

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BRAMICIL 100 mg/2 ml soluzione iniettabile 10 fiale da 2 ml

BRAMICIL 150 mg/2 ml soluzione iniettabile 10 fiale da 2 ml

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala contiene:

Principio attivo:

**BRAMICIL 100 mg/2 ml: Tobramicina solfato eq. a Tobramicina
100 mg**

**BRAMICIL 150 mg/2 ml: Tobramicina solfato eq. a Tobramicina
150 mg**

Eccipiente con effetti noti: sodio metabisolfito.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di infezioni batteriche gravi, quali setticemie, infezioni dell'apparato respiratorio inferiore, infezioni gravi del sistema nervoso centrale (meningite), infezioni intraddominali (inclusa la peritonite), infezioni delle ossa, della pelle e degli annessi cutanei, infezioni del tratto urinario complicate o ricorrenti, tutte sostenute da microrganismi sensibili.

Il BRAMICIL è considerato inoltre farmaco di 2^a scelta nelle infezioni sostenute da E. coli e da Stafilococco.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il BRAMICIL può essere somministrato per via intramuscolare od endovenosa.

Somministrazione intramuscolare.

Adulti: nei pazienti con funzione renale normale il dosaggio consigliato di BRAMICIL è di 1 mg/kg ogni otto ore. La durata abituale del trattamento è di 7-10 giorni. Dosi fino a 5 mg/kg al giorno possono essere richieste da pazienti con infezioni molto gravi. Questo dosaggio dovrà essere ridotto a 3 mg/kg al giorno non appena possibile.

Bambini: da 6 a 7,5 mg/kg al giorno frazionati in 3-4 dosi ad intervalli regolari

Prematuri, neonati a termine di 1 settimana di vita o meno: fino a 4 mg/kg al giorno in 2 dosi ogni 12 ore.

Somministrazione endovenosa

Si raccomanda la somministrazione endovenosa di BRAMICIL quando quella intramuscolare non è possibile. La concentrazione non dovrebbe abitualmente superare 1 mg di BRAMICIL per ml.

La durata della somministrazione dovrebbe essere di 1-2 ore. Il dosaggio endovenoso è uguale a quello intramuscolare. Non si consigliano associazioni estemporanee di BRAMICIL ad altri farmaci.

Somministrazione in pazienti con insufficienza renale

Si consiglia di controllare attentamente i livelli sierici di BRAMICIL. Nei casi in cui ciò non sia possibile, è consigliabile somministrare in via precauzionale una dose di carico di 1 mg/kg e somministrare le dosi successive in base alla clearance della creatinina o alla creatininemia, poiché a questi valori è correlabile l'emivita del BRAMICIL. Si consiglia di utilizzare uno dei due metodi seguenti:

1. Riduzione della dose da somministrare ogni 8 ore.

Se si conoscono i valori della clearance della creatinina (Ccr.) o quelli della creatininemia, la quantità di BRAMICIL da somministrare può essere stabilita secondo quanto riportato nella seguente tabella:

DOSI DI MANTENIMENTO IN PAZIENTI CON FUNZIONE RENALE ALTERATA (*)

Funzionalità renale	Peso Paziente	Dosaggi abituali successivi alla dose iniziale di 1 mg/kg
NORMALE Ccr.= 80 ml/min creatininemia 1,4 mg %	70-80 kg 50-60 kg	70-80 mg/8 ore 50-60 mg/8 ore
LIEVE INSUFFICIENZA Ccr.= 35-70 ml/min creatininemia 1,4 - 1,9 mg %	70-80 kg 50-60 kg	60-70 mg/8 ore 40-50 mg/8 ore
DA LIEVE A MODERATA INSUFFICIENZA Ccr.= 25-35 ml/min creatininemia 2-2,8 mg %	70-80 kg 50-60 kg	35-40 mg/8 ore 25-30 mg/8 ore
MODERATA INSUFFICIENZA Ccr.= 15-25 ml/min creatininemia 2,8-3,7 mg %	70-80 kg 50-60 kg	35-40 mg/12 ore 25-30 mg/12 ore
MARCATA INSUFFICIENZA Ccr.= 10-15 ml/min creatininemia 3,7-7,5 mg %	70-80 kg 50-60 kg	17,5-20 mg/12 ore 12,5-15 mg/12 ore
ASSENZA DI FUNZIONALITA' Ccr.= 5 ml/min creatininemia 7,5 mg% (**)	70-80 kg 50-60 kg	18-20 mg/24 ore (***) 14-16 mg/24 ore (***)

(*) Per le infezioni che minacciano la vita del paziente possono essere somministrate dosi al 50% maggiori di quelle consigliate, da ridursi poi non appena verrà notato un primo miglioramento.

