1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BRAMITOB 300 mg/4 ml Lösung für einen Vernebler

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes 4-ml-Einzeldosisbehältnis enthält 300 mg Tobramycin.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung für einen Vernebler.
Klare, gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung chronischer Infektionen der Lunge mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Patienten mit Mukoviszidose ab einem Alter von 6 Jahren.

Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Bramitob ist für die inhalative Anwendung bestimmt und nicht für eine parenterale Anwendung geeignet.

Die Therapie sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Mukoviszidose eingeleitet werden.

Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren ist ein Einzeldosisbehältnis (300 mg) zweimal täglich (morgens und abends) über einen Zeitraum von 28 Tagen. Der Abstand zwischen den Dosen sollte möglichst bei 12 Stunden liegen. Nach 28 Behandlungstagen mit Bramitob sollten die Patienten die Behandlung für die folgenden 28 Tage aussetzen. Es sollte ein Therapieregime mit abwechselnden Zyklen von 28 Tagen aktiver Behandlung, gefolgt von 28 Tagen ohne Behandlung eingehalten werden (ein Zyklus besteht aus 28 Tagen mit Therapie und 28 Tagen ohne Therapie).

Kinder unter 6 Jahren
Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Bramitob wurden für Patienten unter 6 Jahren nicht nachgewiesen.

Ältere Patienten
Tobramycin sollte bei älteren Patienten, die möglicherweise eine eingeschränkte Nierenfunktion haben, mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion
Tobramycin sollte bei Patienten mit bekannter oder bei vermuteter renaler Funktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Beim Auftreten von Nephrotoxizität ist Bramitob abzusetzen, bis der Tobramycin-Spiegel im Serum unter 1 Mikroliter/ml gesunken ist (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leberinsuffizienz
Bei Leberinsuffizienz ist keine Änderung der Bramitob-Dosis erforderlich.

Die Dosis wird nicht an das Körpergewicht angepasst. Alle Patienten sollten ein Einzeldosisbehältnis Bramitob (300 mg Tobramycin) zweimal täglich anwenden.

Die zyklische Behandlung mit Tobramycin sollte fortgeführt werden, solange der Patient nach ärztlicher Einschätzung aus der Bramitob-Behandlung einen klinischen Vorteil gewinnt. Falls eine klinische Verschlechterung der pulmonalen Situation erkennbar wird, sollte eine zusätzliche gegen Pseudomonaden gerichtete Therapie in Betracht gezogen werden.

Art der Anwendung

Das Einzeldosisbehältnis darf erst unmittelbar vor Anwendung geöffnet werden. Unverbrauchte Lösung, die nicht sofort verwendet wird, sollte verworfen und nicht für eine weitere Verwendung aufbewahrt werden.
Die Anwendung von Bramitob sollte entsprechend den allgemeinen Hygienestandards erfolgen. Das verwendete Gerät muss sauber sein und ordnungsgemäß funktionieren; der Vernebler, der nur für den persönlichen Gebrauch gedacht ist, ist sauber zu halten und regelmäßig zu desinfizieren.
Für die Reinigung und Desinfektion des Verneblers: Beziehen Sie sich auf die dem Vernebler beiliegende Bedienungsanleitung.

Maximal verträgliche tägliche Dosis:
Die maximal verträgliche tägliche Dosis von Bramitob wurde nicht ermittelt.

Anleitung zum Öffnen des Einzeldosisbehältnisses:
1. Biegen Sie das Einzeldosisbehältnis in beide Richtungen.
2. Trennen Sie das Einzeldosisbehältnis vom Streifen ab, zuerst oben, dann in der Mitte.
3. Öffnen Sie das Einzeldosisbehältnis durch Drehen der Lasche in Pfeilrichtung.

4. Drücken Sie vorsichtig auf die Wände des Einzeldosisbehältnisses, um das Arzneimittel in das dafür vorgesehene Behältnis des Verneblers fließen zu lassen.

