

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

BRAMITOB 300 mg/4 ml otopina za nebulizator

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

4 ml otopine za nebulizator (jednodozni spremnik) sadrži 300 mg tobramicina.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za nebulizator.
Bistra, žućkasta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje kronične plućne infekcije uzrokovane bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od navršених 6 godina i starijih.
Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

BRAMITOB je namijenjen samo za inhaliranje te se ne smije primjenjivati parenteralnim putem.
Liječenje započinje liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s cističnom fibrozom.

Doziranje

Preporučena doza u odraslih i djece iznad 6 godina jest ona u jednom jednodoznom spremniku (300 mg) dva puta na dan (ujutro i navečer) tijekom 28 dana. Razmak između doza bi morao iznositi što je moguće bliže 12 sati. Nakon 28 dana liječenja BRAMITOBOM bolesnici moraju prestati s liječenjem tijekom sljedećih 28 dana. Izmjenični ciklusi od 28 dana liječenja, nakon kojih slijedi 28 dana bez liječenja, moraju se poštivati (ciklus: 28 dana uzimanja lijeka i 28 dana neuzimanja).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost BRAMITOB u djece ispod 6 godina nije ispitivana.

Stariji bolesnici

Tobramicin treba primjenjivati s oprezom u starijih bolesnika koji mogu imati smanjenu funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4.).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Tobramicin se mora koristiti oprezno u bolesnika s poznatom ili suspektnom disfunkcijom bubrega. Primjenu BRAMITOB treba prekinuti u slučaju pojave nefrotoksičnosti, sve dok koncentracije tobramicina u serumu ne padnu ispod 2 µg/ml (vidjeti dio 4.4.).

Bolesnici s insuficijencijom jetre

U slučaju insuficijencije jetre nisu potrebne izmjene u doziranju BRAMITOB.

Doziranje se ne određuje prema tjelesnoj težini. Svaki bolesnik dobiva jedan jednodozni spremnik BRAMITOBA (300 mg tobramicina) dva puta na dan.

Liječenje tobramicinom u naizmjeničnim ciklusima treba nastavljati tako dugo dok liječnik smatra da bolesnik ima kliničke koristi od uključivanja BRAMITOBA u program liječenja. Ako kliničko pogoršanje plućnog statusa postane očigledno, treba razmotriti dodatno antipseudomonasno liječenje.

Način primjene

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka.

Jednodozni spremnik treba otvoriti neposredno prije primjene lijeka. Sva otopina koja nije odmah upotrijebljena treba se zbrinuti i ne smije se pohranjivati za ponovnu primjenu.

BRAMITOB treba primjenjivati prema općim higijenskim standardima. Aparat za primjenu mora biti čist i ispravan. Nebulizator služi samo za osobnu primjenu te ga treba održavati čistim i redovito dezinficirati.

Za čišćenje i dezinfekciju nebulizatora koristite uputu koja je priložena uz nebulizator.

Maksimalno podnošljiva dnevna doza

Maksimalno podnošljiva dnevna doza BRAMITOBA nije utvrđena.

Upute za otvaranje spremnika:

- 1) Savijte jednodozni spremnik u oba smjera.
- 2) Odvojite taj jednodozni spremnik od preostalih spremnika, prvo iznad, a zatim u sredini.
- 3) Otvorite jednodozni spremnik okretanjem pokretnog poklopca u smjeru koji pokazuje strelica.
- 4) Umjereno jakim pritiskom na stijenke jednodoznog spremnika pustite da lijek isteče u staklenu tubu nebulizatora.

Sadržaj jednodoznog spremnika (300 mg), koji se pretočio u nebulizator, primjenjuje se inhalacijom tijekom približno 15 minuta pomoću nebulizatora PARI LC PLUS za višekratnu uporabu, uz odgovarajući kompresor PARI TURBO BOY (protok lijeka je 6,2 mg/min, ukupna doza 92,8 mg, srednji aerodinamski promjer D_{10} 0,65 μ m, D_{50} 3,15 μ m, D_{90} 8,99 μ m) ili pomoću PARI LC SPRINT uz odgovarajući kompresor PARI BOY Sx (protok lijeka je 6,7 mg/min, ukupna doza 99,8 mg, srednji aerodinamski promjer D_{10} 0,70 μ m, D_{50} 3,36 μ m, D_{90} 9,41 μ m).

