

UPUTSTVO ZA LEK

Bramitob[®], 300 mg/4 mL, rastvor za raspršivanje
INN: tobramicin

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primenjujete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Bramitob i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primenite lek Bramitob
3. Kako se primenjuje lek Bramitob
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Bramitob
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Bramitob i čemu je namenjen

Lek Bramitob sadrži aktivnu supstancu tobramicin, antibiotik iz grupe aminoglikozida. Delotvoran je protiv infekcija prouzrokovanih bakterijom *Pseudomonas aeruginosa*.

Lek Bramitob se koristi za lečenje hroničnih plućnih infekcija prouzrokovanih bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* kod pacijenata sa cističnom fibrozom. Lek deluje baktericidno (dovodi do smrti bakterijske ćelije) i tako pomaže da se poboljša disanje.

Pseudomonas je vrlo rasprostranjena bakterija, koja kod gotovo svih pacijenata sa cističnom fibrozom u nekom trenutku tokom života uzrokuje infekciju. Neke osobe dobiju ovu infekciju tek kasnije u životu, dok ih neke dobiju u ranoj dobi. Ako infekcija nije pod odgovarajućom kontrolom, dolazi do oštećenja tkiva pluća, što uzrokuje dalje ozbiljne probleme.

Lek Bramitob je rastvor za raspršivanje koji je namenjen za inhalacionu upotrebu, pa tobramicin tako može dopreći do pluća i tamo delovati protiv bakterija koje prouzrokuju infekciju.

Lek Bramitob je indikovano samo za pacijente starije od 6 godina.

Da bi terapija lekom Bramitob bila delotvorna, neophodno je da primenjujete lek tačno onako kako Vam je lekar propisao.

2. Šta treba da znate pre nego što primenite lek Bramitob

Lek Bramitob ne smete primenjivati:

- ako ste alergični (preosetljivi) na tobramicin ili na bilo koju vrstu aminoglikozidnih antibiotika, ili na bilo koju pomoćnu supstancu leka Bramitob;
- ukoliko uzimate određene diuretike (lekovi za izlučivanje viška tečnosti), kao što su furosemid i etakrinska kiselina (videti odeljak *Drugi lekovi i lek Bramitob*).

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom pre nego što primenite lek Bramitob.

Tobramicin u leku Bramitob pripada grupi lekova koja ponekad može prouzrokovati gubitak sluha, vrtoglavicu i oštećenje bubrega (videti takođe odeljak 4, „Moguća neželjena dejstva“).

Važno je da obavestite lekara, ako se bilo šta od navedenog odnosi na Vas ili primetite da imate neki od sledećih simptoma/stanja:

- ukoliko dođe do stezanja u grudima nakon upotrebe leka Bramitob. Prvu dozu leka uzećete pod kontrolom lekara, koji će proveriti funkciju Vaših pluća pre i posle udisanja leka. Ako još ne uzimate bronhodilatatore (lekovi koji opustaju mišiće disajnih puteva i olakšavaju disanje), lekar bi Vam mogao preporučiti da počnete da ih uzimate (npr. salbutamol), pre upotrebe leka Bramitob.
- ako ste ikad bolovali od nekog oblika neuromišićnog poremećaja kao što je parkinsonizam ili ostala stanja koja karakteriše mišićna slabost, uključujući mijasteniju gravis.
- ako ste ikad imali problema sa bubrežima, morate o tome obavestiti svog lekara. Pre početka uzimanja leka Bramitob, lekar će proveriti da li Vaši bubrezi rade ispravno analizom krvi i urina. Lekar može redovno ponavljati ovaj pregled za vreme trajanja lečenja.
- ako ste ikad pre imali sledeće probleme, morate o tome obavestiti svog lekara:
 - zvonjenje/zujanje u ušima,
 - bilo koji problemi sa sluhom,
 - vrtoglavica.

Lekar će uraditi testove da Vam ispita sluh pre početka lečenja ili u bilo kojem trenutku tokom lečenja lekom Bramitob.

- ukoliko iskašljavate krv. Inhalacioni lekovi mogu uzrokovati kašalj i lekar Vas može posavetovati da prestanete da primenjujete lek Bramitob, sve dok u iskašljanom sadržaju ima krvi.

Ukoliko smatrate da lek Bramitob ne ispoljava očekivano dejstvo, posavetujte se sa Vašim lekarom. Bakterije ponekad mogu razviti otpornost na lečenje antibiotikom.

Drugi lekovi i lek Bramitob

Obavestite Vašeg lekara ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

Lek Bramitob **ne smete** primenjivati ukoliko uzimate određene diuretike, kao što su furosemid ili etakrinska kiselina.

Ne uzimajte Bramitob ukoliko uzimate ureu ili manitol (koriste se za lečenje teških bolesti kod hospitalizovanih pacijenata).