Der Inhalt eines Einzeldosisbehältnisses (300 mg) ist in den Vernebler einzugeben und sollte über einen Zeitraum von 15 Minuten als Inhalation angewendet werden. Während der pharmazeutischen Entwicklung von Bramitob wurden die Eigenschaften des Produktes mit dem wiederverwendbaren Vernebler PARI LC PLUS in Kombination mit dem PARI TURBO BOY-Kompressor (die Applikationsgeschwindigkeit betrug 6,2 mg/min., die Gesamtmenge applizierter Medikation 92,8 mg, medianer Massen-aerodynamischer Durchmesser: D10 0,65 µm, D50 3,15 µm, D90 8,99 µm) oder dem PARI LC SPRINT mit dem Kompressor PARI TURBO BOY Sx (die Applikationsgeschwindigkeit beträgt 6,7 mg/Min., die Gesamtmenge applizierter Medikation 99,8 mg, medianer Massen-aerodynamischer Durchmesser: D10 0,70 µm, D50 3,36 µm, D90 9,41 µm) evaluiert.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bramitob bei Anwendung mit anderen Verneblersystemen sind nicht erwiesen.

Bramitob wird inhaliert, während der Patient sitzt oder aufrecht steht und normal durch das Mundstück des Verneblers atmet. Nasenklemmen können dem Patienten das Atmen durch den Mund erleichtern.
Die Patienten sollten ihre übliche Atemphysiotherapie fortsetzen. Je nach klinischer Notwendigkeit ist die Anwendung mit geeigneten Bronchodilatatoren fortzusetzen.
Patienten, die mehrere verschiedene Atemwegstherapien erhalten, wird empfohlen, diese in folgender Reihenfolge anzuwenden: Bronchodilatator, Atemphysiotherapie, andere inhalierte Arzneimittel und zum Schluss Bramitob.
Bramitob darf nicht mit anderen Arzneimitteln zur Inhalation gemischt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Die Anwendung von Bramitob ist bei allen Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Tobramycin, anderen Aminoglykosiden oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels (in Abschnitt 6.1 gelistet) kontraindiziert.
Außerdem darf Bramitob nicht bei Patienten angewendet werden, die stark wirksame Diuretika wie z. B. Furosemid oder Etacrynsäure einnehmen, die bekanntermaßen ototoxisch wirken.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeine Warnhinweise

Tobramycin sollte bei Patienten mit bekannter oder vermuteter renaler, auditorischer, vestibulärer oder neuromuskulärer Dysfunktion oder mit aktiver, schwerer Hämoptysis mit Vorsicht eingesetzt werden.
Nieren- und Hirnnervenfunktion sollten bei Patienten mit bekannter Nierenfunktionsstörung oder Verdacht auf eine solche Störung engmaschig überwacht werden. Das gilt auch für Patienten, deren Nierenfunktion anfangs unauffällig ist, die aber unter der Therapie Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung entwickeln. Das Vorliegen einer Beeinträchtigung der renalen, vestibulären und/oder auditorischen Funktion erfordert das Absetzen des Arzneimittels oder eine Dosisanpassung.
Die Tobramycin-Konzentration im Serum sollte nur aus Blutproben, die durch Venenpunktion und nicht durch Einstechen der Fingerkuppe gewonnen wurden, überwacht werden, da Letzteres eine nicht validierte Messmethode darstellt. Es wurde festgestellt, dass die Kontamination der Haut an den Fingern durch die Handhabung und Verneblung von Tobramycin zu fälschlich erhöhten Serumspiegeln des Wirkstoffs geführt hat. Diese Kontamination lässt sich auch durch Händewaschen vor dem Test nicht völlig vermeiden.

Bronchospasmus

Nach der Inhalation von Arzneimitteln können Bronchospasmen auftreten, dies wurde auch für vernebeltes Tobramycin berichtet. Die erste Dosis Bramitob sollte unter ärztlicher Aufsicht gegeben werden, und zwar mit einem Bronchodilatator vor der Verneblung, wenn dies bereits Teil des derzeitigen Behandlungsplans des Patienten ist. Vor und nach der Verneblung ist die FEV_1 (forcierte exspiratorische Einsekundenkapazität) zu messen. Stellt sich heraus, dass bei einem Patienten, der keinen Bronchodilatator erhält, ein therapieinduzierter Bronchospasmus auftritt, sollte der Test zu einem anderen Zeitpunkt wiederholt werden, diesmal unter Anwendung eines Bronchodilatators. Tritt ein Bronchospasmus unter gleichzeitiger Bronchodilatator-Therapie auf, kann dies ein Hinweis auf eine allergische Reaktion sein. Bei Verdacht auf eine allergische Reaktion sollte Bramitob abgesetzt werden. Der Bronchospasmus ist klinisch angemessen zu behandeln.