BRAMITOB se inhalira dok bolesnik uspravno sjedi ili stoji i normalno diše kroz nastavak za usta na nebulizatoru. Štipaljka za nos može pomoći bolesniku da lakše diše na usta. Bolesnik mora nastaviti sa standardnim postupkom prsne fizioterapije. Uporaba odgovarajućih bronhodilatatora mora se nastaviti prema kliničkoj potrebi. U bolesnika koji primaju nekoliko različitih respiratornih terapija, preporuča se da se terapije provode sljedećim redoslijedom: bronhodilatator, respiratorna fizioterapija, ostali inhalirani lijekovi i na kraju BRAMITOB.

BRAMITOB se ne smije miješati s drugim inhalacijskim lijekovima.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. ili ostale aminoglikozide.

Kontraindiciran je i u bolesnika koji uzimaju jake diuretike, poput furosevida ili etakrinske kiseline, koji su dokazano ototoksični.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Opća upozorenja

Tobramicin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s poznatom ili suspektom disfunkcijom bubrega, auditivno-vestibularnog ili neuromuskularnog sustava, te u onih s teškom aktivnom hemoptizom.

Treba pomno nadzirati funkciju bubrega i osmog kranijalnog živca u bolesnika u kojih je potvrđeno ili u kojih se sumnja na oštećenje bubrega, kao i u onih čija je bubrežna funkcija u početku normalna, ali koji razviju simptome što ukazuju na poremećaj funkcije bubrega tijekom liječenja. Dokaz o oštećenju funkcije bubrega, vestibularnog i/ili slušnog aparata zahtijeva prekid primjene lijeka ili barem prilagodbu doze lijeka.

Koncentracije tobramicina u serumu prate se samo vađenjem krvi iz vene, a ne iz prsta, jer nije validirana metoda određivanja. Zapaženo je da kontaminacija kože prstiju tijekom pripreme i primjene tobramicina raspršivanjem može pogrešno ukazati na povišene razine lijeka u serumu. Ta se kontaminacija u potpunosti ne može izbjeći pranjem ruku prije testiranja.

Bronhospazam

Bronhospazam koji može nastupiti nakon inhalacije lijekova opisan je i uz primjenu atomiziranog tobramicina. Prva doza BRAMITOBA mora se dati pod nadzorom liječnika, te ako se u sklopu aktualnog liječenja već daju bronhodilatatori, oni se moraju dati prije primjene atomiziranog tobramicina. FEV₁ (forsirani ekspiratorni volumen) se mora mjeriti prije i nakon primjene atomiziranog tobramicina. Ako se utvrdi da u bolesnika koji ne prima bronhodilatatore terapija izaziva bronhospazam, test se mora ponoviti drugom prilikom uz primjenu bronhodilatatora. Nastup bronhospazma uz terapiju bronhodilatatorima može ukazivati na alergijsku reakciju. Ako se sumnja na alergijsku reakciju, davanje BRAMITOBA se mora prekinuti. Bronhospazam se mora liječiti na klinički primjeren način.

Neuromuskularni poremećaji

Tobramicin se mora primjenjivati s velikim oprezom u bolesnika s neuromuskularnim poremećajima, kao što je parkinsonizam ili neka druga bolest praćena mijastenijom, uključujući mijasteniju gravis, stoga što aminoglikozidi mogu pogoršati mišićnu slabost zbog potencijalnog učinka na neuromuskularnu funkciju poput onog što ga izaziva kurare.

Nefrotoksičnost

Iako se parenteralna terapija aminoglikozidima povezuje s nefrotoksičnošću, nije bilo dokaza nefrotoksičnih učinaka tobramicina tijekom kliničkih ispitivanja. Lijek treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s poznatom ili suspektnom bubrežnom disfunkcijom, uz praćenje koncentracija tobramicina u serumu, tj. treba kontrolirati razine u serumu nakon dvije ili tri doze kako bi se dozu već u početku prilagodilo u slučaju potrebe, a isto tako u razdobljima od tri do četiri dana tijekom liječenja. U slučaju promjena u funkciji bubrega, razine koncentracija u serumu treba pratiti češće i prema njima prilagođavati doziranje i intervale doziranja. Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega, tj. s kreatininom u serumu > 2 mg/dl (176,8 μmol/l) nisu bili uključeni u klinička ispitivanja.