Pojedini lekovi mogu ponekad oštetiti bubrege ili sluh, a lečenje lekom Bramitob bi to samo moglo pogoršati.

Ukoliko uz lek Bramitob primete i injekcije tobramicina ili drugih aminoglikozida, može doći do povećanja veoma niskih koncentracija aminoglikozida prisutnih u organizmu zbog primene leka Bramitob. Zato se ne preporučuje istovremena upotreba injekcija tobramicina ili drugih aminoglikozida sa sledećim lekovima:

- amfotericin B (lek koji se koristi u terapiji gljivičnih infekcija),
- cefalotin, polimiksini (antibiotici),
- ciklosporin, takrolimus (lekovi koji se koriste u terapiji nekih zapaljenjskih bolesti i nakon transplantacije,
- derivati platine (lekovi koji se koriste u terapiji malignih bolesti, npr. karboplatina i cisplatin),
- antiholinesteraze (npr. neostigmin i piridostigmin), toksin botulina.

Ukoliko se bilo šta od gore navedenog odnosi na Vas, morate se posavetovati sa lekarom.

Trudnoća i dojenje

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru za savet pre nego što počnete da primenjujete ovaj lek.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Bramitob ima mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. U retkim slučajevima lek Bramitob može prouzrokovati vrtoglavicu. Ovo treba uzeti u obzir ukoliko nameravate da upravljate vozilom ili rukujete mašinama.

3. Kako se primenjuje lek Bramitob

Uvek primenjujte lek Bramitob tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar. Ukoliko niste sigurni proverite sa Vašim lekarom ili farmaceutom. Uputstva za upotrebu leka Bramitob navedena su u nastavku odeljka 3.

Način primene:

Lek je namenjen za inhalacionu upotrebu.

Ne smete mešati ili rastvarati lek Bramitob sa bilo kojim drugim lekom u Vašem raspršivaču.

Lek je namenjen za odrasle i decu stariju od 6 godina.

Ako zbog cistične fibroze uzimate nekoliko različitih lekova, morate se pridržavati sledećeg redosleda:

- bronhodilatator (npr. salbutamol), zatim
- respiratorna fizioterapija, zatim
- drugi lekovi za inhaliranje, i na kraju
- lek Bramitob.

Proverite sa Vašim lekarom ispravan redosled u slučaju lekova koje Vi uzimate/primenjujete.

Lek Bramitob treba primenjivati pomoću čistog, suvog raspršivača PARI LC PLUS ili PARI LC SPRINT za višekratnu upotrebu (namenjen samo za ličnu upotrebu) i odgovarajućim kompresorom. Pitajte lekara ili fizioterapeuta koji kompresor treba koristiti.

Jednodozni kontejner leka Bramitob treba da otvorite neposredno pre upotrebe. Neiskorišćeni rastvor, koji nije odmah upotrebljen mora se odbaciti.

Doziranje:

- Doziranje (jednodozni kontejner od 4 mL) je isto za sve pacijente starije od 6 godina.
- Preporučena doza za odrasle i decu iznad 6 godina je doza u jednodoznom kontejneru (300 mg) i primenjuje se dva puta dnevno (ujutro i uveče) tokom 28 dana. Razmak između doza mora iznositi 12 sati.
- Posle 28 dana lečenja lekom Bramitob, morate prekinuti lečenje tokom sledećih 28 dana, a posle toga opet sledi ciklus od 28 dana lečenja.
- Važno je da koristite ovaj lek dva puta dnevno svaki dan tokom 28 dana lečenja i da se pridržavate naizmeničnih **ciklusa od 28 dana uzimanja i 28 dana ne uzimanja leka**. Lek Bramitob primenjujete na ovaj način sve dok Vam lekar ne kaže da prestanete.

Ako ste primenili više leka Bramitob nego što treba

Ako primenite previše leka Bramitob nego što Vam je lekar propisao, može doći do teške promuklosti. Obavezno se **odmah** obratite lekaru.

Ako ste zaboravili da primenite lek Bramitob

- Ako ste zaboravili da primenite lek Bramitob, a preostalo je najmanje 6 sati do sledeće doze, primenite lek Bramitob (kontejner) odmah.
- Ako ste zaboravili da primenite lek Bramitob, a ostalo je manje od 6 sati do sledeće doze, preskočite ovu dozu, a zatim sledeću dozu leka uzmite prema uobičajenom rasporedu.

