

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

BRAMITOB 300 mg/ 4 ml Διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή σε περιέκτη μίας δόσης.

### **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε περιέκτης μίας δόσης των 4 ml περιέχει 300 mg τομπραμυκίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή σε περιέκτη μίας δόσης.

Διαυγές, υποκίτρινο διάλυμα.

### **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

#### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Μακροχρόνια αντιμετώπιση χρόνιας πνευμονικής λοίμωξης από *Pseudomonas aeruginosa* σε ασθενείς με κυστική ίνωση ηλικίας 6 ετών και άνω.

#### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Το BRAMITOB προορίζεται μόνο για εισπνοή και όχι για παρεντερική χρήση.

Θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν οι επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την ορθή χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

Η θεραπεία πρέπει να χορηγείται από ιατρό έμπειρο στην αντιμετώπιση της κυστικής ίνωσης.

Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες και παιδιά άνω των 6 ετών είναι ένας περιέκτης μίας δόσης (300 mg) δις ημερησίως (πρωί και βράδυ) για 28 ημέρες. Το διάστημα μεταξύ των δόσεων πρέπει να πλησιάζει όσο γίνεται περισσότερο τις 12 ώρες. Μετά από 28 ημέρες θεραπείας με το BRAMITOB, οι ασθενείς πρέπει να διακόπτουν τη θεραπεία για τις επόμενες 28 ημέρες. Πρέπει να τηρούνται εναλλασσόμενοι θεραπευτικοί κύκλοι 28 ημερών με δραστική θεραπεία ακολουθούμενοι από κύκλους 28 ημερών χωρίς τη χορήγηση θεραπείας (ένας κύκλος 28 ημερών με θεραπεία και 28 ημέρες χωρίς θεραπεία).

#### **Παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών**

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του BRAMITOB δεν έχει καταδειχθεί σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 6 ετών.

#### **Ηλικιωμένοι ασθενείς**

Η τομπραμυκίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς που μπορεί να εμφανίζουν μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

#### **Ασθενείς με νεφρική βλάβη**

Η τομπραμυκίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή ή υποπτευόμενη νεφρική δυσλειτουργία. Η χρήση του BRAMITOB πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση νεφροτοξικότητας έως ότου η συγκέντρωση της τομπραμυκίνης στον ορό μειωθεί σε επίπεδα κάτω του 1 μg/mL (βλ. παράγραφο 4.4).

#### **Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια**

Καμία μεταβολή της δόσης του BRAMITOB δεν απαιτείται επί ηπατικής ανεπάρκειας.

Η δοσολογία δεν ρυθμίζεται ανάλογα με το σωματικό βάρος. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν έναν περιέκτη μίας δόσης του BRAMITOB (300 mg τομπραμυκίνης) δις ημερησίως.

Η θεραπεία με τομπραμυκίνη πρέπει να συνεχίζεται σε μία κυκλική βάση για όσο χρονικό διάστημα ο γιατρός θεωρεί ότι ο ασθενής λαμβάνει κλινικό όφελος από την προσθήκη του BRAMITOB στο θεραπευτικό του σχήμα. Εάν παρουσιαστεί κλινική επιδείνωση της πνευμονικής κατάστασης, πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση επιπρόσθετης θεραπείας κατά των ψευδομονάδων.

#### **Τρόπος Χορήγησης:**

Ο περιέκτης μίας δόσης πρέπει να ανοίγεται αμέσως πριν από τη χρήση. Οποιαδήποτε μη χρησιμοποιηθείσα ποσότητα διαλύματος δεν χρησιμοποιήθηκε αμέσως, πρέπει να απορρίπτεται και δεν πρέπει να φιλιάσσεται

για χρήση εκ νέου.

Η χορήγηση του BRAMITOB πρέπει να πραγματοποιείται ακολουθώντας τους γενικούς κανόνες υγιεινής. Η χρησιμοποιούμενη συσκευή πρέπει να είναι καθαρή και να λειτουργεί σωστά. Ο εκνεφωτής, ο οποίος προορίζεται μόνο για ατομική χρήση, πρέπει να φυλάσσεται καθαρός και να απολυμαίνεται τακτικά.