Na temelju postojeće kliničke prakse, preporučuje se provjeriti osnovne funkcije bubrega. Nadalje, funkciju bubrega treba periodički redovito provjeravati mjerenjem razine uree i kreatinina najmanje jedanput svakih 6 punih ciklusa liječenja tobramicinom (180 dana liječenja atomiziranim tobramicinom). U slučaju da se dokažu nefrotoksični učinci, liječenje tobramicinom mora se prekinuti sve dok minimalna koncentracija lijeka u serumu ne padne ispod 2 μg/ml. Nakon toga se liječenje tobramicinom može nastaviti prema uputi liječnika. Bolesnici koji istodobno primaju parenteralnu terapiju aminoglikozidima moraju biti pod strogim nadzorom, zbog opasnosti od kumulativne toksičnosti.

Kontrola funkcije bubrega od izuzetne je važnosti u starijih bolesnika koji mogu imati smanjenu funkciju bubrega neuočljivu u rutinskim testovima za probir, primjerice uree u krvi ili kreatinina u serumu. Određivanje klirensa kreatinina može biti korisnije.

Važno je pratiti povišeno izlučivanje proteina, stanica i cilindra u mokraći. Kreatinin u serumu ili klirens kreatinina (što je bolje u odnosu na određivanje uree u krvi) treba periodički pratiti.

Ototoksičnost

Ototoksičnost, koja se manifestira i kao auditivna i kao vestibularna toksičnost, opisana je u vezi s primanjem parenteralnih aminoglikozida. Vestibularna toksičnost može se manifestirati kao vrtoglavica, ataksija ili omaglica.

Tijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja tobramicina, opisane su umjerena hipoakuzija i vrtoglavica, dok tijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja primjene drugih lijekova koji sadrže atomizirani

tobramicin, nije opisana auditivna toksičnost, bilo da je bila opisana kao prijavljen gubitak sluha ili kao promjene tijekom audiometrijskog ispitivanja.

U otvorenim ispitivanjima i postmarketinškoj praksi, u nekih bolesnika koji su ranije dugotrajno ili istodobno primali intravenske aminoglikozide, zabilježen je gubitak sluha.

Liječnik mora uzeti u obzir mogućnost da aminoglikozidi mogu prouzročiti vestibularnu i kohlearnu toksičnost pa se sluh mora provjeravati tijekom čitavog trajanja liječenja BRAMITOBOM. Možda će biti neophodno razmotriti provođenje audiološke obrade prije početka liječenja tobramicinom u bolesnika s predisponirajućim rizikom zbog prethodne dugotrajne sustavne terapije aminoglikozidima. Nastanak tinitusa ukazuje na potreban oprez, jer predstavlja ototoksički simptom. Ako bolesnik prijavi tinitus ili gubitak sluha tijekom liječenja aminoglikozidima, liječnik mora procijeniti jesu li audiološki testovi neophodni. Kada je to moguće preporučuje se učiniti periodičke audiograme u bolesnika na kontinuiranoj terapiji, koji zbog toga imaju naročito visoki rizik od ototoksičnosti. Bolesnike koji istovremeno primaju aminoglikozide parenteralnim putem mora se nadgledati na klinički odgovarajući način, uzimajući u obzir rizik od kumulativne toksičnosti.

Hemoptiza

Inhalacija atomiziranih otopina može potaknuti refleks kašlja. BRAMITOB se smije primijeniti u bolesnika s teškom aktivnom hemoptizom samo ako se smatra da korist od liječenja opravdava rizik od izazivanja daljnje hemoragije.

Mikrobiološka rezistencija

U kliničkim ispitivanjima su neki bolesnici liječeni atomiziranim tobramicinom pokazali povećanje minimalne inhibicijske koncentracije (MIC) aminoglikozida za ispitivane izolate bakterije *P. aeruginosa*. Teoretski postoji rizik da bolesnici liječeni atomiziranim tobramicinom razviju izolate bakterije *P. aeruginosa* otporne na intravenski tobramicin (vidjeti dio 5.1.). U kliničkim ispitivanjima nema podataka o bolesnicima s *Burkholderia cepacia* infekcijom.