Neuromuskuläre Störungen

Tobramycin sollte bei Patienten mit neuromuskulären Störungen, wie z. B. der Parkinson-Krankheit oder anderen Erkrankungen mit Muskelschwäche einschließlich Myasthenia gravis, mit großer Vorsicht angewendet werden. Aufgrund ihrer curareähnlichen Wirkungen auf die neuromuskuläre Funktion können Aminoglykoside eine Muskelschwäche verschlimmern.

Nephrotoxizität

Obwohl die parenterale Aminoglykosid-Therapie mit einer Nephrotoxizität assoziiert ist, wurden im Rahmen klinischer Studien mit Tobramycin keine Hinweise auf Nephrotoxizität gefunden. Allerdings wurde nach Markteinführung über akute Nierenfunktionseinschränkung bei Anwendung von inhalativem Tobramycin berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit bekannter Nierenfunktionsstörung oder Verdacht auf eine solche Störung ist das Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden und die Tobramycin-Konzentrationen im Serum sollten überwacht werden. Z. B. sollten Bestimmungen der Serumspiegel nach zwei oder drei Dosierungen durchgeführt werden, sodass die Dosierung wenn notwendig angepasst werden kann, und außerdem in 3- oder 4-Tages-Intervallen während der Therapie. Im Fall einer Veränderung der Nierenfunktion sollten die Serumspiegel häufiger bestimmt werden und es sollte eine Anpassung der Dosis oder der Dosisintervalle erfolgen. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, d. h. einem Serumkreatininwert >2 mg/dl (176,8 µmol/l) liegen keine Daten aus klinischen Studien vor.

Die derzeitige klinische Praxis empfiehlt eine Beurteilung der Ausgangs-Nierenfunktion. Außerdem sollte die Nierenfunktion in regelmäßigen Abständen erneut untersucht werden, indem Harnstoff- und Kreatininspiegel regelmäßig, mindestens jedoch alle 6 komplette Zyklen der Tobramycin-Therapie (180 Tage Behandlung mit vernebeltem Tobramycin), bestimmt werden. Wird eine Nephrotoxizität festgestellt, so muss die Tobramycin-Behandlung abgesetzt werden, bis die Wirkstoffkonzentration im Serum mindestens unter 2 µg/ml abgefallen ist. Patienten, die eine parenterale Begleittherapie mit Aminoglykosiden erhalten, sind wegen der Gefahr einer kumulierenden Toxizität engmaschig zu überwachen.
Eine Überwachung der Nierenfunktion ist vor allem bei älteren Patienten wichtig, bei denen sich eine reduzierte Nierenfunktion möglicherweise nicht in den Ergebnissen der Routine-Screeningtests, wie z. B. Harnstoff oder Serumkreatinin, zeigt. Eine Bestimmung der Kreatinin-Clearance ist möglicherweise sinnvoller.

Der Urin sollte auf erhöhte Ausscheidung von Protein, Zellen und Zylindern untersucht werden. In regelmäßigen Abständen ist das Serumkreatinin oder die Kreatinin-Clearance (geeigneter als Serum-Harnstoff) zu bestimmen.

Ototoxizität
Im Rahmen der parenteralen Anwendung von Aminoglykosiden wurde über Ototoxizität berichtet, die sich sowohl als auditorische als auch als vestibuläre Toxizität äußert. Vestibuläre Toxizität kann sich in Form von Vertigo, Ataxie oder Schwindel äußern.

Während kontrollierter klinischer Studien mit Tobramycin wurden mittelschwere Hörminderung und Vertigo beobachtet, während in kontrollierten klinischen Studien mit anderen, vernebelbaren tobramycinhaltigen Produkten keine auditorische Toxizität, die in Form von Beschwerden über Hörverlust oder über audiometrische Auswertung ermittelt wurde, auftrat.
In offenen Studien und in Anwendungsbeobachtungen wurde bei einigen Patienten mit anamnestisch bekannter, länger vorangegangener oder gleichzeitiger intravenöser Anwendung von Aminoglykosiden ein Hörverlust beobachtet.
Der Arzt sollte an die Möglichkeit denken, dass Aminoglykoside vestibuläre und cochleäre Schäden verursachen können, und deshalb die Hörfunktion während der andauernden Bramitob-Behandlung regelmäßig prüfen.