Για τον καθαρισμό και την απολύμανση του εκνεφωτή, ανατρέξτε στις οδηγίες που παρέχονται με τον εκνεφωτή.

Μέγιστη ανεκτή ημερήσια δόση

Η μέγιστη ανεκτή ημερήσια δόση του BRAMITOB δεν έχει τεκμηριωθεί.

#### **Οδηγίες για το άνοιγμα του περιέκτη:**

- 1) Λυγίστε τον περιέκτη μίας δόσης και προς τις δύο κατευθύνσεις.
- 2) Αποκόψτε τον περιέκτη μίας δόσης από την ταινία, αρχικά στην κορυφή του και στη συνέχεια στο μέσον του.
- 3) Ανοίξτε τον περιέκτη μίας δόσης περιστρέφοντας το πτερύγιο, όπως υποδεικνύεται από το βέλος.
- 4) Ασκώντας μέτρια πίεση στα τοιχώματα του περιέκτη μίας δόσης, αφήστε το φαρμακευτικό προϊόν να ρεύσει στον γυάλινο σωλήνα του εκνεφωτή.

Τα περιεχόμενα ενός περιέκτη μίας δόσης (300 mg) που αδειάζονται στο εκνεφωτή πρέπει να χορηγούνται μέσω εισπνοής σε ένα διάστημα περίπου 15 λεπτών, με τη χρήση ενός επαναχρησιμοποιούμενου εκνεφωτή PARI LC PLUS εξοπλισμένου με έναν συμπιεστή PARI TURBO BOY (ρυθμός χορήγησης φαρμάκου 8 mg/min, συνολική χορήγηση φαρμάκου 80 mg, μέση μαζική αεροδυναμική διάμετρος:  $D_{10}$  1,1μm,  $D_{50}$  5,9μm,  $D_{90}$  13,3μm).

Το BRAMITOB εισπνέεται ενώ ο ασθενής βρίσκεται σε καθιστή ή όρθια θέση, με ίσια την πλάτη, και αναπνέει κανονικά μέσα από το επιστόμιο του εκνεφωτή. Κλιπ για τη μύτη μπορεί να βοηθούν τον ασθενή να αναπνέει από το στόμα. Ο ασθενής πρέπει να συνεχίζει το σύνηθες θεραπευτικό πρόγραμμα φυσιοθεραπείας θώρακα. Η χρήση των κατάλληλων βρογχοδιασταλτικών πρέπει να συνεχίζεται σύμφωνα με ό,τι θεωρείται απαραίτητο από κλινικής άποψης. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν πολλές διαφορετικές θεραπείες για παθήσεις του αναπνευστικού, η λήψη των θεραπειών αυτών συνιστάται να γίνεται με την ακόλουθη σειρά βρογχοδιασταλτικά, αναπνευστική φυσιοθεραπεία, άλλα εισπνεόμενα φαρμακευτικά προϊόντα, και τελικά BRAMITOB.

Το BRAMITOB δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα εισπνεόμενα φαρμακευτικά προϊόντα.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

Η χορήγηση του BRAMITOB αντενδείκνυται σε όλους τους ασθενείς με υπερευαισθησία στην τομπραμυκίνη, σε οποιαδήποτε άλλη αμινογλυκοσίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα έκδοχα.

Αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρά διουρητικά, όπως η φουροσεμίδη ή το αιθακρυνικό οξύ, τα οποία έχουν αποδειχθεί ωτοτοξικά.

#### **4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### **Γενικές Προειδοποιήσεις**

Η τομπραμυκίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή ή υποψία νεφρικής, ακουστικής, αιθουσαίας, ή νευρομυϊκής δυσλειτουργίας, ή με σοβαρή, ενεργό αιμόπτυση.

Η νεφρική λειτουργία και η λειτουργία του όγδοου κρανιακού νεύρου πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε ασθενείς με γνωστή ή υποψία νεφρικής βλάβης, και επίσης σε ασθενείς με φυσιολογική αρχικά νεφρική λειτουργία, οι οποίοι όμως στη συνέχεια αναπτύσσουν σημεία νεφρικής δυσλειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ενδείξεις βλάβης της νεφρικής, της αιθουσαίας ή/και της ακουστικής λειτουργίας απαιτούν τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου ή τη ρύθμιση της δόσολογίας.