(**) Se impiegate allo scopo di valutare il grado di insufficienza renale, le concentrazioni creatininiche del siero dovrebbero riflettere un tasso costante di azotemia.

(***) Quando non si effettua la dialisi.

Alternativamente, la dose da somministrare può essere calcolata in maniera più approssimativa dividendo la dose in base al peso per i valori della creatininemia.

2. Dose normale da somministrare ad intervalli prolungati.

Se non sono noti i valori della clearance creatinica e le condizioni del paziente sono stabili, il dosaggio viene determinato in base al peso del paziente, mentre la frequenza di somministrazione in ore si calcola moltiplicando per 6 il valore della creatininemia.

4.3 Controindicazioni

Soggetti che hanno dimostrato una ipersensibilità verso il prodotto od uno dei componenti, o ad altri aminoglicosidi.

Gravidanza e allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti trattati con BRAMICIL o con altri aminoglicosidi debbono essere mantenuti sotto stretta osservazione medica, a causa dell'intrinseco potenziale nefro ed ototossico di questi antibiotici.

L'interessamento del nervo acustico si può sviluppare principalmente nei soggetti che hanno un'insufficienza renale, od anche nei soggetti ai quali l'aminoglicoside è stato somministrato ai dosaggi più elevati e per una durata superiore a quella raccomandata. Il rischio della perdita dell'udito indotta da aminoglicosidi aumenta in proporzione diretta all'esposizione agli alti picchi sierici od agli alti livelli sierici basali dell'aminoglicoside. I pazienti che vanno incontro al danno possono non avere sintomi a carico dell'udito nel corso della terapia, ma questi possono manifestarsi e continuare ad evolvere dopo che la somministrazione del farmaco è stata interrotta.

I pazienti con mutazioni del DNA mitocondriale, in particolare con la sostituzione A con G al nucleotide 1555 nel gene 12S rRNA, possono essere a maggiore rischio di ototossicità, anche se i livelli sierici di aminoglicosidi del paziente rientrano nell'intervallo raccomandato. In caso di anamnesi familiare di sordità indotta da aminoglicosidi o mutazioni note del DNA mitocondriale nel gene 12S rRNA, potrebbe essere necessario considerare trattamenti alternativi diversi dagli aminoglicosidi.

Altre manifestazioni neurotossiche comprendono intorpidimento, senso di formicolio cutaneo, contrazioni muscolari e convulsioni.

Le manifestazioni nefrotossiche raramente diventano manifeste nei primi giorni di terapia e sono generalmente reversibili.

La funzionalità renale e dell'ottavo paio di nervi cranici devono essere strettamente monitorate nei pazienti in cui sia nota o si sospetti un'insufficienza renale od in coloro in cui, pur avendo all'inizio una

funzionalità normale, possono sviluppare segni d'interessamento renale nel corso della terapia.

Si consiglia di controllare periodicamente i picchi sierici ed i livelli sierici basali nel corso della terapia per evitare livelli potenzialmente tossici e garantire contemporaneamente un dosaggio adeguato (si veda "*Monitoraggio dei livelli sierici*"). L'esame delle urine deve essere eseguito per mettere in evidenza una eventuale diminuzione dei valori del peso specifico, un aumento della proteinuria e della escrezione di cellule e di cilindri. L'azotemia, la creatininemia e la clearance creatinica devono essere misurate periodicamente. Se possibile si dovrebbero eseguire audiogrammi in serie, particolarmente nei pazienti a rischio.

Se si dovessero manifestare segni d'interessamento otovestibolare o renale la somministrazione del farmaco deve essere interrotta. BRAMICIL deve essere somministrata con cautela nei prematuri e nell'età neonatale, per la immaturità renale di questi soggetti ed il conseguente prolungamento dell'emivita del farmaco.

L'uso concomitante o sequenziale di BRAMICIL con altri farmaci potenzialmente neuro- e nefrotossici deve essere evitato (si veda "*Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione*").

Il prodotto contiene metabisolfito di sodio: tale sostanza può provocare, in soggetti sensibili specie negli asmatici, reazioni di tipo allergico ed attacchi asmatici gravi.

Il prodotto contiene meno di 23 mg (1 mmol) di sodio per fiala, cioè è praticamente 'senza sodio'.

Monitoraggio dei livelli sierici. Durante la terapia i picchi ed i livelli sierici basali debbono essere monitorizzati particolarmente nei soggetti con insufficienza renale. Si debbono evitare picchi sierici superiori ai 12 mcg/ml che si prolunghino nel tempo. Livelli sierici basali che tendono ad aumentare superando i 2 mcg/ml possono essere indicativi di un accumulo tissutale.

Questa tendenza all'accumulo, l'età avanzata e il dosaggio totale possono contribuire all'ototossicità ed alla nefrotossicità. In via indicativa, i livelli ematici possono essere determinati dopo la seconda o terza dose e successivamente, ad intervalli di 3-4 giorni durante la terapia, o più frequentemente in caso di alterazioni della funzionalità renale. In tale maniera è possibile controllare le dosi di mantenimento (si veda a "*Posologia e modo di somministrazione*") particolarmente nei soggetti gravemente ammalati con funzionalità renale in progressivo deterioramento, od in soggetti con patologie infettive sostenute da microrganismi scarsamente sensibili, od in coloro che ricevono i più alti dosaggi.

Soggetti ustionati. Nei pazienti con ustioni estese, la farmacocinetica degli aminoglicosidi è modificata. In questi pazienti è opportuno monitorizzare i livelli ematici della BRAMICIL per calcolare il dosaggio necessario.

Soggetti anestetizzati. Apnea secondaria o prolungata può verificarsi somministrando il BRAMICIL a pazienti anestetizzati con agenti che provocano un blocco neuromuscolare come succinilcolina, tubocurarina, decametonio o dosi massive di sangue citrato. L'eventuale blocco neuromuscolare può essere risolto con la somministrazione di sali di calcio (si veda "Effetti indesiderati").

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Un aumento dell'incidenza delle reazioni nefrotossiche è stato osservato somministrando associazioni tra aminoglicosidi e cefalosporine. L'uso concomitante o sequenziale di BRAMICIL con altri farmaci neuro e nefrotossici (in particolare amicacina, streptomina, neomicina, kanamicina, gentamicina e paromomicina), cefaloridina, viomicina, polimixina B, colistina, cisplatino e vancomicina deve essere evitato.

Gli aminoglicosidi non vanno somministrati insieme a diuretici come la furosemide e l'acido etacrinico. Alcuni diuretici sono intrinsecamente ototossici, e somministrati per via endovenosa possono potenziare la tossicità degli aminoglicosidi alterando la concentrazione degli antibiotici nel siero e nei tessuti.

Per quanto concerne le interazioni con gli antibiotici beta-lattamici vedere alle "Incompatibilità".

4.6 Gravidanza e allattamento

Gli aminoglicosidi possono danneggiare il feto se vengono somministrati a donne in stato di gravidanza.

Gli aminoglicosidi attraversano la barriera feto-placentare e si sono verificati diversi casi di sordità congenita bilaterale irreversibile in bambini le cui madri avevano ricevuto streptomina durante la gravidanza. Gravi danni alla madre, al feto ed ai neonati si sono verificati a seguito di trattamento con altri aminoglicosidi.

Per questo motivo, se una paziente dovesse diventare gravida in corso di terapia con Tobramicina deve essere informata sui potenziali pericoli per il feto.

Pertanto, la somministrazione di tobramicina a donne in gravidanza o durante l'allattamento è controindicata (si veda al paragrafo Controindicazioni).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il BRAMICIL non ha effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Neurotossici. Sono stati rilevati effetti indesiderati a carico del nervo acustico e vestibolare, particolarmente nei pazienti trattati per lungo tempo e con alte dosi, od in coloro ai quali erano state somministrate in precedenza sostanze ototossiche, o si trovavano in stato di

disidratazione.

La sintomatologia è caratterizzata da vertigini, tinnito, acufeni (sensazioni acustiche non dovute a stimoli esterni), perdita dell'udito. Come per altri aminoglicosidi la perdita dell'udito è generalmente irreversibile e si manifesta inizialmente con una diminuzione della percezione uditiva per i toni alti. Nefrotossici. Alterazioni della funzionalità renale con un aumento dell'azotemia totale ed ureica, della creatinina sierica; oliguria, cilindruria, aumento della proteinuria, si sono manifestate specialmente nei pazienti nefropatici trattati con dosi più elevate e per periodi di tempo più lunghi di quelli raccomandati. Tuttavia, gli effetti collaterali a carico del rene si possono verificare anche in pazienti con normale funzionalità renale all'inizio della terapia. In alcune sperimentazioni cliniche e nell'animale di laboratorio, il cui obiettivo era di confrontare il potenziale nefrotossico della Tobramicina con quello della gentamicina, la Tobramicina ha causato nefrotossicità con una frequenza significativamente inferiore alla gentamicina. In altri studi clinici, l'incidenza della nefrotossicità tra i due farmaci non ha mostrato alcuna differenza significativa.

Blocco neuromuscolare e paralisi respiratoria. A scopo puramente precauzionale si deve tener presente che somministrando BRAMICIL a pazienti anestetizzati può verificarsi apnea secondaria o prolungata. Altri. Altre reazioni avverse, probabilmente attribuibili alla Tobramicina, comprendono: anemia, granulocitopenia, trombocitopenia, febbre, eruzione cutanea, prurito, orticaria, nausea, vomito, diarrea, cefalea, letargia (sonnolenza), confusione mentale e disorientamento, dolore in sede di iniezione.

Anomalie che possono essere riferite alla Tobramicina comprendono: aumento delle transaminasi sieriche (SGOT, SGPT) e della deidrogenasi lattica, una diminuzione del calcio, del magnesio, del sodio e potassio sierici, leucopenia, leucocitosi ed eosinofilia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Segni e Sintomi

La gravità dei segni e sintomi conseguenti a sovradosaggio di Tobramicina dipende dalle dosi somministrate, dalla funzionalità renale del paziente, dallo stato di idratazione, dall'età e dalla contemporanea somministrazione o meno di altri farmaci con tossicità simile. La tossicità può verificarsi in pazienti trattati per oltre 10 giorni con dosaggio superiore ai 5 mg/kg al giorno oppure 7,5 mg/kg al giorno nei

bambini o nei pazienti con ridotta funzionalità renale, se il dosaggio non è stato appropriatamente corretto, in pazienti disidratati, o in pazienti che ricevono in concomitanza farmaci ototossici.

Nei pazienti anziani con funzione renale alterata e in trattamento concomitante con altri farmaci nefrotossici o con volume ematico ridotto, esiste un maggior rischio di sviluppare un danno renale (necrosi tubulare acuta).

Tossicità uditive e vestibolari sono state associate con sovradosaggio di aminoglicosidi. Questi pazienti possono presentare sensazione di mancamento, tinnito (percezione di rumori simili allo scampanello), vertigini ed una perdita della percezione uditiva per i toni alti come progresso della ototossicità. Segni e sintomi di ototossicità potrebbero non verificarsi anche per un lungo periodo di tempo dopo che il farmaco è stato interrotto.

Blocco neuromuscolare, paralisi respiratoria ed insufficienza respiratoria potrebbero verificarsi a seguito della somministrazione di aminoglicosidi, più comunemente in pazienti con miastenia grave o con morbo di Parkinson. Paralisi respiratoria potrebbe verificarsi anche in pazienti anestetizzati con agenti che provocano un blocco neuromuscolare.

La tossicità è poco probabile nel caso di ingestione di Tobramicina, in quanto gli aminoglicosidi sono scarsamente assorbiti dal tratto gastrointestinale integro.

Trattamento.

Nel trattamento del sovradosaggio di Tobramicina è necessario considerare la possibilità di sovradosaggi multipli, l'interazione con altri farmaci e una cinetica insolita nel paziente in questione.

Nel caso di sovradosaggio di tobramicina, l'intervento iniziale deve avvenire sul sistema respiratorio per assicurare la ventilazione e l'ossigenazione.

Se si manifesta un blocco neuromuscolare, questo può essere trattato mediante la somministrazione di sali di calcio; potrebbe essere inoltre necessaria l'assistenza ventilatoria meccanica.

Se si verifica paralisi respiratoria devono essere messe in atto prontamente misure rianimative.

I pazienti con funzione renale normale che hanno ricevuto tobramicina in sovradosaggio devono essere idratati adeguatamente per mantenere una clearance urinaria di 3-5 ml/kg/h. Il bilancio idrico, la clearance della creatinina e i livelli plasmatici di tobramicina dovranno essere attentamente monitorati finché i livelli sierici di tobramicina non scendano al di sotto dei 2 mcg/ml. I pazienti in cui l'emivita di eliminazione è superiore alle 2 ore o la cui funzionalità renale è alterata possono richiedere un trattamento più aggressivo. L'emodialisi in tali pazienti può essere vantaggiosa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà Farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibiotico aminoglicosidico, codice ATC J01GB01.