Bei Patienten mit bestehendem Risiko aufgrund vorheriger längerer systemischer Behandlung mit Aminoglykosiden kann es erforderlich sein, vor Beginn der Tobramycin-Behandlung eine Hörprüfung durchzuführen. Das Auftreten eines Tinnitus erfordert Vorsicht, da er ein ototoxisches Symptom darstellen kann. Wenn der Patient während der Aminoglykosidtherapie über Tinnitus oder Schwerhörigkeit berichtet, sollte der Arzt Hörprüfungen erwägen. Es wird empfohlen, möglichst Audiogrammserien bei Patienten in Dauertherapie, die ein besonders hohes Risiko für Ototoxizität haben, durchzuführen.
Patienten, die eine parenterale Begleittherapie mit Aminoglykosiden erhalten, sollten klinisch angemessen überwacht werden, wobei das Risiko einer kumulativen Toxizität zu bedenken ist.

Hämoptoe
Die Inhalation von vernebelten Lösungen kann einen Hustenreflex auslösen. Vernebeltes Bramitob sollte bei Patienten mit aktiver, schwerer Hämoptoe nur angewendet werden, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken, weitere Blutungen auszulösen, überwiegt.

Bakterienresistenz
In klinischen Studien wurde bei einigen Patienten, die mit vernebeltem Tobramycin behandelt wurden, eine Zunahme der minimalen Aminoglykosid-Hemmkonzentrationen für *P.-aeruginosa*-Isolate festgestellt. Theoretisch besteht das Risiko, dass sich bei Patienten unter der Behandlung mit vernebeltem Tobramycin *P.-aeruginosa*-Isolate entwickeln können, die resistent gegenüber intravenösem Tobramycin sind (s. Abschnitt 5.1 "Pharmakodynamische Eigenschaften"). In klinischen Studien wurden keine Daten bei Patienten mit *Burkholderia-cepacia*-Infektionen erhoben.

Für Informationen zur Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit siehe Abschnitt 4.6 "Schwangerschaft und Stillzeit".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitiger oder sequentieller Gebrauch von Bramitob mit anderen Arzneimitteln mit nephrotoxischem oder ototoxischem Potenzial sollte vermieden werden. Einige Diuretika können die Aminoglykosid-Toxizität verstärken, indem sie die Antibiotika-Konzentrationen im Serum und in den Geweben verändern.
Bramitob sollte nicht gleichzeitig mit Furosemid, Ethacrynsäure, Harnstoff oder intravenösem und oralem Mannitol verabreicht werden.

Andere Arzneimittel, über die eine Erhöhung der potenziellen Toxizität von parenteral applizierten Aminoglykosiden berichtet wurde, sind:
Amphotericin B, Cephalotin, Cyclosporin, Tacrolimus, Polymyxine (Gefahr erhöhter
Nephrotoxizität), Platinverbindungen (Gefahr erhöhter Nephro- und Ototoxizität).
Anticholinesterasen, Botulinumtoxin: Wegen ihrer neuromuskulären Wirkungen sollte die Kombination mit Tobramycin vermieden werden.

Andere
In klinischen Studien wurden bei Patienten, die vernebeltes Tobramycin gleichzeitig mit Mukolytika, Beta-Agonisten, inhalativen Kortikosteroiden und anderen oralen oder parenteralen Antipseudomonas-Antibiotika erhielten, unerwünschte Ereignisse beobachtet, die denen in der Kontrollgruppe vergleichbar waren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Bramitob sollte während Schwangerschaft und Stillzeit nur dann verwendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter das Risiko für den Fötus oder das Neugeborene überwiegt.

Schwangerschaft
Es liegen keine ausreichenden Daten über die inhalative Anwendung von Tobramycin bei Schwangeren vor. Aus tierexperimentellen Studien ergeben sich keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Tobramycin (siehe Abschnitt 5.3 "Präklinische Daten"). Aminoglykoside können jedoch den Fötus schädigen (z. B. angeborene Taubheit), wenn bei einer Schwangeren hohe systemische Konzentrationen erreicht werden. Wenn Bramitob während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn eine Patientin unter der Behandlung mit Bramitob schwanger wird, ist die Patientin über die mögliche Gefahr für den Fötus zu informieren.