Η συγκέντρωση της τομπραμυκίνης στον ορό πρέπει να παρακολουθείται μόνο μέσω φλεβοκέντησης και όχι μέσω αιμοληψίας μέσω νυμφίου του δακτύλου. Έχει παρατηρηθεί ότι η μόλυνση του δέρματος των δακτύλων από την προετοιμασία και τη νεφελοποίηση της τομπραμυκίνης μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς αυξημένα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό. Αυτή η μόλυνση δεν μπορεί να αποφευχθεί απόλυτα με το πλύσιμο των χεριών πριν τη δοκιμασία.

##### **Βρογχόσπασμος**

Βρογχόσπασμος μπορεί να εμφανιστεί μετά την εισπνοή φαρμακευτικών παραγόντων και έχει αναφερθεί με

τη χρήση νεφελοποιημένης τομπραμυκίνης. Η πρώτη δόση τομπραμυκίνης πρέπει να χορηγείται υπό ιατρική επίβλεψη, με τη χρήση ενός βρογχοδιασταλτικού παράγοντα πριν τη νεφελοποίηση, εάν αυτός αποτελεί ήδη μέρος του ισχύοντος θεραπευτικού σχήματος του ασθενούς. Ο FEV<sub>1</sub> (ταχέως εκπνεόμενος όγκος στο 1 δευτερόλεπτο) πρέπει να μετράται πριν και μετά τη νεφελοποίηση. Εάν υπάρχουν ενδείξεις παρουσίας προκαλούμενου από τη θεραπεία βρογχόσπασμου σε έναν ασθενή, ο οποίος δεν λαμβάνει έναν βρογχοδιασταλτικό παράγοντα, η θεραπεία πρέπει να επαναλαμβάνεται μία ακόμη φορά, με χρήση ενός βρογχοδιασταλτικού παράγοντα. Η έναρξη βρογχόσπασμου επί χορήγησης βρογχοδιασταλτικής θεραπείας μπορεί να υποδηλώνει την εμφάνιση αλλεργικής αντίδρασης. Εάν υπάρχει υποψία αλλεργικής αντίδρασης, η χορήγηση τομπραμυκίνης πρέπει να διακόπτεται. Ο βρογχόσπασμος πρέπει να αντιμετωπίζεται με τη χρήση μίας κλινικά κατάλληλης μεθόδου.

### **Νευρομυϊκές διαταραχές**

Η τομπραμυκίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με μεγάλη προσοχή σε ασθενείς με νευρομυϊκές διαταραχές, όπως ο παρκινσονισμός ή άλλες παθήσεις που χαρακτηρίζονται από μυασθένεια, συμπεριλαμβανομένης της μυασθένειας gravis, καθώς οι αμινογλυκοσίδες μπορεί να επιδεινώσουν τη μυϊκή αδυναμία λόγω μίας πιθανής, προσομοιάζουσας με εκείνη που προκαλεί το κουράριο, επίδρασης στη νευρομυϊκή λειτουργία.

### **Νεφροτοξικότητα**

Αν και η εμφάνιση νεφροτοξικότητας έχει σχετιστεί με τη χορήγηση παρεντερικής θεραπείας με αμινογλυκοσίδες, δεν υπήρξαν ενδείξεις νεφροτοξικότητας κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με τομπραμυκίνη. Ο παράγοντας πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή ή υποπτευόμενη νεφρική δυσλειτουργία, ενώ οι συγκεντρώσεις τομπραμυκίνης ορού πρέπει να παρακολουθούνται, π.χ. πρέπει να διεξάγονται αναλύσεις των επιπέδων του φαρμάκου στον ορό μετά από δύο ή τρεις δόσεις, ώστε η δοσολογία να μπορεί να ρυθμιστεί εάν είναι απαραίτητο, και επίσης σε διαστήματα τριών έως τεσσάρων ημερών κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε περίπτωση μεταβαλλόμενης νεφρικής λειτουργίας, πρέπει να μετρούνται συχνότερα τα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό και να ρυθμίζεται η δοσολογία ή τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων. Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική βλάβη, δηλ. κρεατινίνη ορού > 2 mg/dl (176,8 μmol/l) δεν συμπεριελήφθησαν σε κλινικές μελέτες.