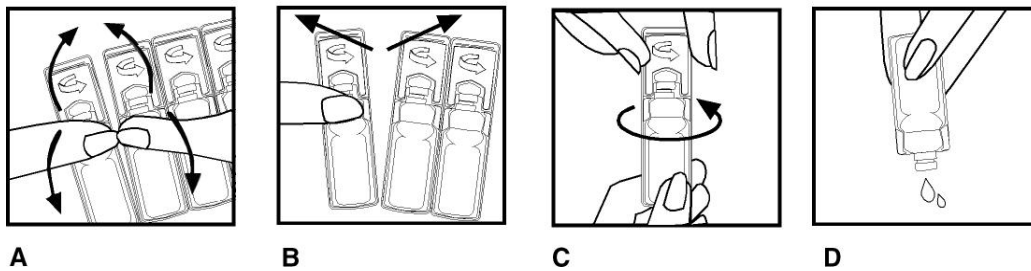
Ako naglo prestanete da primenjujete lek Bramitob

Ne smete sami prekidati terapiju lekom Bramitob. O prekidu primene leka odlučuje Vaš lekar.

Uputstva za primenu leka Bramitob:

Lek Bramitob se koristi u raspršivaču, ne koristite ga na drugi način.

1. Dobro operite ruke sapunom i vodom pre otvaranja jednodoznog kontejnera prema sledećim uputstvima.
2. Savijte omot/foliju jednodoznih kontejnera u smeru napred-nazad (slika A).
3. Pažljivo odvojite novi kontejner od trake, prvo sa vrha, a zatim u sredini (slika B), a ostale kontejnere ostavite u kesici.
4. Otvorite jednodozni kontejner okretanjem poklopca kako je prikazano na slici u smeru označenom strelicom (slika C).
5. Nežno istisnite sadržaj kontejnera u komoru raspršivača (slika D).



6. Uključite kompresor.
7. Proverite da li izlazi neprekinuta para iz nastavka za usta.
8. Uspravno sedite ili stojte tako da možete normalno da dišete.
9. Postavite nastavak za usta između zuba i na vrh jezika. Dišite normalno, ali samo na usta (možete se poslužiti štikaljkom za nos). Pokušajte da jezikom ne prekinete protok vazduha.
10. Nastavite tako da dišete sve dok ne iskoristite celu dozu leka, što traje oko 15 minuta.
11. Ako Vas prekinu, ako morate da kašljete ili da se odmorite tokom udisanja leka, isključite kompresor da biste sačuvali lek. Ponovno uključite kompresor kad budete spremni da nastavite sa primenom leka.

Ukoliko imate bilo kakva dodatna pitanja o upotrebi ovog leka, posvetujte se sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

Održavanje raspršivača i kompresora

Pridržavajte se uputstva proizvođača za održavanje i upotrebu raspršivača i kompresora.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Prilikom primene tobramicina u obliku rastvora za raspršivanje mogu se javiti sledeća neželjena dejstva:

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

Kašalj, promuklost.

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

Gljivične infekcije, oralna kandidijaza, glavobolja, vertigo, oslabljen sluh, gubitak sluha, smanjenje disajnog volumena, dispneja, krepitacije (zvuk pucketanja pri disanju), iskašljavanje krvi, bol u grlu i usnoj duplji, produktivni kašalj, povećano lučenje pljuvačke, zapaljenje jezika, bolovi u gornjem delu trbuha, mučnina, osip, slabost, nelagodnost u grudima, suvoća sluzokože, povišene vrednosti transaminaza, zapaljenje ždrele, otežano disanje.

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

Zapaljenje grkljana, anoreksija, vrtoglavica, gubitak glasa, zujanje u ušima, otežano disanje usled spazma bronhija, plućne bolesti, krvarenje iz nosa, zapaljenje nosne sluzokože, astma, poremećaj čula ukusa, ulcerozne promene u ustima, povraćanje, povišena telesna temperatura, bol u grudima, bol, smanjene vrednosti u testovima plućne funkcije.

Veoma retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek):

uvećanje limfnih žlezda, preosetljivost, pospanost, poremećaji uha, bol u uhu, ubrzano i duboko disanje, smanjena količina kiseonika u krvi, zapaljenje sinusa, dijareja (proliv), bol u trbuhu, koprivnjača, svrab, bol u leđima, malaksalost.

Ukoliko niste sigurni šta predstavljaju navedena neželjena dejstva, zamolite Vašeg lekara da Vam objasni.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Bramitob

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Bramitob posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju nakon „Važi do“. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvati na temperaturi od 2 °C - 8 °C (u frižideru). Lek čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja jednodoznog kontejnera: upotrebiti odmah.

Rok upotrebe u toku korišćenja leka: kesice leka Bramitob (neotvorene ili otvorene) čuvati najviše 3 meseca, na temperaturi do 25 °C.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju baciti u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Bramitob

Aktivna supstanca je tobramicin.

Jedan jednodozni kontejner od 4 mL sadrži 300 mg tobramicina.

Pomoćne supstance: natrijum-hlorid, sumporna kiselina, natrijum-hidroksid (za podešavanje pH vrednosti), voda za injekcije.

Kako izgleda lek Bramitob i sadržaj pakovanja

Bistar rastvor žućkaste boje.

Lek Bramitob može se koristiti iako su prisutne varijacije u boji rastvora.