Stillzeit
Systemisch verabreichtes Tobramycin geht in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob inhalatives Tobramycin zu Serumkonzentrationen führt, die hoch genug sind, um Tobramycin in der Muttermilch nachzuweisen. Wegen des potenziellen Risikos von Ototoxizität und Nephrotoxizität unter Tobramycin bei Säuglingen ist vorab zu entscheiden, ob das Stillen beendet oder die Bramitob-Therapie abgesetzt werden sollte.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Auf der Basis von berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist davon auszugehen, dass ein Einfluss von Tobramycin auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen unwahrscheinlich ist.

Dennoch sollten Patienten, die fahren oder Maschinen bedienen wollen, darauf aufmerksam gemacht werden, dass Benommenheit und/oder Schwindel auftreten könnten.

4.8 Nebenwirkungen

In kontrollierten klinischen Studien (4) und in nicht-kontrollierten klinischen Studien (1) mit Bramitob (565 behandelte Patienten) betrafen die häufigsten Nebenwirkungen die Atemwege (Husten und Dysphonie).

Bei der Bewertung der Nebenwirkungen, die in klinischen Studien gemeldet wurden (s. u.), werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Häufig (>1/100, <1/10)
Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)
Selten (≥1/10.000, <1/1.000)
Sehr selten (<1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit kann anhand der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pilzinfektionen, orale Candidose	Gelegentlich
Störungen des zentralen Nervensystems	Kopfschmerzen	Gelegentlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo, Hörminderung, neurosensorische Taubheit (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten, Dysphonie	Häufig
	Abnahme der Einsekundenkapazität, Dyspnoe, Rasselgeräusche, Hämoptyse, oropharyngealer Schmerz, produktiver Husten	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Speichelhypersekretion, Glossitis, obere Abdominalschmerzen, Übelkeit	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Brustbeschwerden, trockene Schleimhaut	Gelegentlich
Untersuchungen	Erhöhte Transaminasen	Gelegentlich

In kontrollierten klinischen Studien mit anderen, vernebelbaren tobramycinhaltigen Produkten, waren Dysphonie und Tinnitus die einzigen unerwünschten Nebenwirkungen, die signifikant mehr bei Patienten mit einer Tobramycin-Behandlung berichtet wurden (13 % Tobramycin vs. 7 % Kontrolle bzw. 3 % Tobramycin vs. 0 % Kontrolle). Diese Phasen mit Tinnitus traten vorübergehend auf, bildeten sich ohne einen Abbruch der Tobramycin-Therapie wieder zurück und wurden, wie Audiogramme zeigten, nicht mit einem dauerhaften Hörverlust in Verbindung gebracht. Das Risiko, einen Tinnitus zu erleiden, erhöhte sich auch nicht durch wiederholte Therapiezyklen mit Tobramycin.

Zusätzliche unerwünschte Wirkungen, von denen einige bekannte Spätkomplikationen der Grunderkrankung sind, ein kausaler Zusammenhang mit Tobramycin jedoch nicht ausgeschlossen werden konnte, sind: verfärbtes Sputum, Atemwegsinfektionen, Muskelschmerzen, Nasenpolypen und Otitis media.

Zusätzlich zeigten kumulative Daten nach der Markteinführung von Produkten, die vernebelbares Tobramycin enthielten, folgende unerwünschte Wirkungen auf (gleiche Frequenzklassifizierung wie oben):