Η ισχύουσα κλινική πρακτική συνιστά τον έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της μελέτης. Επιπροσθέτως, η νεφρική λειτουργία πρέπει να επανελέγχεται περιοδικά, μέσω τακτικής παρακολούθησης των επιπέδων ουρίας και κρεατινίνης τουλάχιστον κάθε 6 πλήρεις θεραπευτικούς κύκλους με τομπραμυκίνη (θεραπεία διάρκειας 180 ημερών με νεφελοποιημένη τομπραμυκίνη). Εάν υπάρχουν ενδείξεις νεφροτοξικότητας, η θεραπεία με τομπραμυκίνη πρέπει να διακόπτεται έως ότου οι ελάχιστες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στον ορό μειωθούν κάτω από 1 μg/mL. Η θεραπεία με τομπραμυκίνη μπορεί στη συνέχεια να ξεκινήσει εκ νέου ακολουθώντας τις ιατρικές συμβουλές. Οι ασθενείς που λαμβάνουν συγχρηγούμενη παρεντερική θεραπεία με αμινογλυκοσίδες, πρέπει να παρακολουθούνται αυστηρά, λόγω του κινδύνου εμφάνισης αθροιστικής τοξικότητας.

Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας είναι ιδιαίτερα σημαντική σε ηλικιωμένους ασθενείς που μπορεί να εμφανίζουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, η οποία μπορεί να μην είναι έκδηλη στα αποτελέσματα των διαγνωστικών ελέγχων ρουτίνας, όπως η ουρία αίματος ή η κρεατινίνη ορού. Ο προσδιορισμός της κάθαρσης κρεατινίνης μπορεί να είναι χρήσιμος.

Πρέπει να πραγματοποιείται ανάλυση ούρων για αυξημένη απέκκριση λευκωμάτων, κυττάρων και συσσωματωμάτων. Τα επίπεδα κρεατινίνης ορού ή της κάθαρσης της κρεατινίνης (προτιμάται έναντι της ουρίας αίματος) πρέπει να μετρούνται περιοδικά.

### **Ωτοτοξικότητα**

Ωτοτοξικότητα, η οποία εκδηλώνεται τόσο ως ακουστική (υποακουσία ή παθολογικά αποτελέσματα στην ακουομετρία) όσο και ως αιθουσαία τοξικότητα (ίλιγγος, αταξία ή ζάλη), έχει αναφερθεί με τη χρήση αμινογλυκοσιδών.

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών μελετών με τομπραμυκίνη, παρατηρήθηκαν μετρίου βαθμού και αναστρέψιμη υποακουσία και ίλιγγος.

Σε μελέτες ανοιχτής αγωγής και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, ορισμένοι ασθενείς με ιστορικό παρατεταμένης προηγούμενης ή συγχρηγούμενης χρήσης ενδοφλεβίων αμινογλυκοσιδών έχουν εμφανίσει απώλεια της ακοής.

Ο γιατρός πρέπει να εξετάζει την πιθανότητα ότι οι αμινογλυκοσίδες μπορεί να προκαλούν αιθουσαία και κοχλιακή τοξικότητα και πρέπει να αξιολογεί την ακουστική λειτουργία καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπευτικής περιόδου με τομπραμυκίνη. Σε ασθενείς με κίνδυνο προδιάθεσης λόγω προηγούμενης

παρατεταμένης συστηματικής θεραπείας με αμινογλυκοσίδες, ενδέχεται να είναι απαραίτητο να εξεταστεί το ενδεχόμενο ελέγχου της ακοής πριν την έναρξη της θεραπείας με τομπραμυκίνη. Η εμφάνιση εμβοών πρέπει να αντιμετωπίζεται με προσοχή, καθώς αντιπροσωπεύουν ένα σύμπτωμα ωτοτοξικότητας. Εάν ο ασθενής παραπονείται για εμβοές ή απώλεια της ακοής κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμινογλυκοσίδες, ο γιατρός πρέπει να εξετάζει το κατά πόσον η διενέργεια ακουστικών δοκιμασιών είναι απαραίτητη. Όποτε είναι εφικτό, συνιστάται η διενέργεια σειριακών ακουογραμμάτων σε ασθενείς που βρίσκονται σε κατάλληλη ηλικία για τη διενέργεια τέτοιου ελέγχου, και ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Οι ασθενείς που λαμβάνουν συγχρηγούμενη παρεντερική θεραπεία με αμινογλυκοσίδες πρέπει να παρακολουθούνται, ως είναι κλινικά κατάλληλο, λαμβάνοντας υπ' όψιν τον κίνδυνο αθροιστικής τοξικότητας.

### **Αιμόπτυση**

Η εισπνοή νεφελοποιημένων διαλυμάτων μπορεί να επάγει έναν αντανακλαστικό βήχα. Η χρήση εισπνεόμενης τομπραμυκίνης σε ασθενείς με ενεργό, σοβαρή αιμόπτυση πρέπει να ξεκινά, μόνο εάν τα οφέλη της θεραπείας υπερτερούν των κινδύνων πρόκλησης περαιτέρω αιμορραγίας.

### **Μικροβιακή Αντίσταση**

Σε κλινικές μελέτες, ορισμένοι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με νεφελοποιημένη τομπραμυκίνη κατέδειξαν μία αύξηση των Ελάχιστων Ανασταλτικών Συγκεντρώσεων της αμινογλυκοσίδης για τα υπό μελέτη μεμονωμένα στελέχη *P. aeruginosa*. Υπάρχει ένας θεωρητικός κίνδυνος οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με νεφελοποιημένη τομπραμυκίνη να αναπτύξουν μεμονωμένα στελέχη *P. aeruginosa* ανθεκτικά στην ενδοφλεβίως χορηγούμενη τομπραμυκίνη (βλ. παράγραφο 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες). Σε κλινικές μελέτες δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με λοιμώξεις από *Burkholderia cepacia*.

Για πληροφορίες σχετικά με τη χορήγηση κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας, βλ. παράγραφο 4.6 «Κύηση και Γαλουχία».

### **4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

«Αντενδείξεις» (βλ. επίσης παράγραφο 4.3)

Η εισπνεόμενη τομπραμυκίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με αιθακρυνικό οξύ, φουροσεμίδη, ουρία ή μαννιτόλη.

Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)

Η συγχρηγήση ή/και η επακόλουθη χρήση εισπνεόμενης τομπραμυκίνης με άλλους δυνητικά νεφροτοξικούς ή ωτοτοξικούς φαρμακευτικούς παράγοντες πρέπει να αποφεύγεται, δηλ. αμφοτερικίνη Β, κεφαλοθίνη, κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, πολυμυξίνες (κίνδυνος αυξημένης νεφροτοξικότητας), σύμπλοκα πλατίνης (κίνδυνος αυξημένης νεφροτοξικότητας και ωτοτοξικότητας).

Αντιχολινεστεράσες, βοτουλινική τοξίνη: Λόγω των νευρομυϊκών επιδράσεων τους, ο συνδυασμός με τομπραμυκίνη πρέπει να αποφεύγεται.

Συνδυασμοί που απαιτούν προσοχή

Ορισμένα διουρητικά μπορεί να ενισχύσουν την τοξικότητα των αμινογλυκοσιδών μεταβάλλοντας τις συγκεντρώσεις των αντιβιοτικών στον ορό και τους ιστούς.

Άλλοι:

Σε κλινικές μελέτες, οι ασθενείς που λάμβαναν νεφελοποιημένη τομπραμυκίνη σε συνδυασμό με βλεννολυτικά, β-αγωνιστές, εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, και άλλα από του στόματος ή παρεντερικά χορηγούμενα αντιβιοτικά κατά των ψευδομονάδων, κατέδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες παρόμοιες με εκείνες των ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου.

### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

Το BRAMITOB δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης ή της γαλουχίας εκτός εάν τα οφέλη για τη μητέρα υπερτερούν των κινδύνων για το έμβρυο ή το νεογνό.

### **Κύηση**

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση τομπραμυκίνης που χορηγείται με εισπνοές σε εγκύους

γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν υποδηλώνουν την ύπαρξη τερατογόνου επίδρασης της τομπραμυκίνης (βλ. παράγραφο 5.3 Προκλινικά δεδομένα). Ωστόσο, οι αμινογλυκοσίδες μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στο έμβρυο (π.χ. συγγενή κώφωση) όταν επιτυγχάνονται υψηλές συστηματικές συγκεντρώσεις σε μία έγκυο γυναίκα. Εάν το BRAMITOB χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει το BRAMITOB πρέπει να ενημερώνεται σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο.

### **Γαλουχία**

Η συστηματική τομπραμυκίνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν η εισπνεόμενη τομπραμυκίνη θα προκαλέσει αρκετά υψηλές συγκεντρώσεις στον ορό, ώστε η τομπραμυκίνη να μπορεί να ανιχνευθεί στο μητρικό γάλα. Εξαιτίας του δυνητικού κινδύνου ωτοτοξικότητας και νεφροτοξικότητας με τη χρήση τομπραμυκίνης στα βρέφη, πρέπει να λαμβάνεται απόφαση σχετικά με την ολοκλήρωση του θηλασμού ή τη διακοπή της θεραπείας με BRAMITOB.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και τον χειρισμό μηχανών**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και τον χειρισμό μηχανών. Ωστόσο, καθώς ενδέχεται να εμφανιστούν ζάλη ή/και ίλιγγος, οι ασθενείς που πρόκειται να οδηγήσουν ή να χειριστούν μηχανές πρέπει να προειδοποιούνται για αυτό.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (έλαβαν θεραπεία 200 ασθενείς), οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν εκείνες που αφορούσαν στο αναπνευστικό σύστημα (βήχας, ρόγχοι, δύσπνοια, αυξημένη απόχρεμψη, μείωση του FEV<sub>1</sub>). Από το σύνολο των συμβαμάτων, κρίθηκε ότι υπήρχε θετική σχέση με τη θεραπεία (ανεπιθύμητες ενέργειες) στο 14,7% των περιπτώσεων που έλαβαν BRAMITOB και στο 17,3% των περιπτώσεων που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες (βλέπε πιο κάτω) ταξινομούνται ως: συνηθείς (>1/100), ασυνήθεις (>1/1.000, <1/100), σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000).

#### Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Ασυνήθεις: καντιντίαση του στόματος.

#### Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Ασυνήθεις: ίλιγγος, υποακουσία (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

#### Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Συνήθεις: δύσπνοια, βήχας, ρόγχοι, αυξημένη απόχρεμψη, βράγχος φωνής, διαταραχές της φωνής.

Ασυνήθεις: μείωση του FEV<sub>1</sub>

#### Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Συνήθεις: ναυτία

Ασυνήθεις: υπερέκκριση σιέλου, γλωσσίτιδα

#### Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Ασυνήθεις: εξάνθημα

#### Παρακλινικές εξετάσεις

Ασυνήθεις: αυξημένες τρανσαμινάσες

Επί πλέον, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί από δεδομένα μετά την κυκλοφορία της νεφελοποιημένης τομπραμυκίνης στην αγορά:

#### Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Πολύ σπάνιες: μυκητιασική λοίμωξη

#### Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: λεμφαδενοπάθεια

#### Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Σπάνιες: ανορεξία

#### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Σπάνιες: ζάλη, κεφαλαλγία

Πολύ σπάνιες: νωθρότητα

#### Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Σπάνιες: εμβοές, απώλεια ακοής, αφωνία

Πολύ σπάνιες: διαταραχές ωτός, ωταλγία

#### Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Ασυνήθειες: επιδείνωση του βήχα, φαρυγγίτιδα

Σπάνιες: βρογχόσπασμος, πνευμονοπάθειες, αυξημένη παραγωγή πτυέλων, αιμόπτυση, μειωμένη λειτουργία πνευμόνων, λαρυγγίτιδα, επίσταξη, ρινίτιδα, άσθμα, δύσπνοια

Πολύ σπάνιες: υπεραερισμός, υποξία, παραρινοκολπίτιδα

#### Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Σπάνιες: έλκη στόματος, έμετος, διαταραχή γεύσης

Πολύ σπάνιες: διάρροια

#### Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών

Πολύ σπάνιες: οσφυαλγία

#### Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Σπάνιες: θωρακικό άλγος, εξασθένιση, πυρετός, άλγος

Πολύ σπάνιες: κοιλιακό άλγος, ενόχληση, αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων της κνίδωσης και του κνησμού.

Η παρεντερική χορήγηση αμινογλυκοσιδών έχει συσχετισθεί με υπερευαισθησία, ωτοτοξικότητα και νεφροτοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.3 «Αντενδείξεις» και 4.4. «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»)

### **4.9 Υπερδοσολογία**

#### **Συμπτώματα**

Η χορήγηση μέσω εισπνοής έχει ως αποτέλεσμα τη χαμηλή συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της τομπραμυκίνης. Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας εισπνεόμενου αερολύματος μπορεί να περιλαμβάνουν την εμφάνιση σοβαρού βράγχους φωνής.

Σε περίπτωση ακούσιας πρόσληψης BRAMITOB, η εμφάνιση τοξικότητας είναι απίθανη καθώς η τομπραμυκίνη απορροφάται πτωχά από μία φυσιολογική γαστρεντερική οδό.

Σε περίπτωση ακούσιας ενδοφλέβιας χορήγησης BRAMITOB, ενδέχεται να εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας της παρεντερικώς χορηγούμενης τομπραμυκίνης, όπως ζάλη, εμβοές, ίλιγγος, απώλεια ακοής, αναπνευστική δυσχέρεια ή/και νευρομυϊκός αποκλεισμός και νεφρική δυσλειτουργία.

#### **Θεραπεία**

Η εμφάνιση οξείας τοξικότητας πρέπει να αντιμετωπίζεται με άμεση διακοπή του BRAMITOB, και πρέπει να διεξάγονται δοκιμασίες της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της θεραπείας. Οι συγκεντρώσεις της τομπραμυκίνης στον ορό μπορεί να είναι χρήσιμες για την παρακολούθηση της υπερδοσολογίας. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εμφάνισης φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με αποτέλεσμα τη μεταβολή της απέκκρισης του BRAMITOB ή των άλλων φαρμακευτικών παραγόντων.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Αντιβακτηριδιακά αμινογλυκοσίδες Κωδικός ATC: J01GB01.

Η τομπραμυκίνη είναι ένα αντιβιοτικό της τάξης των αμινογλυκοσιδών που παράγεται από τον *Streptomyces tenebrarius*. Δρα κατά κύριο λόγο εμποδίζοντας την πρωτεϊνική σύνθεση, οδηγώντας σε μεταβολή της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης, προοδευτική διάσπαση του κυτταρικού τοιχώματος και τελικά σε κυτταρικό θάνατο. Η τομπραμυκίνη είναι βακτηριοκτόνος σε συγκεντρώσεις ίσες ή ελαφρά μεγαλύτερες των ανασταλτικών συγκεντρώσεων.

#### **Όρια ευαισθησίας**

Τα τεκμηριωμένα όρια ευαισθησίας της παρεντερικώς χορηγούμενης τομπραμυκίνης είναι ακατάλληλα για τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος με αερόλυμα. Σε πτύελα ασθενών με κυστική ίνωση καταδεικνύεται μία ανασταλτική δράση στην τοπική βιολογική δραστηριότητα των νεφελοποιημένων αμινογλυκοσιδών. Αυτό απαιτεί οι συγκεντρώσεις της τομπραμυκίνης σε μορφή αερολύματος στα πτύελα να

είναι περίπου δέκα και είκοσι φορές πιο πάνω από την Ελάχιστη Ανασταλτική Συγκέντρωση (MIC), για την καταστολή της ανάπτυξης των *P. aeruginosa* και για βακτηριοκτόνο δραστηριότητα, αντίστοιχα. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, 90% των ασθενών που λάμβαναν τομπραμυκίνη επέτυχαν συγκεντρώσεις στα πτύελα 10 φορές την υψηλότερη MIC των καλλιέργειών *P. aeruginosa* του ασθενούς, και 84% των ασθενών που λάμβαναν τομπραμυκίνη επέτυχαν 25 φορές την υψηλότερη MIC. Κλινικό όφελος εξακολουθεί να επιτυγχάνεται στην πλειοψηφία των ασθενών με καλλιέργειες στελεχών με τιμές MIC άνω του ορίου ευαισθησίας του παρεντερικώς χορηγούμενου φαρμάκου.