Unutrašnje pakovanje je jednodozni kontejner od polietilena niske gustine (LDPE) zapremine 4 mL. Po 4 jednodozna kontejnera nalaze se u hermetički zatvorenim PET/AL/PE kesicama.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 14 kesica sa po 4 jednodozna kontejnera (ukupno 56 jednodoznih kontejnera) i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

PROVIDENS D.O.O., BEOGRAD, Alekse Nenadovića 15/15, Beograd

Proizvođači:

GENETIC S.P.A., Contrada Canfora, Fisciano-Salerno, Italija

CHIESI FARMACEUTICI SPA, Via Palermo 26/A, Parma, Italija

Napomena: štampano Uputstvo za lek u konkretnom pakovanju leka mora jasno da označi onog proizvođača koji je odgovoran za puštanje u promet upravo te serije leka o kojoj se radi , tj. da navede samo tog proizvođača, a ostale da izostavi.

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Januar 2018.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, izuzetno lek se može izdavati i uz recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poleđini recepta.

Broj i datum dozvole:

515-01-02304-17-001 od 05.01.2018.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Lečenje hronične plućne infekcije prouzrokovane bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* kod pacijenata sa cističnom fibrozom uzrasta od 6 i više godina.

Doziranje i način primene

Bramitob je namenjen samo za inhalacionu upotrebu, i ne sme se primenjivati parenteralnim putem.

Treba uzeti u obzir zvanične vodiče o pravilnoj upotrebi antibakterijskih lekova.

Terapiju treba da započne lekar sa iskustvom u lečenju cistične fibroze.

Preporučena doza za odrasle i decu iznad 6 godina je doza u jednodoznom kontejneru (300 mg) i primenjuje se dva puta dnevno (ujutro i uveče) tokom 28 dana. Razmak između doza mora iznositi 12 sati. Posle 28 dana lečenja lekom Bramitob, pacijenti moraju prekinuti lečenje tokom sledećih 28 dana.

Naizmenični ciklusi od 28 dana lečenja, nakon kojih sledi 28 dana bez lečenja se moraju poštovati (ciklus od 28 dana lečenja i 28 dana bez lečenja).

Deca uzrasta do 6 godina

Efikasnost i bezbednost upotrebe leka Bramitob nije ustanovljena kod pacijenata mlađih od 6 godina.

Stariji pacijenti

Tobramicin treba koristiti sa oprezom kod starijih pacijenata kod kojih može biti smanjena funkcija bubrega (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Tobramicin treba upotrebljavati sa oprezom kod pacijenata sa poznatom disfunkcijom bubrega ili kod kojih se sumnja na disfunkciju bubrega. Treba prekinuti lečenje lekom Bramitob u slučaju pojave nefrotoksičnosti, dok se koncentracija tobramicina u serumu ne smanji ispod 2 mikrograma/mL (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Pacijenti sa insuficijencijom jetre

Nije potrebno menjanje doze leka Bramitob kod pacijenata sa insuficijencijom jetre.

Doziranje se ne prilagođava prema telesnoj masi. Svaki pacijent prima dozu tobramicina iz jednodoznog kontejnera (300 mg tobramicina) dva puta dnevno.

Lečenje tobramicinom se sprovodi u ciklusima i treba da traje sve dok, prema mišljenju lekara, pacijent pokazuje kliničko poboljšanje zbog uključenja leka Bramitob u program lečenja. U slučaju očiglednog kliničkog pogoršanja plućnog statusa, mora se razmotriti mogućnost uvođenja dodatne terapije protiv pseudomonasa.

Način primene

Jednodozni kontejner treba otvoriti neposredno pre upotrebe. Neiskorišćeni rastvor koji se ne primeni odmah ne sme se čuvati za kasniju upotrebu, već se mora odbaciti.

Bramitob se mora primenjivati uz poštovanje opštih higijenskih standarda. Aparat za primenu mora biti čist i ispravan; raspršivač, koji je isključivo za ličnu upotrebu, se mora održavati čist i redovno dezinfikovati.

Za čišćenje i dezinfekciju raspršivača videti uputstvo koje se nalazi uz raspršivač.

Maksimalna podnošljiva dnevna doza

Maksimalna podnošljiva dnevna doza leka Bramitob nije ustanovljena.

Uputstva za otvaranje kontejnera

- 1) Savijte omot/foliju jednodoznog kontejnera u oba smera.
- 2) Pažljivo odvojite novi kontejner od trake, prvo sa vrha, a zatim u sredini.
- 3) Otvorite jednodozni kontejner okretanjem poklopca u smeru označenom strelicom.
- 4) Umereno jakim pritiskom na zidove jednodoznog kontejnera pustite da rastvor tobramicina za raspršivanje istekne u staklenu tubu raspršivača.

