie	Vaak
	Daling van 'Forced expiratory volume', dyspneu, reutels, hemoptysis, orofaryngeale pijn, productieve hoest,	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	Speekselvloed, glossitis, pijn in bovenbuik, misselijkheid	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsstoornissen	Asthenie, klachten op de borst, droge slijmvliezen	Soms
Onderzoeken	Verhoogde transaminasespiegel	Soms

In gecontroleerde klinische onderzoeken met andere vernevelde tobramycine bevattende geneesmiddelen, waren dysfonie en tinnitus de enige bijwerkingen die significant vaker gemeld werden bij patiënten die met tobramycine werden behandeld; (13% tobramycine versus 7% controle) en (3% tobramycine versus 0% controle) respectievelijk. De episodes van tinnitus waren voorbijgaand, verdwenen zonder onderbreking van de tobramycinebehandeling en werden niet geassocieerd met blijvend gehoorverlies in een hoortest. Het risico op tinnitus nam niet toe met herhaalde cycli van blootstelling aan tobramycine.

Andere bijwerkingen, waarvan sommige algemene sequelae zijn van de onderliggende ziekte maar waarvan een causale relatie met tobramycine niet kon worden uitgesloten, waren: verkleuring van het sputum, infectie van de luchtwegen, myalgie, neuspoliepen en otitis media.

Daarnaast zijn de volgende bijwerkingen gerapporteerd bij cumulatieve post-marketing gegevens over verneveld tobramycine (met dezelfde frequentieclassificatie als hierboven vermeld):

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Laryngitis	Zelden
	Schimmelinfectie, orale candidiasis	Zeer zelden
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Lymfadenopathie	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Zeer zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, hoofdpijn, afonie	Zelden
	Slaperigheid	Zeer zelden
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Tinnitus, gehoorverlies (zie rubriek 4.4)	Zelden
	Oorproblemen, oorpijn	Zeer zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoest, faryngitis, dysfonie, dyspneu	Soms
	Bronchospasmen, klachten op de borst, longziekte, hemoptysis, epistaxis, rhinitis, astma, productieve hoest	Zelden
	Hyperventilatie, hypoxie, sinusitis	Zeer zelden
Maagdarmsstelselaandoeningen	Dysgeusie, mondzweren, braken, misselijkheid	Zelden
	Diarree, buikpijn	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag	Zelden
	Urticaria, pruritus	Zeer zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Rugpijn	Zeer zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie, pyrexie, pijn op de borst, pijn	Zelden
	Malaise	Zeer zelden
Onderzoeken	Afname longfunctietest	Zelden

In ‘open-label’ onderzoeken en gedurende post-marketing, kregen sommige patiënten met langdurige eerdere- of gelijktijdig gebruik van intraveneuze aminoglycosides last van gehoorverlies (zie rubriek 4.4).

Parenterale aminoglycosiden zijn in verband gebracht met overgevoeligheid, ototoxiciteit en nefrotoxiciteit (zie rubrieken 4.3 ‘Contra-indicaties’ en 4.4 ‘Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik’).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen

Toediening via inhalatie leidt tot een lage systemische biologische beschikbaarheid van tobramycine. Tot de symptomen van een overdosis door verneveling behoort onder meer heesheid.

Mocht BRAMITOB per ongeluk worden ingeslikt dan is een toxische reactie onwaarschijnlijk omdat tobramycine slecht geabsorbeerd wordt via een intact spijsverteringskanaal.

Mocht BRAMITOB per ongeluk intraveneus worden toegediend dan kunnen zich tekenen en symptomen van parenterale tobramycine-overdosis voordoen, onder meer: duizeligheid, tinnitus, vertigo, gehoorverlies, ademhalingsmoeilijkheden en/of neuromusculaire blokkade en verminderde nierfunctie.

Behandeling

Bij acute toxiciteit moet de toediening van BRAMITOB onmiddellijk worden gestopt en moet de nierfunctie worden onderzocht. De tobramycineconcentratie in serum kan nuttig zijn om de overdosis te controleren. In geval van een overdosis moet men rekening houden met mogelijke geneesmiddeleninteracties met wijzigingen in de eliminatie van BRAMITOB of andere geneesmiddelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Aminoglycoside antibacteriële middelen, ATC-code: J01GB01.

Tobramycine is een antibioticum van de aminoglycosidegroep en wordt geproduceerd door *Streptomyces tenebrarius*. Het werkt voornamelijk door de eiwitsynthese te verstoren, wat leidt tot een gewijzigde celpermeabiliteit, progressieve disruptie van het celmembraan en uiteindelijk tot celdood. Tobramycine is een bactericide bij concentraties gelijk aan of iets hoger dan de inhibitieconcentraties.