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Laryngitis	Selten
	Pilzinfektionen, orale Candidose	Sehr selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphadenopathie	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Hypersensitivität	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerzen, Aphonie	Selten
	Benommenheit	Sehr selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus, Schwerhörigkeit (siehe Abschnitt 4.4)	Selten
	Ohrenkrankheiten, Ohrenschmerzen	Sehr selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten, Pharyngitis, Dysphonie, Dyspnoe	Gelegentlich
	Bronchospasmus, Brustenge, Lungenerkrankung, Hämoptoe, Epistaxis, Rhinitis, Asthma, produktiver Husten	Selten
	Hyperventilation, Hypoxie, Sinusitis	Sehr selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Akute Nierenfunktionseinschränkung (siehe Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dysgeusie, Mundulzeration, Erbrechen, Übelkeit	Selten
	Diarrhö, Abdominalschmerzen	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag	Selten
	Urtikaria, Pruritus	Sehr selten
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	Rückenschmerzen	Sehr selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Fieber, Brustschmerzen, Schmerzen, Übelkeit	Selten
	Malaise	Sehr selten
Untersuchungen	Leistungsabnahme im Lungenfunktionstest	Selten

In offenen Studien und in Anwendungsbeobachtungen wurde bei einigen Patienten mit anamnestisch bekannter, länger vorangegangener oder gleichzeitiger intravenöser Anwendung von Aminoglykosiden ein Hörverlust beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Parenterale Aminoglykoside wurden mit Überempfindlichkeit, Ototoxizität und Nephrotoxizität in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitte 4.3 "Gegenanzeigen" und 4.4 "Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung").

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome
Die inhalative Anwendung führt zu einer niedrigen systemischen Bioverfügbarkeit von Tobramycin. Zu den Symptomen einer Aerosol-Überdosierung zählt schwere Heiserkeit.
Wird Bramitob versehentlich geschluckt, ist eine schädliche Wirkung unwahrscheinlich, da Tobramycin von einem intakten Magen-Darm-Trakt nur schlecht resorbiert wird.
Bei versehentlicher intravenöser Anwendung von Bramitob können die Anzeichen und Symptome einer parenteralen Tobramycin-Überdosierung auftreten, wie z. B. Schwindel, Tinnitus, Vertigo, Schwerhörigkeit, Atemnot und/oder neuromuskuläre Blockaden und Nierenfunktionsstörungen.

Behandlung
Bei akuter Toxizität muss Bramitob sofort abgesetzt werden und es sollten Basisuntersuchungen der Nierenfunktion durchgeführt werden. Die Bestimmung der Tobramycin-Serumspiegel kann zur Überwachung einer Überdosierung hilfreich sein. Im Fall einer Überdosierung ist an die Möglichkeit von Arzneimittelwechselwirkungen mit Veränderungen der Ausscheidung von Bramitob oder anderen Arzneimitteln zu denken.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aminoglykosid-Antibiotika, ATC-Code: J01GB01.

Tobramycin ist ein Aminoglykosid-Antibiotikum, das von *Streptomyces tenebrarius* produziert wird. Es wirkt primär durch eine Unterbrechung der Proteinsynthese und führt damit zu einer veränderten Permeabilität der Zellmembran, progressiver Zerstörung der Zellhülle und schließlich zum Zelltod. Es wirkt bakterizid in gleichen oder leicht höheren Konzentrationen als die Hemmkonzentration.

Grenzwerte

Die bekannten Empfindlichkeitsgrenzwerte für die parenterale Verabreichung von Tobramycin gelten nicht für die Verabreichung des Arzneimittels als Aerosol. Sputum bei Mukoviszidose hat eine Hemmwirkung auf die lokale biologische Aktivität von vernebelten Aminoglykosiden. Daher liegen die Sputumkonzentrationen von vernebeltem Tobramycin etwa um das 10- bis 25-fache über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) für die Unterdrückung des Wachstums von *P. aeruginosa* und die antibakterielle Wirkung. In kontrollierten klinischen Studien erreichten 90 % der Patienten Tobramycin-Sputumkonzentrationen, die um das 10-fache höher waren als die höchste *P.-aeruginosa*-MHK aus Patientenkulturen, und 84 % der Patienten unter Tobramycin erreichten das 25-fache der höchsten MHK. Ein klinischer Nutzen wird selbst noch bei einer Mehrheit der Patienten erreicht, in deren Kulturen Stämme mit MHK-Werten über dem parenteralen Grenzwert gefunden werden.