Za podatke o primjeni tijekom trudnoće i dojenja vidjeti dio 4.6.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Treba izbjegavati istodobnu i/ili uzastopnu primjenu BRAMITOBOM s drugim potencijalno nefrotoksičnim ili ototoksičnim lijekovima. Neki diuretici mogu pojačati toksičnost aminoglikozida time što povišuju koncentracije antibiotika u serumu i tkivima. BRAMITOB se ne smije primjenjivati istodobno s etakrinskom kiselinom, furosemidom, ureom ili intravenskim i oralnim manitolom.

Drugi lijekovi za koje je opisano da povećavaju potencijal toksičnosti parenteralno primijenjenih aminoglikozida uključuju:

- amfotericin B, cefalotin, ciklosporin, takrolimus, polimiksin (povećan rizik od nefrotoksičnosti); lijekovi koji sadrže platinu (povećan rizik od nefrotoksičnosti i ototoksičnosti), antikolinesteraze, botulinum toksin: kombinaciju s tobramicinom treba izbjegavati zbog njihovog neuromuskularnog učinka.

Ostalo

Bolesnici, koji su u kliničkim ispitivanjima uzimali atomizirani tobramicin istodobno s dornazom alfa, mukolitikima, β -agonistima, inhalacijskim kortikosteroidima i drugim peroralnim ili parenteralnim antipseudomonas antibioticima, imali su slične nuspojave kao i bolesnici u kontrolnoj skupini.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

BRAMITOB se ne smije uzimati tijekom trudnoće ili dojenja osim u slučaju ako korist liječenja majke opravdava rizik kojem se izlaže fetus ili dijete.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o uporabi tobramicina primijenjenog putem inhalacije u trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogene učinke tobramicina (vidjeti dio 5.3.). Međutim, aminoglikozidi mogu prouzročiti oštećenja ploda (npr., kongenitalnu gluhoću) kad se u trudnica

postignu visoke sistemske koncentracije lijeka. Ako se BRAMITOB koristi tijekom trudnoće ili trudnoća nastupi za vrijeme trajanja liječenja BRAMITOBOM, bolesnicu se mora obavijestiti o mogućim rizicima za plod.

Dojenje

Tobramicin, prisutan sistemski u tijelu, izlučuje se u majčino mlijeko. Nije poznato hoće li inhalirani tobramicin postići dovoljno visoku koncentraciju u serumu kako bi se otkrio u majčinom mlijeku. Zbog potencijalnog rizika od ototoksičnosti i nefrotoksičnosti tobramicina u dojenčadi, mora se donijeti odluka ili o prekidu dojenja ili o prekidu liječenja BRAMITOBOM.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu rađena ispitivanja o učincima na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Na temelju prijavljenih nuspojava, pretpostavlja se da tobramicin vjerojatno nema učinak na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Međutim, mogu se pojaviti omaglica i/ili vrtoglavica pa bolesnike treba na to upozoriti, ako planiraju voziti ili upravljati nekim strojem.

4.8. Nuspojave

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima (4) i nekontroliranom kliničkom ispitivanju (1) s BRAMITOBOM (565 liječenih bolesnika), najčešće opisivane nuspojave bile su vezane uz dišni sustav (kašalj i disfonija).

Nuspojave opisane u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dolje) po učestalosti su podijeljene na česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetke ($< 1/10000$).

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	gljivična infekcija, oralna kandidijaza	manje često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	manje često
Poremećaji uha i labirinta	vrtoglavica, hipoakuzija, gluhoća neurosenzorna (vidjeti dio 4.4.)	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kašalj, disfonija	često
	smanjeni forsirani ekspiratorni volumen, dispnea, krepitacije, hemoptiza, orofaringealna bol, produktivni kašalj	manje često
Poremećaji probavnog sustava	pojačana salivacija, glositis, bol u gornjem dijelu abdomena, mučnina	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija, nelagoda u prsnom košu, suhoća sluznice	manje često
Pretrage	povišene transaminaze	manje često

Tijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja s drugim lijekovima koji sadrže atomizirani tobramicin, disfonija i tinitus su bile jedine nuspojave zabilježene u značajno više bolesnika nego u onih liječenih s tobramicinom (13% u liječenih tobramicinom prema 7% u kontrolnoj skupini) i (3% liječenih tobramicinom prema 0% u kontrolnoj skupini). Isti slučajevi tinitusa su prolazni i riješeni su bez

prekida liječenja tobramicinom, te prema audiološkom testiranju nisu povezani s trajnim gubitkom sluha.