Breekpunten

De vastgestelde gevoeligheidsbreekpunten voor parenterale toediening van tobramycine zijn ongeschikt bij vernevelde toediening van het medicinale product. Sputum van iemand met cystische fibrose heeft een remmende werking op de lokale biologische activiteit van

vernevelde aminoglycosiden. Hierdoor moeten de sputumconcentraties van verneveld tobramycine zo'n tien tot vijftientig keer hoger liggen dan de Minimaal Remmende Concentratie (MRC) voor respectievelijk onderdrukking van *P. aeruginosa*-groei en een bactericide werking. Bij gecontroleerde klinische onderzoeken, werd bij 90% van de patiënten die tobramycine kregen een 10 keer zo hoge sputumconcentratie gevonden als de hoogste MRC van de stammen van *P. aeruginosa* die bij de patiënt werden gekweekt en bij 84% van de patiënten die tobramycine kregen, was dat 25 keer de hoogste MRC. Klinisch voordeel wordt nog steeds behaald bij een meerderheid van patiënten bij wie stammen worden gekweekt met MRC-waarden hoger dan het afkappunt voor parenterale behandeling.

Gevoeligheid

Bij afwezigheid van conventionele gevoeligheidsafkappunten voor toediening in vernevelde vorm, dient voorzichtigheid te worden betracht bij het definiëren van organismen als gevoelig of ongevoelig voor verneveld tobramycine.

Bij klinische onderzoeken met geïnhaled tobramycine, lieten de meeste patiënten (88%) met *P. aeruginosa*-isolaten met tobramycine MRC's <128 µg/ml in de beginsituatie, een verbeterde longfunctie zien na behandeling met tobramycine. Bij patiënten met een *P. Aeruginosa*-isolaat met een MRC ≥ 128 µg/ml in de beginsituatie is de kans op een klinische reactie kleiner.

Op basis van in-vitrogegevens en/of ervaringen van klinisch onderzoek, kan worden verwacht dat organismen die samenhangen met pulmonaire infecties bij CF op de volgende wijze op een tobramycine-behandeling reageren:

Gevoelig	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Niet gevoelig	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>

Behandeling met tobramycine bij klinische onderzoeken liet een kleine maar duidelijke toename zien van de Minimaal Remmende Concentratie (MRC) van tobramycine, amikacine en gentamicine voor onderzochte *P. aeruginosa*-isolaten. Elke 6 maanden extra behandeling resulteerde in stapsgewijze toenames van soortgelijke omvang als die waargenomen tijdens de 6 maanden van gecontroleerde onderzoeken. Het meest prevalentie aminoglycoside-weerstandmechanisme dat werd waargenomen in *P. aeruginosa* dat werd geïsoleerd van CF-patiënten die chronisch waren geïnfecteerd, is impermeabiliteit, gedefinieerd als een algemene ongevoeligheid voor alle aminoglycosiden. *P. aeruginosa* geïsoleerd van CF-patiënten blijkt ook adaptieve aminoglycoside-weerstand te vertonen die wordt gekenmerkt door reversie naar gevoeligheid wanneer het antibioticum niet meer wordt toegediend.

Overige gegevens

Bij gecontroleerde klinische onderzoeken leidde behandeling met BRAMITOB volgens de hierboven vermelde cycli tot een verbetering van de longfunctie, waarbij deze tijdens de behandeling en gedurende de 28 dagen zonder behandeling beter bleef dan in de beginsituatie.

Klinische onderzoeken met tobramycine hebben geen gegevens opgeleverd over patiënten jonger dan 6 jaar.

Er zijn geen gegevens die bewijzen dat patiënten die tot 18 maanden met tobramycine zijn behandeld een grotere kans lopen om besmet te raken met *B. cepacia*, *S. maltophilia* of *A. xylosoxidans* dan verwacht zou worden bij patiënten die niet worden behandeld met tobramycine. In het sputum van patiënten die tobramycine kregen, werden vaker aspergillussoorten aangetroffen. Klinische gevolgen als Allergische Bronchopulmonaire Aspergillose (ABPA) werden echter zelden gerapporteerd en met soortgelijke frequentie als in de controlegroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en verdeling

Na orale toediening komt slechts 0,3-0,5% van het geneesmiddel in de urine terecht, wat wijst op systemische absorptie. Na toediening met een vernevelaar bij 6 patiënten met cystische fibrose, bedroeg de gemiddelde absolute biobeschikbaarheid ongeveer 9,1% van de dosis. De systemische absorptie van tobramycine is zeer laag als het in vernevelde vorm wordt geïnhaleerd. Het geïnhaleerde geneesmiddel wordt in beperkte mate in de systemische circulatie opgenomen, waarbij naar schatting ongeveer 10% van de oorspronkelijk vernevelde massa van het geneesmiddel daadwerkelijk in de longen terechtkomt en de andere 90% blijft in de vernevelaar achter, hoopt zich op in de mondkeelholte en wordt doorgeslikt of wordt weer uitgeademd.

Sputumconcentraties: Tien minuten na inhalatie van de eerste dosis van 300 mg BRAMITOB, bedraagt de gemiddelde sputumconcentratie van tobramycine 695,6 µg/g (bereik: 36 tot 2,638 µg/g). Tobramycine hoopt zich niet in sputum op; na 20 weken behandeling met BRAMITOB bedroeg de gemiddelde sputumconcentratie van tobramycine 10 minuten na inhalatie 716,9 µg/g (bereik: 40 tot 2,530 µg/g). De sputumconcentraties van tobramycine bleken sterk uiteen te lopen. Twee uur na inhalatie, waren de sputumconcentraties gedaald tot ongeveer 14% van de tobramycine-niveaus die 10 minuten na inhalatie werden gemeten.

Serumconcentraties: De gemiddelde serumconcentratie van tobramycine 1 uur na inhalatie van een enkelvoudige dosis (300 mg) van BRAMITOB door CF-patiënten bedroeg 0,68 µg/ml (bereik: 0,06 µg/ml – 1,89 µg/ml). Na 20 weken behandelen met tobramycine, bedroeg de gemiddelde serumconcentratie van tobramycine, 1 uur na toediening, 1,05 µg/ml (bereik: BLQ-3,41 µg/ml).

Eliminatie

De eliminatie van tobramycine die via inhalatie wordt toegediend, is niet onderzocht.

Na intraveneuze toediening, wordt de systemisch geabsorbeerde tobramycine hoofdzakelijk door glomerulaire filtratie geëlimineerd. De eliminatiehalfwaardetijd van tobramycine uit serum is ongeveer 2 uur. Minder dan 10% van tobramycine bindt aan plasma-eiwitten.

De tobramycine die na toediening ervan niet wordt geabsorbeerd, wordt waarschijnlijk hoofdzakelijk geëlimineerd via uitgespuwd sputum.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses, bleken de nieren en de evenwichts- en cochleaire functie de doelorganen te zijn. De tekenen en symptomen van nefrotoxiciteit en ototoxiciteit worden over het algemeen waargenomen bij hogere systemische tobramycinespiegels dan die bereikt kunnen worden via inhalatie van de aanbevolen klinische dosis.

Bij preklinische onderzoeken veroorzaakte toediening gedurende tot 28 opeenvolgende dagen van inhalatietobramycine lichte, niet-specifieke en volledige reversibele (bij stoppen van therapie) tekenen van irritatie in de luchtwegen en tekenen van renale toxiciteit op de hoogste doses.

Er zijn voor inhalatietobramycine geen onderzoeken naar reproductie-toxiciteit verricht, maar subcutane toediening van doses tot 100 mg/kg/dag gedurende organogenese bij ratten, bleek niet teratogeen. Bij konijnen leidde subcutane toediening van doses van 20-40 mg/kg tot maternale toxiciteit en tot abortussen, maar er werd geen bewijs gevonden voor teratogene effecten.

Op grond van de beschikbare gegevens uit dieronderzoek, kan het toxiciteitsrisico (bijv. ototoxiciteit) bij prenatale blootstelling niet worden uitgesloten.

Tobramycine bleek niet genotoxisch.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Zwavelzuur
Natriumhydroxide
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel in de vernevelaar niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na opening van ampul met enkelvoudige dosis: meteen gebruiken.

Houdbaarheid tijdens gebruik: BRAMITOB-zakjes (intact of geopend) kunnen tot 3 maanden worden bewaard bij een temperatuur van maximaal 25 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

In de koelkast bewaren (bij 2 °C tot 8 °C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De oplossing in een BRAMITOB-ampul met enkelvoudige dosis is normaal gesproken gelig van kleur, maar enige variatie in kleur kan voorkomen. Dit wijst niet op verlies van werkzaamheid als het product is bewaard zoals aanbevolen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het geneesmiddel wordt geleverd in ampullen van polyethyleen met enkelvoudige dosis van 4 ml in afgesloten foliezakjes. In elk zakje zitten 4 ampullen.

Verpakkingsgrootte: 4, 16, 28 of 56 ampullen met enkelvoudige dosis.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Gebruik een ampul met enkelvoudige dosis na opening onmiddellijk. Gooi de gebruikte ampul met enkelvoudige dosis onmiddellijk weg.

Afvalmateriaal moet na gebruik worden weggegooid.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Chiesi Pharmaceuticals B.V., Lange Kleiweg 52J, 2288 GK Rijswijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 33841

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

24 januari 2007/23 maart 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke tekstuele wijziging betreft rubriek 4.8: 27 oktober 2014.