Empfindlichkeit

Da herkömmliche Empfindlichkeitsgrenzwerte für die inhalative Applikation fehlen, sollte bei der Beurteilung, ob Keime empfindlich oder nicht empfindlich gegenüber vernebeltem Tobramycin sind, mit Vorsicht vorgegangen werden.
In klinischen Studien mit inhalativem Tobramycin zeigten die meisten Patienten
(88 %), die zu Beginn der Studie mit *P.-aeruginosa*-Isolaten eine Tobramycin-MHK von < 128 µg/ml aufwiesen, nach der Therapie mit Tobramycin eine verbesserte Lungenfunktion. Bei Patienten mit einem MHK-Ausgangswert ≥ 128 µg/ml im *P.-aeruginosa*-Isolat war die Wahrscheinlichkeit eines klinischen Ansprechens geringer. Aufgrund der In-vitro-Daten und/oder der Erfahrung aus klinischen Studien ist zu erwarten, dass die Keime, die bei Mukoviszidose Lungeninfektionen auslösen, auf eine Tobramycin-Therapie wie folgt ansprechen:

Empfindlich *Pseudomonas aeruginosa*
Haemophilus influenzae
Staphylococcus aureus

Unempfindlich *Burkholderia cepacia*
Stenotrophomonas maltophilia
Alcaligenes xylosoxidans

Die Behandlung mit Tobramycin in klinischen Studien ergab eine geringe, aber doch eindeutige Erhöhung der MHK von Tobramycin, Amikacin und Gentamycin für die untersuchten *P. aeruginosa*-Isolate. Jede weitere 6-Monats-Behandlung führte zur weiteren schrittweisen Zunahme, die in ihrer Größenordnung vergleichbar war mit der, die in den 6 Monaten der kontrollierten Studien beobachtet wurde. Der Aminoglykosid-Resistenzmechanismus, der am häufigsten bei *P.-aeruginosa*-Isolaten von chronisch infizierten Mukoviszidose-Patienten auftritt, ist Impermeabilität, definiert als generelles Fehlen der Empfindlichkeit gegenüber allen Aminoglykosiden. Von Mukoviszidose-Patienten isolierte *P.-aeruginosa-Isolate* zeigten außerdem eine adaptive Aminoglykosid-Resistenz, gekennzeichnet durch eine Reversion der Empfindlichkeit nach Absetzen des Antibiotikums.

Andere Informationen
In kontrollierten klinischen Studien führte die Behandlung mit Bramitob in den oben beschriebenen alternierenden Zyklen zu einer Verbesserung der Lungenfunktion; diese bleibt während der Therapie und der 28-tägigen Therapiepause erhalten. In klinischen Untersuchungen mit Tobramycin wurden keine Daten bei Patienten unter 6 Jahren erhoben.
Es gibt keinen Beweis dafür, dass Patienten, die bis zu 18 Monate lang mit Tobramycin behandelt wurden, einem größeren Risiko einer Infektion mit *B. cepacia, S. maltophilia* oder *A. xylosoxidans* ausgesetzt waren als Patienten, die nicht mit Tobramycin behandelt werden. Aspergillus-Spezies wurden häufiger im Sputum von Patienten wiedergefunden, die Tobramycin erhielten; klinische Folgeerkrankungen, wie beispielsweise eine allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA), wurden seltener und in der gleichen Häufigkeit wie in der Kontrollgruppe gemeldet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Nach oraler Applikation werden nur 0,3 – 0,5 % des Wirkstoffs im Urin nach systemischer Resorption wiedergefunden. Nach Vernebelung lag bei 6 Mukoviszidose-Patienten die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Tobramycin bei etwa 9,1 % der Dosis. Die systemische Resorption von Tobramycin ist bei Aerosolinhalation sehr niedrig. Die Aufnahme des inhalierten Arzneimittels in den systemischen Kreislauf ist beschränkt, schätzungsweise lagert sich etwa 10 % der ursprünglichen Arzneimittelmenge in der Lunge ab und die restlichen 90 % verbleiben entweder im Vernebler, schlagen sich im Mund-Rachen-Bereich nieder und werden geschluckt oder werden in die Umgebungsluft ausgeatmet.