La Tobramicina dimostra un'attività battericida in vitro nei confronti dei seguenti organismi: *Pseudomonas aeruginosa*; *Escherichia coli*; *Klebsiella* spp.; Enterobatteri compresi gli *E. aerogenes* e *cloacae*, *Serratia*; *Citrobacter* spp.; *Proteus mirabilis*, *morganii* e *vulgaris*; Stafilococchi coagulasi-negativi e *S. aureus* (coagulasi-positivo). La Tobramicina è attiva contro alcuni ceppi di organismi resistenti ad altri antibiotici aminoglicosidici, come la streptomina, la neomicina, la kanamicina, la paramomicina e la gentamicina.

5.2 Proprietà Farmacocinetiche

La Tobramicina viene ben assorbita dopo somministrazione intramuscolare ed è escreta immodificata nelle urine. I livelli ematici massimi vengono raggiunti entro un'ora dalla somministrazione per tutti i dosaggi ed in molti casi concentrazioni dosabili sono presenti per almeno otto ore dopo la somministrazione. Quando la Tobramicina viene somministrata mediante infusione e.v. per un periodo di 2 ore, la concentrazione nel siero è simile a quella ottenuta dopo somministrazione di una eguale dose per via i.m. La Tobramicina viene eliminata quasi completamente per filtrazione glomerulare e, nei pazienti con funzione renale normale, circa il 90% della dose somministrata può essere recuperata nelle urine entro le otto ore successive.

La emivita, negli individui normali, varia da 1,6 a 5,6 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel topo e nel ratto le DL₅₀ sottocutanee sono rispettivamente 367 e 973 mg/kg. La Tobramicina non è teratogenica né mutagenica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Fenolo; Sodio metabisolfito; Disodio edetato; Acqua p.p.i.

6.2 Incompatibilità

La Tobramicina è compatibile con la maggior parte dei liquidi per e.v. correntemente usati, ma non è compatibile con le soluzioni di eparina e può interagire chimicamente con composti β -lattamici, dipendentemente dalla concentrazione e dal pH sia della Tobramicina che dei composti β -lattamici. Gli aminoglicosidi sono infatti inattivati in vitro da varie penicilline e cefalosporine, tramite un'interazione con l'anello β -lattamico; l'inattivazione dipende dalla temperatura, dalla concentrazione e dalla durata del contatto. La Tobramicina è risultata la più sensibile all'inattivazione.

Dato il loro potenziale di incompatibilità in generale, gli aminoglicosidi non dovrebbero essere mescolati con altri agenti nella medesima siringa o nelle soluzioni per infusione e non dovrebbero essere

somministrati attraverso la stessa linea intravenosa. Quando gli aminoglicosidi sono somministrati in concomitanza di un β -lattamico, la somministrazione deve avvenire in siti differenti.

La Tobramicina è incompatibile con le soluzioni per infusione contenenti alcool, con il [sargramostim](#) e con la clindamicina fosfato se diluiti con glucosio soluzione iniettabile. La Tobramicina è fisicamente incompatibile con la carbenicillina.

6.3 Periodo di validità

Il prodotto è valido per due anni quando conservato a temperatura ambiente, in confezionamento integro.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare al di sopra di 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiala di vetro incolore Tipo I da 2 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Per l'uso nella popolazione pediatrica vedere paragrafo 4.2.

Per la somministrazione endovenosa nell'adulto, la dose di BRAMICIL va diluita in 50-100 ml di soluzione fisiologica o di soluzione glucosata al 5% ed infusa per un periodo di 60 minuti.

Nei bambini si adoperano dosi di diluente proporzionalmente inferiori.

Il BRAMICIL non deve essere mescolato con altri farmaci, ma somministrato separatamente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FISIOPHARMA s.r.l. Nucleo Industriale 84020 PALOMONTE (SA)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BRAMICIL 100 mg/2ml soluzione iniettabile 10 fiale da 2 ml AIC N° 035132036

BRAMICIL 150 mg/2ml soluzione iniettabile 10 fiale da 2 ml AIC N° 035132048

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 01/08/2002

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

.....