Ponovnim ciklusom liječenja s tobramicinom ne povećava se rizik od tinitusa.

Dodatne nuspojave, od kojih su neke obično posljedica osnovne bolesti, ali za koje se ne može isključiti da nisu posljedica uzimanja tobramicina: promijenjena boja sputuma, infekcija dišnog sustava, mialgija, polipi u nosu i otitis media.

Uz to su, u kumulativnim postmarketinškim podacima o primjeni lijekova koji sadrže atomizirani tobramicin, zabilježene sljedeće nuspojave (učestalost klasificirana kao što je i prethodno navedeno):

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	laringitis	rijetko
	gljivične infekcije, oralna kandidijaza	vrlo rijetko
Poremećaji krvi i limfnog sustava	limfadenopatija	vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost	vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija	rijetko
Poremećaji živčanog sustava	omaglica, glavobolja, afonija	rijetko
	somnolencija	vrlo rijetko
Poremećaji uha i labirinta	tinitus, gubitak sluha (vidjeti dio 4.4.)	rijetko
	slušni poremećaji, bol u uhu	vrlo rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	kašalj, faringitis, disfonija, dispneja	manje često
	bronhospazam, bol u prsima, plućne bolesti, hemoptiza, epistaksa, rinitis, astma, produktivni kašalj	rijetko
	hiperventilacija, hipoksija, sinusitis	vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	disgeuzija, ulcerozne promjene u ustima, povraćanje, mučnina	rijetko
	proljevi, abdominalna bol	vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	rijetko
	urtikarija, svrbež	vrlo rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima	vrlo rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija, pireksija, bol u prsima, bol, mučnina	rijetko
	malaksalost	vrlo rijetko
Pretrage	smanjene vrijednosti na testu funkcije pluća	rijetko

Tijekom provođenja otvorenih ispitivanja te prema postmarketinškom iskustvu, u nekih bolesnika s anamnezom produljene prethodne ili istodobne primjene intravenskih aminoglikozida opisan je gubitak sluha (vidjeti dio 4.4.).

Parenteralno primijenjeni aminoglikozidi povezani su s reakcijama preosjetljivosti, ototoksičnosti i nefrotoksičnosti (vidjeti dio 4.3. i 4.4.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Primjena inhalacijom rezultira malom sistemskom bioraspoloživošću tobramicina. Simptomi predoziranja aerosolom mogu uključivati tešku promuklost.

U slučaju nenamjerne ingestije BRAMITOBA, toksičnost se vjerojatno neće razviti s obzirom da se tobramicin slabo apsorbira iz neoštećenog probavnog sustava.

U slučaju nenamjerne intravenske primjene BRAMITOBA mogu nastupiti znakovi i simptomi predoziranja parenteralnim tobramicinom, kao što su omaglica, tinitus, vrtoglavica, gubitak sluha, respiratorni distress i/ili neuromuskularna blokada i oštećenje bubrega.

Liječenje

Akutna toksičnost liječi se trenutnim prekidom primjene BRAMITOBA. Moraju se napraviti osnovni testovi funkcije bubrega. Serumske koncentracije tobramicina mogu biti od pomoći u praćenju predoziranja. U slučaju bilo kakvog predoziranja, mogućnost interakcije lijeka s promjenama u eliminaciji BRAMITOBA ili drugog lijeka mora se uzeti u obzir.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali aminoglikozidi, ATK oznaka: J01GB01

Mehanizam djelovanja

Tobramicin je aminoglikozidni antibiotik dobiven iz *Streptomyces tenebrarius*. Uglavnom djeluje prekidanjem sinteze proteina, što dovodi do promjena u propusnosti stanične membrane, progresivnog prekida stanične stijenke i eventualne smrti stanice. Tobramicin ima baktericidne učinke u koncentracijama jednakim ili malo većim od inhibicijskih koncentracija.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Granica osjetljivosti

Ustanovljena granica osjetljivost za parenteralnu primjenu tobramicina ne odgovara onoj kod inhalacijske primjene lijeka. Sputum kod cistične fibroze (CF) pokazuje inhibitorno djelovanje na lokalnu biološku aktivnost inhalacijskih aminoglikozida.

Uslijed toga potrebno je da koncentracije inhalacijskog tobramicina u sputumu budu nekih deset i dvadeset pet puta iznad minimalne inhibicijske koncentracije (MIC) za supresiju rasta bakterije *P. aeruginosa* i baktericidnu aktivnosti. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima 90% bolesnika koji su primali tobramicin imalo je u sputumu 10 puta veće koncentracije od minimalne inhibicijske koncentracije (MIC) za *P. aeruginosa* izoliranih u tih bolesnika i 84% bolesnika koji su primali tobramicin postigli su 25 puta više vrijednosti od najviše MIC vrijednosti. Klinička korist je i dalje postignuta u većine bolesnika s izoliranim sojevima, za koje je MIC vrijednost znatno viša od granica osjetljivosti za parenteralnu primjenu.

Osjetljivost

U nedostatku konvencionalne granice osjetljivosti, kod inhalacijske primjene, moraju se primijeniti mjere opreza kod definiranja organizma kao osjetljivog ili neosjetljivog na inhalacijski tobramicin.

U kliničkim ispitivanjima s inhalacijskim tobramicinom, većina bolesnika (88%) s izolatima bakterije *P. aeruginosa* s MIC < 128 µg/ml u kontroli za tobramicin, pokazali su poboljšanje plućne funkcije nakon liječenja. Bolesnici s izolatima bakterije *P. aeruginosa* u kojih je na početku liječenja MIC za tobramicin ≥ 128 µg/ml imaju manje izgleda za klinički odgovor.

Na osnovi *in vitro* podataka i/ili iskustava kliničkih ispitivanja, za organizme vezane za plućne infekcije kod CF, može se očekivati sljedeći odgovor na terapiju tobramicinom:

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

Liječenje tobramicinom u kliničkim ispitivanjima pokazuje malo, ali jasno povećanje MIC-ova (minimalne inhibicijske koncentracije) za izolirane sojeve *P. aeruginosa* za tobramicin, amikacin i gentamicin. Svakih dodatnih 6 mjeseci liječenja rezultiralo je postupnim povećanjima sličnim u veličini, kao što su primijećene tijekom 6 mjeseci kontroliranih ispitivanja. Prevladavajući mehanizam rezistencije na aminoglikozide sojeva *P. aeruginosa*, izoliranih kod kronično inficiranih pacijenata s CF-om, je nepropusnost definirana kao opći nedostatak osjetljivosti za sve aminoglikozide. Izolati bakterije *P. aeruginosa* u bolesnika s CF-om pokazuju i adaptivnu rezistenciju na aminoglikozide koju karakterizira vraćanje te osjetljivosti nakon što se antibiotik ukine.

Ostali podaci

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima liječenje BRAMITOBOM se provodilo u naizmjeničnim ciklusima kako je prethodno opisano, što je dovelo do poboljšanja funkcije pluća, s rezultatima koji su se održali iznad početnih vrijednosti tijekom terapije i tijekom 28 dana bez terapije.

U kliničkim ispitivanjima s tobramicinom nema podataka u bolesnika ispod 6 godina.

Nema dokaza da su bolesnici liječeni tobramicinom do najviše 18 mjeseci imali veći rizik od infekcije s *B. cepacia*, *S. maltophili* ili *A. xylosoxidans*, nego što se očekuje u bolesnika koji nisu liječeni tobramicinom. Vrste *Aspergillus* se češće nalaze u sputumu bolesnika koji su liječeni tobramicinom, međutim klinički ishod poput alergijske bronhopulmonarne aspergiloze (ABPA) rijetko je zabilježen i sa sličnom učestalošću kao u kontrolnoj skupini.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Nakon oralne primjene samo 0,3–0,5% lijeka pojavljuje se u mokraći kao dokaz sistemske apsorpcije. Nakon primjene putem nebulizatora u 6 bolesnika s cističnom fibrozom, srednja apsolutna bioraspoloživost bila je oko 9,1% doze. Sistemska apsorpcija tobramicina prilikom inhalacije aerosola je vrlo mala, s ograničenim prelaskom inhaliranog lijeka u sistemske cirkulaciju. Procjenjuje se da se približno 10% količine lijeka prethodno raspršenog taloži u plućima, dok preostalih 90% ili ostaje u nebulizatoru, u ustima i ždrijelu i biva progutano ili je izdahnuto u atmosferu.

Koncentracije u sputumu: Deset minuta nakon inhalacije prvih 300 mg doze BRAMITOBOM, prosječna koncentracija tobramicina u sputumu bila je 695,6 µg/g (u rasponu: od 36 do 2 638 µg/g). Tobramicin se ne akumulira u sputumu. Nakon 20 tjedana liječenja BRAMITOBOM prosječna koncentracija tobramicina u sputumu, 10 minuta nakon inhalacije, iznosila je 716,9 µg/g (u rasponu: od 40 do 2 530 µg/g). Zabilježena je velika promjenjivost koncentracije tobramicina u sputumu. Dva sata nakon inhalacije koncentracije u sputumu pale su za približno 14% u odnosu na koncentracije tobramicina izmjerene 10 minuta nakon inhalacije.

Koncentracije u serumu: Medijan koncentracija tobramicina u serumu, 1 sat nakon inhalacije jedne doze od 300 mg BRAMITOBA u bolesnika s CF-om, iznosio je 0,68 µg/ml (u rasponu: 0,06 µg/ml – 1,89 µg/ml). Nakon 20 tjedana liječenja tobramicinom medijan koncentracija tobramicina u serumu, 1 sat nakon uzimanja doze, iznosio je 1,05 µg/ml (raspon: BLQ (od engl. Below the Limit of Quantitation) - 3,41 µg/ml).

Eliminacija

Eliminacija tobramicina primijenjenog inhalacijom nije ispitivana. Nakon intravenskog davanja sistemski se apsorbirani tobramicin izlučio uglavnom glomerularnom filtracijom. Poluvrijeme eliminacije tobramicina iz seruma iznosi oko 2 sata. Manje od 10% tobramicina veže se na proteine plazme. Nakon primjene, neresorbirani tobramicin se vjerojatno primarno eliminira iskašljavanjem sputuma.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza ciljni organi toksičnosti su bubrezi i vestibularno-kohlearna funkcija. Općenito, znakovi i simptomi nefrotoksičnosti i ototoksičnosti pojavili su se pri sistemskim koncentracijama tobramicina višim od onih koje se mogu postići inhalacijom u preporučenoj kliničkoj dozi.

U nekliničkim ispitivanjima, primjena inhaliranog tobramicina u periodu do 28 uzastopnih dana, dovodi do umjerenih, nespecifičnih i potpuno reverzibilnih (nakon prekida liječenja) znakova iritacije dišnih putova, a pri najvišim dozama i do znakova toksičnog djelovanja na bubrege.

Nisu vršena ispitivanja toksičnosti inhaliranog tobramicina na reproduktivnu funkciju, ali potkožna primjena doze u visini do 100 mg/kg/dan tijekom organogeneze u štakora, nije dovela do teratogenih učinaka. Kod kunića je potkožna primjena doza 20 - 40 mg/kg izazvala toksičnost za majku i pobačaje, ali nije bilo dokaza o teratogenim učincima.

Na osnovu podataka prikupljenih u ispitivanjima na životinjama, ne može se isključiti rizik od toksičnih učinaka (ototoksičnosti) za vrijeme prenatalne izloženosti lijeku.

Tobramicin nije pokazao genotoksičnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Natrijev klorid

Sulfatna kiselina

Natrijev hidroksid (za prilagodbu pH)

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

BRAMITOB se ne smije razrjeđivati, niti miješati s drugim lijekovima u nebulizatoru, zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

Nakon prvog otvaranja jednodoznog spremnika: Odmah upotrijebiti.

Rok valjanosti u primjeni: BRAMITOB vrećice sa spremnicima (prije ili nakon otvaranja) mogu biti pohranjene do 3 mjeseca pri temperaturi do 25°C.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (na 2-8°C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Otopina BRAMITOBA u jednodoznom spremniku uobičajeno je žućkaste boje. Moguće je uočiti promjenu boje, koja ne znači gubitak djelotvornosti lijeka, ukoliko je lijek čuvan prema propisanim uvjetima.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

56 (14x4) jednodoznih polietilenskih spremnika s 4 ml otopine, po 4 spremnika u zaštitnoj vrećici, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Za jednokratnu uporabu.

Upotrijebiti odmah nakon prvog otvaranja jednodoznog spremnika.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Beč
Austrija

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-873495110

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. studenog 2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 21. listopada 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15. rujna 2020.