Sadržaj jednodoznog kontejnera (300 mg), koji je prenet u raspršivač, primenjuje se inhalacijom tokom 15 minuta pomoću raspršivača PARI LC PLUS za višekratnu upotrebu, sa odgovarajućim kompresorom PARI TURBO BOY (protok leka je 6,2 mg/min, ukupna doza 92,8 mg, srednji aerodinamički maseni prečnik (engl. *mass median aerodynamic diameter*): D₁₀ 0,65 mikrometara, D₅₀ 3,15 mikrometara, D₉₀ 8,99 mikrometara) ili pomoću raspršivača PARI LC SPRINT sa kompresorom PARI BOY Sx (protok leka je 6,7 mg/min, ukupna doza 99,8 mg, srednji aerodinamički maseni prečnik: D₁₀ 0,70 mikrometara, D₅₀ 3,36 mikrometara, D₉₀ 9,41 mikrometara).

Bramitob se inhalira dok pacijent uspravno sedi ili stoji i normalno diše kroz nastavak za usta na raspršivaču. Štipaljka za nos može pomoći pacijentu da diše na usta. Pacijent mora nastaviti sa standardnim režimom respiratorne fizioterapije. Upotreba odgovarajućih bronhodilatatora se mora nastaviti prema kliničkoj potrebi. Kod pacijenata koji primaju nekoliko različitih respiratornih terapija, preporučuje se da se terapija primenjuje sledećim redom: bronhodilatatori, respiratorna fizioterapija, ostali inhalacioni lekovi, i na kraju Bramitob.

Bramitob se ne sme mešati sa drugim lekovima za inhalaciju.

Kontraindikacije

Primena leka Bramitob je kontraindikovana kod svih pacijenata preosetljivih na tobramicin, ostale aminoglikozide ili na bilo koju od pomoćnih supstanci (navedene u odeljku *Lista pomoćnih supstanci*).

Takođe je kontraindikovan kod pacijenata koji uzimaju snažne diuretike, kao što su furosemid i etakrinska kiselina, za koje je dokazano da su ototoksični.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšta upozorenja

Tobramicin treba sa oprezom primenjivati kod pacijenata kod kojih se sumnja na disfunkciju bubrega, auditivni, vestibularni ili neuromuskularni poremećaj, ili imaju potvrđen neki od ovih poremećaja, kao i kod pacijenata sa teškim, aktivnim hemoptizijama.

Treba pažljivo kontrolisati funkciju bubrega i osmog kranijalnog nerva kod pacijenata kod kojih se sumnja na oštećenje funkcije bubrega, ili imaju potvrđeno oštećenje funkcije bubrega, a takođe i kod onih čija je bubrežna funkcija u početku normalna, ali kod kojih dođe do razvoja simptoma oštećenja bubrežne funkcije tokom lečenja. Ako dođe do oštećenja bubrežne, vestibularne i/ili slušne funkcije neophodan je prekid primene leka ili prilagođavanje doze.

Koncentraciju tobramicina u serumu treba kontrolisati samo vađenjem krvi iz vene, a ne iz prsta. Primećeno je da kontaminacija kože na prstima tokom pripreme i upotrebe tobramicina raspršivanjem može pogrešno navesti na povećane koncentracije leka u serumu. Ta kontaminacija se ne može u potpunosti izbeći pranjem ruku pre testiranja.

Bronhospazam

Bronhospazam, koji može nastupiti nakon inhalacije leka, opisan je i kod primene tobramicina u obliku rastvora za raspršivanje. Prvu dozu leka Bramitob obavezno treba dati uz nadzor lekara, a ako pacijent u sklopu lečenja prima bronhodilatatore, oni se moraju primeniti pre inhalacije.

FEV₁ (forsirani ekspiratorni volumen) se mora meriti pre i posle primene rastvora za raspršivanje. Ako se utvrdi da kod pacijenta koji ne prima bronhodilatatore terapija izaziva bronhospazam, test se mora ponoviti drugom prilikom uz primenu bronhodilatatora. Nastup bronhospazma uz terapiju bronhodilatatorima može ukazivati na alergijsku reakciju. Ako se sumnja na alergijsku reakciju, davanje leka Bramitob se mora prekinuti. Bronhospazam se mora lečiti na klinički adekvatan način.

Neuromuskularni poremećaji

Tobramicin treba primenjivati sa velikim oprezom kod pacijenata sa neuromuskularnim poremećajima, kao što je parkinsonizam ili neka druga bolest praćena mijastenijom, uključujući mijasteniju gravis, zato što aminoglikozidi mogu pogoršati mišićnu slabost zbog potencijalnog efekta sličnog efektu kurarea na neuromuskularnu funkciju.

Nefrotoksičnost

Iako se parenteralna terapija aminoglikozidima povezuje sa nefrotoksičnošću, tokom kliničkih studija sa tobramicinom nije bilo dokaza o pojavi nefrotoksičnih efekata. Lek se mora primenjivati oprezno kod pacijenata kod kojih se sumnja na oštećenje funkcije bubrega ili je ono potvrđeno, uz praćenje koncentracije tobramicina u serumu, tj. treba vršiti analize koncentracije tobramicina u serumu nakon dve ili tri doze, tako da se doza može prilagoditi ukoliko je potrebno, a takođe i u intervalima od tri do četiri dana tokom terapije. U slučaju promene u funkciji bubrega moraju se češće raditi analize koncentracije leka u serumu, a doziranje i/ili interval doziranja prilagođavati. Pacijenti sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije, tj. sa koncentracijom kreatinina u serumu većom od 2 mg/dL (176,8 mikromola/L), nisu bili uključeni u kliničke studije.

Na osnovu postojeće kliničke prakse, preporučuje se provera bubrežne funkcije pre započinjanja terapije. Osim toga, bubrežna funkcija se mora periodično redovno proveravati merenjem koncentracije uree i kreatinina najmanje jednom na svakih 6 punih ciklusa lečenja tobramicinom (na 180 dana lečenja tobramicinom u obliku rastvora za raspršivanje). U slučaju da se primete nefrotoksični efekti, lečenje tobramicinom se mora prekinuti sve dok minimalna koncentracija tobramicina ne bude ispod 2 mikrograma/mL. Terapija tobramicinom se može nastaviti prema uputstvu lekara. Pacijenti koji istovremeno primaju parenteralnu terapiju aminoglikozidima moraju biti pod strogom kontrolom, zbog opasnosti od kumulativne toksičnosti.

Kontrola funkcije bubrega je od izuzetne važnosti kod starijih pacijenata, koji mogu imati smanjenu funkciju bubrega, a koja se ne mora uvek konstatovati rutinskim analizama, kao što su merenje koncentracije uree i kreatinina u serumu. Određivanje klirensa kreatinina kod ovih pacijenata je korisnije.

Treba ispitivati urin na povećano izlučivanje proteina, ćelija i cilindara. Treba periodično meriti koncentraciju kreatinina u serumu ili klirens kreatinina (značajnije u odnosu na određivanje uree).

Ototoksičnost

Ototoksičnost, koja se manifestuje i kao auditivna i kao vestibularna toksičnost (vertigo, ataksija ili vrtoglavica), opisana je u vezi sa parenteralnom primenom aminoglikozida.

Tokom kontrolisanih kliničkih studija tobramicina, opisani su umerena hipoakuzija i vertigo, dok sa ostalim lekovima za raspršivanje koji sadrže tobramicin auditivna toksičnost, utvrđivana na osnovu prijavljivanja da je došlo do gubitka sluha ili audiometrijskim procenama, tokom kontrolisanih kliničkih studija, se nije javila.

U otvorenim studijama i tokom postmarketinškog praćenja, kod nekih pacijenata sa anamnezom ranijeg dugotrajnog ili istovremenog uzimanja aminoglikozida intravenski, dolazilo je do gubitka sluha.

Lekar mora uzeti u obzir mogućnost da aminoglikozidi mogu prouzrokovati vestibularnu i kohlearnu toksičnost, pa se sluh mora kontrolisati tokom čitavog trajanja lečenja tobramicinom. Audiološko ispitivanje pre početka lečenja lekom Bramitob se mora obaviti kod pacijenata sa predisponirajućim faktorom rizika zbog prethodne dugotrajne sistemske terapije aminoglikozidima. Nastanak tinitusa ukazuje na potreban oprez, jer predstavlja simptom ototoksičnosti. Ako se pacijent žali na tinitus ili gubitak sluha tokom lečenja aminoglikozidima, lekar mora proceniti da li su audiološki testovi neophodni. Kada je to izvodljivo, preporučljivo je uraditi serijske audiograme kod pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji, naročito kod visokorizičnih pacijenata.

Pacijenti koji istovremeno primaju aminoglikozide parenteralnim putem, moraju se kontrolisati na klinički adekvatan način, uzimajući u obzir rizik od kumulativne toksičnosti.

Hemoptizija

Inhalacija rastvora za raspršivanje može izazvati refleks kašlja. Tobramicin u obliku rastvora za raspršivanje se sme primeniti kod pacijenata sa teškim aktivnim hemoptizijama samo ako se smatra da korist od lečenja prevazilazi rizik od izazivanja dalje hemoragije.

Mikrobiološka rezistencija

U kliničkim studijama, neki pacijenti lečeni tobramicinom u obliku rastvora za raspršivanje pokazali su povećanje minimalne inhibitorne koncentracije aminoglikozida za ispitivane izolate *P. aeruginosa*. Teorijski, postoji rizik da pacijenti lečeni tobramicinom u obliku rastvora za raspršivanje razviju izolate *P. aeruginosa* rezistentne na intravenski tobramicin (videti odeljak *Farmakodinamski podaci* u Sažetku karakteristika leka). U kliničkim studijama nema podataka o pacijentima sa *Burkholderia cepacia* infekcijama.

Za informacije vezane za primenu leka Bramitob tokom trudnoće i dojenja, videti odeljak *Plodnost, trudnoća i dojenje*.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Treba izbegavati istovremenu i/ili uzastopnu primenu leka Bramitob sa lekovima koji su potencijalno nefrotoksični ili ototoksični. Neki diuretici mogu pojačati toksičnost aminoglikozida time što povećavaju koncentraciju antibiotika u serumu i tkivima. Bramitob se ne sme istovremeno primenjivati sa furosemidom, etakrinskom kiselinom, ureom ili manitolom.

Ostali lekovi za koje je zabeleženo da povećavaju potencijalnu toksičnost parenteralno primenjenih aminoglikozida su:

amfotericin B, cefalotin, ciklosporin, takrolimus, polimiksin (rizik povećane nefrotoksičnosti); derivati platine (rizik od povećane nefrotoksičnosti i ototoksičnosti).

Antiholinesteraze i botulinum toksin: uzimajući u obzir njihov neuromuskularni efekat, treba izbegavati kombinaciju sa tobramicinom.

Ostalo:

U kliničkim studijama, kod pacijenata koji su uzimali tobramicin u obliku rastvora za raspršivanje istovremeno sa dornazom alfa, mukoliticima, beta-agonistima, inhalacionim kortikosteroidima i ostalim oralnim ili parenteralnim antipseudomonas antibioticima javljali su se neželjeni događaji slični kao kod pacijenata u kontrolnoj grupi, koja nije primala tobramicin.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Bramitob ne treba primenjivati tokom trudnoće ili dojenja, osim u slučaju kada korist od lečenja majke opravdava rizik kome se izlaže fetus ili dete.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o upotrebi tobramicina primenjenog putem inhalacije kod trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogene efekte tobramicina (videti odeljak *Preklinički podaci o bezbednosti leka* u Sažetku karakteristika leka). Međutim, aminoglikozidi mogu prouzrokovati oštećenja ploda (npr. kongenitalnu gluvoću) kad se kod trudnica postignu visoke sistemske koncentracije leka. Ako se Bramitob koristi tokom trudnoće ili trudnoća nastupi za vreme trajanja lečenja lekom Bramitob, pacijentkinja mora biti obaveštena o mogućim rizicima za plod.

Dojenje

Tobramicin prisutan u organizmu izlučuje se u mleko. Nije poznato da li tobramicin primenjen inhalacijom postiže dovoljno visoku koncentraciju u serumu da bi se detektovao u mleku majke. Zbog potencijalnog rizika od ototoksičnosti i nefrotoksičnosti tobramicina kod odojčadi, mora se ili prekinuti dojenje ili prekinuti lečenje lekom Bramitob.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Na osnovu prijavljenih neželjenih dejstava, malo je verovatno da tobramicin ima uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Međutim, kako se mogu pojaviti vrtoglavica i/ili vertigo, pacijenti koji uzimaju lek moraju biti upozoreni ukoliko nameravaju da voze ili rukuju mašinama.

Neželjena dejstva

U kontrolisanim kliničkim studijama (4) i nekontrolisanim kliničkim studijama (1) sa lekom Bramitob (565 lečenih pacijenata) najčešća neželjena dejstva su bila na nivou respiratornog sistema (kašalj i disfonija).

Neželjena dejstva zabeležena u kliničkim ispitivanjima opisana su u tekstu koji sledi.

Neželjena dejstva su prema učestalosti klasifikovana na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Infekcije i infestacije

Povremeno: gljivične infekcije, oralna kandidijaza

Poremećaji nervnog sistema

Povremeno: glavobolja

Poremećaji uha i centra za ravnotežu

Povremeno: vertigo, hipoakuzija, neurosenzorna gluvoća (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*)

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Često: kašalj, disfonija

Povremeno: smanjenje FEV₁, dispneja, krepitacije, hemoptizija, orofaringealni bol, produktivni kašalj

Gastrointestinalni poremećaji:

Povremeno: pojačana salivacija, glositis, bolovi u gornjem delu abdomena, mučnina

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Povremeno: osip

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Povremeno: astenija, nelagodnost u grudima, suvoća mukoze

Ispitivanja

Povremeno: povišene vrednosti transaminaza

U kontrolisanim kliničkim studijama sa drugim lekovima za raspršivanje koji sadrže tobramicin, disfonija i tinitus su bila jedina neželjena dejstva zabeležena značajno više kod pacijenata koji su primali tobramicin; za disfoniju 13% u grupi koja je primala tobramicin naspram 7% u kontrolnoj grupi i za tinitus 3% u grupi koja je primala tobramicin naspram 0% u kontrolnoj grupi. Ove epizode tinitusa su bile prolazne i povlačile su se bez prekida primene terapije tobramicinom, i nisu bile povezane sa trajnim gubitkom sluha, pokazano audiološkim testovima. Rizik od tinitusa nije bio povećan usled ponavljanih terapijskih ciklusa tobramicinom.

Dodatna neželjena dejstva, od kojih su neka često posledica osnovne bolesti, a za koja nije mogla biti isključena uzročno posledična veza sa primenom tobramicina, su: obezbojen sputum, infekcije respiratornog trakta, mijalgija, nosni polipi i *otitis media*.

Uz to, u postmarketinškim podacima zabeležena su sledeća neželjena dejstva usled primene tobramicina u obliku rastvora za raspršivanje:

Infekcije i infestacije

Retko: laringitis

Veoma retko: gljivične infekcije, oralna kandidijaza

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Veoma retko: limfadenopatija

Poremećaji imunskog sistema

Veoma retko: hipersenzitivnost

Poremećaji metabolizma i ishrane

Retko: anoreksija

Poremećaji nervnog sistema

Retko: vrtoglavica, glavobolja, afonija

Veoma retko: pospanost

Poremećaji uha i labirinta

Retko: tinitus, gubitak sluha (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*)

Veoma retko: poremećaji uha, bol u uhu

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Povremeno: kašalj, faringitis, disfonija, dispnea

Retko: bronhospazam, nelagodnost u grudima, plućne bolesti, hemoptizije, epistaksa, rinitis, astma, produktivan kašalj

Veoma retko: hiperventilacija, hipoksija, sinuzitis

Gastrointestinalni poremećaji:

Retko: disgeuzija, ulcerozne promene u ustima, mučnina, povraćanje

Veoma retko: dijareja, abdominalni bol

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Retko: osip

Veoma retko: urtikarija, pruritis

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Veoma retko: bol u leđima

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Retko: astenija, pireksija, bol u grudima, bol, mučnina

Veoma retko: malaksalost

Ispitivanja

Retko: smanjene vrednosti u testovima plućne funkcije

U otvorenim studijama i tokom postmarketinškog praćenja, kod nekih pacijenata sa anamnezom ranijeg dugotrajnog ili istovremenog uzimanja intravenskih aminoglikozida dolazilo je do gubitka sluha (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Parenteralno primenjeni aminoglikozidi mogu izazvati reakcije preosetljivosti, ototoksičnost i nefrotoksičnost (videti odeljak *Kontraindikacije i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Preoziranje

Simptomi

Primena inhalacijom ima za posledicu malu sistemsku bioraspoloživost tobramicina. Simptomi preoziranja aerosolom mogu uključivati tešku promuklost.

U slučaju nenamerne ingestije leka Bramitob, toksičnost se verovatno neće razviti, s obzirom na to da se tobramicin slabo resorbuje iz neoštećenog gastrointestinalnog trakta.

U slučaju nenamerne intravenske primene leka Bramitob, mogu nastupiti znaci i simptomi preoziranja parenteralnim tobramicinom, kao što su vrtoglavica, tinitus, vertigo, gubitak sluha, respiratorni distress i/ili neuromuskularna blokada i oštećenje funkcije bubrega.

Lečenje

Akutna toksičnost se leči trenutnim prekidom primene leka Bramitob. Moraju se uraditi osnovni testovi bubrežne funkcije. Serumske koncentracije tobramicina mogu biti od pomoći u praćenju preoziranja. U slučaju bilo kakvog preoziranja, treba uzeti u obzir mogućnost interakcije leka, sa promenama u eliminaciji tobramicina ili drugih lekova.

Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid,
Sumporna kiselina,
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH vrednosti),
Voda za injekcije.

Inkompatibilnost

Bramitob se ne sme razblaživati niti mešati sa drugim lekovima u raspršivaču.

Rok upotrebe

Rok upotrebe: 2 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja jednodoznog kontejnera: upotrebiti odmah.

Rok upotrebe u toku korišćenja leka: kesice leka Bramitob (neotvorene ili otvorene) čuvati najviše 3 meseca, na temperaturi do 25 °C.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi od 2 °C - 8 °C (u frižideru).

Lek čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Rastvor leka Bramitob, u jednodoznom kontejneru, prirodno je žućkaste boje; mogu se primetiti neke varijacije u boji, što ne ukazuje ni na kakav gubitak delotvornosti leka, ako se čuva na propisan način.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je jednodozni kontejner od polietilena niske gustine (LDPE) zapremine 4 mL. Po 4 jednodozna kontejnera nalaze se u hermetički zatvorenim PET/AL/PE kesicama.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 14 kesica sa po 4 jednodozna kontejnera (ukupno 56 jednodoznih kontejnera) i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Samo za jednokratnu upotrebu.

Upotrebiti odmah nakon otvaranja jednodoznog kontejnera. Iskorišćeni jednodozni kontejner odmah odbaciti.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.