Sputumkonzentrationen: Zehn Minuten nach Inhalation der ersten 300 mg-Dosis Bramitob liegt die durchschnittliche Tobramycin-Konzentration im Sputum bei

695,6 µg/g (Bereich: 36 bis 2.638 µg/g). Tobramycin akkumuliert nicht im Sputum; nach 20 Wochen Behandlung mit Bramitob beträgt die durchschnittliche Tobramycin-Konzentration im Sputum 10 Minuten nach Inhalation 716,9 µg/g (Bereich: 40 bis 2.530 µg/g). Es wurde eine hohe Schwankungsbreite der Tobramycin-Konzentrationen im Sputum beobachtet. Zwei Stunden nach Inhalation waren die Sputumkonzentrationen auf etwa 14 % der Tobramycin-Spiegel,
die 10 Minuten nach Inhalation gemessen worden waren, abgesunken.

Serumkonzentrationen: Die mediane Serumkonzentration von Tobramycin 1 Stunde nach Inhalation einer Einzeldosis von 300 mg Bramitob bei Mukoviszidose-Patienten betrug 0,68 µg/ml (Bereich: 0,06 µg/ml bis 1,89 µg/ml). Nach 20 Wochen Behandlung mit dem Tobramycin-Regime betrug die mediane Serumkonzentration 1 Stunde nach Verabreichung 1,05 µg/ml (Bereich: unter der Nachweisgrenze bis 3,41 µg/ml).

Elimination
Die Ausscheidung von inhalativ appliziertem Tobramycin wurde nicht untersucht.
Nach intravenöser Verabreichung wird systemisch resorbiertes Tobramycin hauptsächlich über die glomeruläre Filtration ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit von Tobramycin aus dem Serum beträgt etwa 2 Stunden. Weniger als 10 % Tobramycin ist an Plasmaproteine gebunden.
Nach Tobramycin-Verabreichung wird nicht resorbiertes Tobramycin wahrscheinlich hauptsächlich in ausgeworfenem Sputum ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Zielorgane in Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung sind die Nieren und die vestibulären/cochlearen Funktionen. Im Allgemeinen werden Anzeichen und Symptome für Nephrotoxizität und Ototoxizität bei höheren systemischen Tobramycin-Spiegeln beobachtet, die durch die Inhalation der empfohlenen klinischen Dosis nicht erreicht werden können.
In präklinischen Studien verursachte die Verabreichung von inhalativem Tobramycin über 28 aufeinanderfolgende Tage Anzeichen einer mäßigen, unspezifischen und vollständig reversiblen (bei Aussetzen der Therapie) Reizung der Atemwege und Anzeichen von Nierentoxizität (bei Höchstdosierungen).
Mit inhalativem Tobramycin wurden keine Reproduktionsstudien durchgeführt, aber die subkutane Applikation von Dosierungen bis zu 100 mg/kg/Tag während der Organbildung bei Ratten war nicht teratogen. Bei Kaninchen führte die subkutane Applikation von Dosierungen bis zu 20 – 40 mg/kg zu maternaler Toxizität und zu Fehlgeburten, jedoch ohne Hinweise auf teratogene Wirkungen.
Aufgrund der bei Tieren gewonnenen Daten kann ein Toxizitätsrisiko (z. B. Ototoxizität) bei Exposition im Mutterleib nicht ausgeschlossen werden.
Eine erbschädigende Wirkung wurde für Tobramycin nicht beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Schwefelsäure
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel im Vernebler nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.
Nach dem ersten Öffnen des Einzeldosisbehältnisses: sofort verwenden.
Haltbarkeit nach Anbruch: Bramitob-Beutel (intakt oder geöffnet) können bis zu 3
Monate bei max. 25 °C gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 – 8 °C).
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Bramitob-Lösung im Einzeldosisbehältnis ist normalerweise gelblich; Farbschwankungen können auftreten, die aber keinen Wirkungsverlust bedeuten, wenn das Produkt wie vorgeschrieben aufbewahrt wurde.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Arzneimittel ist in 4-ml-Einzeldosisbehältnissen aus Polyethylen in versiegelten Beuteln mit je 4 Einzeldosisbehältnissen erhältlich.
Packungsgrößen: 4, 16, 28 oder 56 Einzeldosisbehältnisse.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nach dem ersten Öffnen des Einzeldosisbehältnisses sofort verwenden. Das Einzeldosisbehältnis ist nach Gebrauch sofort zu verwerfen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Chiesi GmbH
Ludwig-Erhard-Straße 34
20459 Hamburg
E-Mail: info.de@chiesi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

65777.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18. Dezember 2006/ 19. August 2011

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig