

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### **1. IME LEKA**

Bramitob<sup>®</sup>, 300 mg/4 mL, rastvor za raspršivanje

INN: tobramicin

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jednodozni kontejner od 4 mL sadrži 300 mg tobramicina.  
Za listu pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Rastvor za raspršivanje.  
Bistar rastvor žućkaste boje.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

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

#### **4.2. 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 mladih od 6 godina.

#### Stariji pacijenti

Tobramicin treba koristiti sa oprezom kod starijih pacijenata kod kojih može biti smanjena funkcija bubrega (videti odeljak 4.4).

#### 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 4.4).

#### 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*): D<sub>10</sub> 0,65 mikrometara, D<sub>50</sub> 3,15 mikrometara, D<sub>90</sub> 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: D<sub>10</sub> 0,70 mikrometara, D<sub>50</sub> 3,36 mikrometara, D<sub>90</sub> 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.

### **4.3. Kontraindikacije**

Primena leka Bramitob je kontraindikovana kod svih pacijenata preosetljivih na tobramicin, ostale aminoglikozide ili na bilo koju od pomoćnih supstanci (navedene u odeljku 6.1).

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

### **4.4. 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.

FEV<sub>1</sub> (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 5.1). U kliničkim studijama nema podataka o pacijentima sa *Burkholderia cepacia* infekcijama.

Za informacije vezane za primenu leka Bramitob tokom trudnoće i dojenja, videti odeljak 4.6.

### **4.5. 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.

### **4.6. 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 5.3). 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.

## **4.7. 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.

## **4.8. 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 4.4)

### Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Često: kašalj, disfonija

Povremeno: smanjenje FEV<sub>1</sub>, 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 4.4)

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 4.4).

Parenteralno primenjeni aminoglikozidi mogu izazvati reakcije preosetljivosti, ototoksičnost i nefrotoksičnost (videti odeljak 4.3 i 4.4).

### 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

### Simptomi

Primena inhalacijom ima za posledicu malu sistemsku bioraspoloživost tobramicina. Simptomi predoziranja 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 predoziranja parenteralnim tobramicinom, kao što su vrtoglavica, tinitus, vertigo, gubitak sluha, respiratorni distres 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 predoziranja. U slučaju bilo kakvog predoziranja, treba uzeti u obzir mogućnost interakcije leka, sa promenama u eliminaciji tobramicina ili drugih lekova.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Aminoglikozidni antibakterijski lekovi; Ostali aminoglikozidi

**ATC šifra:** J01GB01

Tobramicin je aminoglikozidni antibiotik koji proizvodi *Streptomyces tenebrarius*. Uglavnom deluje inhibicijom sinteze proteina, što dovodi do promena u propustljivosti ćelijske membrane, progresivnog prekida ćelijske membrane i na kraju do smrti ćelije. Tobramicin ima baktericidne efekte u koncentracijama jednakim ili malo većim od inhibitornih koncentracija.

## Granične vrednosti

Ustanovljena osetljivost za parenteralnu primenu tobramicina ne odgovara onoj kod inhalacione primene medicinskog proizvoda. Sputum kod cistične fibroze (CF) deluje inhibitorno na lokalnu biološku aktivnost aminoglikozida primenjenih u obliku rastvora za raspršivanje.

To iziskuje da koncentracije u sputumu inhalacionog tobramicina budu nekih deset puta iznad minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) za supresiju rasta *P. Aeruginosa*, odnosno dvadeset pet puta iznad MIC za baktericidnu aktivnost.

U kontrolisanim kliničkim studijama 90% pacijenata koji su primali tobramicin, u sputumu su imali 10 puta veće koncentracije od minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) potrebne za *P. Aeruginosa*, izolovane od svakog pacijenata pojedinačno, i 84% pacijenata koji su primali tobramicin postigli su 25 puta više koncentracije u odnosu na MIC. Klinička korist je i dalje postignuta kod većine pacijenata sa izolovanim sojevima koji reaguju na MIC vrednosti znatno više od onih za parenteralne aminoglikozide.

## Osetljivost

U nedostatku konvencionalne granice osetljivosti kod primene raspršivanjem, moraju se primeniti mere opreza kod definisanja organizma kao osetljivog ili neosetljivog na tobramicin primenjen u obliku rastvora za raspršivanje.

U kliničkim studijama sa inhalacionim tobramicinom, većina pacijenata (88%) sa izolovanim *P. aeruginosa* uz osetljivost na tobramicin pri MIC < 128mikrograma/mL na početku studije, pokazali su poboljšanje plućne funkcije posle terapije tobramicinom. Pacijenti sa izolatima *P. aeruginosa* kod kojih je MIC ≥ 128 mikrograma/mL na početku studije imaju manje izgleda za povoljan klinički odgovor.

Na osnovu *in vitro* podataka i/ili iskustva u kliničkim studijama, organizmi koji izazivaju plućne infekcije kod CF mogu na sledeći način reagovati na terapiju tobramicinom:

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

Lečenje tobramicinom u kliničkim studijama pokazuje malo, ali jasno povećanje MIC (*Minimum Inhibitory Concentrations*) izolovanih sojeva *P. aeruginosa*, za tobramicin, amikacin i gentamicin. Svakih dodatnih 6 meseci lečenja rezultiralo je povećanjima sličnim u veličini kao što su primećena u toku 6 meseci kontrolisanih studija. Preovlađujući mehanizam rezistencije kod sojeva *P. aeruginosa* izolovanih kod hronično inficiranih CF pacijenata je nepropustljivost definisana kao opšti nedostatak osetljivosti na sve aminoglikozide. *P. aeruginosa* izolovana kod pacijenata sa CF takođe je pokazala adaptivnu rezistenciju na aminoglikozide, koju karakteriše vraćanje osetljivosti kada se isključi antibiotik.

## Ostale informacije

U kontrolisanim kliničkim studijama lečenje lekom Bramitob, vršeno naizmeničnim ciklusima kako je gore opisano, vodilo je poboljšanju funkcije pluća, sa rezultatima koji su se održavali iznad osnovnih vrednosti tokom terapije i tokom 28 dana bez terapije.

U kliničkim studijama sa tobramicinom nema podataka za pacijente mlađe od 6 godina.



Nema dokaza da su pacijenti lečeni do 18 meseci sa tobramicinom imali povećan rizik od dobijanja *B. cepacia*, *S. maltophilia* ili *A. xylosoxidans* nego što bi se očekivalo kod pacijenata koji nisu lečeni tobramicinom. Vrste *Aspergillus* su češće uklanjane iz sputuma kod pacijenata koji su lečeni tobramicinom, međutim kliničke sekvele kao što je alergijska bronhopulmonarna aspergiloza retko se javljala, u sličnoj učestalosti kao u kontrolnoj grupi.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Resorpcija i distribucija

Nakon oralne primene, samo 0,3 – 0,5% leka pojavljuje se u urinu kao dokaz sistemske resorpcije. Posle primene inhalacijom kod 6 pacijenata sa cističnom fibrozom, srednja apsolutna bioraspodivnost bila je oko 9,1% od primenjene doze. Sistemska resorpcija tobramicina je veoma mala prilikom inhalacije aerosola, sa ograničenim prelaskom inhaliranog leka u sistemska cirkulaciju; procenjuje se da se približno 10% od prvobitno raspršene količine leka taloži u plućima, a preostalih 90% ostaje u raspršivaču, zadrži se u ustima i ždrelu i proguta, ili se izdahne u atmosferu.

*Koncentracije u sputumu:* deset minuta nakon inhalacije prvih 300 mg doze leka Bramitob, prosečna koncentracija tobramicina u sputumu bila je 695,6 mikrograma/g (u rasponu: od 36 do 2638 mikrograma/g). Tobramicin se ne akumulira u sputumu; nakon 20 nedelja lečenja lekom Bramitob, prosečne koncentracije u sputumu tobramicina 10 minuta nakon inhalacije iznosile su 716,9 mikrograma/g (u rasponu: od 40 do 2530 mikrograma/g). Zabeležena je velika varijabilnost koncentracije tobramicina u sputumu. Dva sata nakon inhalacije, koncentracije u sputumu opale su do približno 14% u odnosu na koncentracije tobramicina izmerene 10 minuta nakon inhalacije.

*Koncentracije u serumu:* medijana koncentracije tobramicina u serumu 1 sat nakon inhalacije jednom dozom od 300 mg leka Bramitob kod pacijenata sa CF bila je 0,68 mikrograma/mL (u rasponu: 0,06 mikrograma/mL – 1,89 mikrograma/mL). Nakon 20 nedelja lečenja tobramicinom, medijana koncentracije tobramicina u serumu 1 sat nakon uzimanja doze iznosila je 1,05 mikrograma/mL (raspon: BLQ - 3,41 mikrograma/mL).

### Eliminacija

Eliminacija tobramicina primenjenog putem inhalacije nije ispitivana.

Nakon intravenskog davanja, sistemski resorbovan tobramicin eliminisan je primarno glomerularnom filtracijom. Poluvreme eliminacije tobramicina iz seruma je približno 2 sata. Manje od 10% tobramicina je vezano za proteine plazme.

Neresorbovani tobramicin nakon primene se verovatno eliminiše iskašljavanjem.

## 5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

U ispitivanjima toksičnosti sa ponovljenom dozom, ciljni organi toksičnosti su bubrezi i vestibularno-kohlearna funkcija. Generalno, znaci i simptomi nefrotoksičnosti i ototoksičnosti se javljaju pri sistemskim koncentracijama tobramicina višim od onih koje se mogu postići inhalacijom u preporučenoj kliničkoj dozi.

U prekliničkim ispitivanjima, primena inhaliranog tobramicina u periodu do 28 uzastopnih dana izazvala je umerene, nespecifične i potpuno reverzibilne (nakon prekida lečenja) znake iritacije respiratornog trakta, a pri najvišim dozama i znake toksičnih efekata na bubrege.

Nisu sprovedene studije reproduktivne toksičnosti inhaliranog tobramicina, ali supkutana primena doza do 100 mg/kg/dan tokom organogeneze kod pacova nije bila teratogena.

Kod kunića, supkutana primena doza do 20 do 40 mg/kg izazivala je toksičnost kod trudnih ženki i pobačaje, ali nije bilo dokaza o teratogenim efektima.

Na osnovu podataka prikupljene u ispitivanjima na životinjama, ne može se isključiti rizik od toksičnih efekata (npr. ototoksičnosti) za vreme prenatalne izloženosti leku.

Tobramicin nije pokazao genotoksičnost.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

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

### **6.2. Inkompatibilnost**

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

### **6.3. 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.

### **6.4. 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 čuvao na propisan način.

### **6.5. 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.

### **6.6. 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.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

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

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02304-17-001

**9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 20.08.2007.

Datum poslednje obnove dozvole: 05.01.2018.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Januar 2018.