### Ευαισθησία

Εν τη απουσία συμβατικών ορίων ευαισθησίας για τον τρόπο χορήγησης με εκνεφωτή, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τον προσδιορισμό των μικρο-οργανισμών ως ευαίσθητων ή μη ευαίσθητων στη νεφελοποιημένη τομπραμυκίνη.

Σε κλινικές μελέτες με εισπνεόμενη τομπραμυκίνη, οι περισσότεροι ασθενείς (88%) με απομονωμένα στελέχη *P. aeruginosa* με MIC τομπραμυκίνης <128 µg/mL κατά την έναρξη της θεραπείας κατέδειξαν βελτιωμένη πνευμονική λειτουργία μετά από θεραπεία με τομπραμυκίνη. Ασθενείς με απομονωμένα στελέχη *P. aeruginosa* με μία MIC  $\geq$  128 µg/mL κατά την έναρξη της θεραπείας είναι λιγότερο πιθανό να καταδείξουν μία κλινική ανταπόκριση.

Βάσει των *in vitro* δεδομένων ή/και της πείρας από τις κλινικές μελέτες, οι μικρο-οργανισμοί που σχετίζονται με τις πνευμονικές λοιμώξεις επί ΚΙ αναμένεται να ανταποκριθούν ενδεχομένως στη θεραπεία με τομπραμυκίνη, ως ακολούθως:

Ευαίσθητα	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Μη ευαίσθητα	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>

Η θεραπεία με τομπραμυκίνη σε κλινικές μελέτες κατέδειξε μία μικρή αλλά σαφή αύξηση των Ελάχιστων Ανασταλτικών Συγκεντρώσεων της τομπραμυκίνης, της αμικασίνης και της γενταμυκίνης για τα υπό μελέτη απομονωμένα στελέχη *P. aeruginosa*. Κάθε επιπρόσθετη 6μηνη περίοδος θεραπείας είχε ως αποτέλεσμα οριακές αυξήσεις παρόμοιου μεγέθους με εκείνες που παρατηρήθηκαν κατά τους 6 μήνες των ελεγχόμενων μελετών. Ο πιο διαδεδομένος μηχανισμός αντοχής στις αμινογλυκοσίδες, ο οποίος παρατηρήθηκε σε στελέχη *P. aeruginosa* που απομονώθηκαν από ασθενείς με χρόνια κυστική ίνωση είναι η μη διαπερατότητα, η οποία ορίζεται από μία γενική έλλειψη ευαισθησίας σε όλες τις αμινογλυκοσίδες. Τα στελέχη *P. aeruginosa* που απομονώθηκαν από ασθενείς με ΚΙ έχει επίσης καταδειχθεί ότι επιδεικνύουν προσαρμοστική αντοχή στις αμινογλυκοσίδες, η οποία χαρακτηρίζεται από μία επιστροφή στην ευαισθησία όταν διακόπτεται η θεραπεία με αντιβιοτικά.

### Άλλες Πληροφορίες

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η θεραπεία με BRAMITOB που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τους εναλλακτικούς κύκλους θεραπείας που περιγράφηκαν πιο πάνω, οδήγησε σε μία βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας, με αποτελέσματα που διατηρήθηκαν πάνω από τα επίπεδα αναφοράς καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και των περιόδων 28 ημερών χωρίς τη χορήγηση θεραπείας.

Σε κλινικές μελέτες με τομπραμυκίνη, δεν υπάρχουν δεδομένα από ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 6 ετών. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για έως και 18 μήνες με τομπραμυκίνη βρίσκονταν σε υψηλότερο κίνδυνο προσβολής από *B. cepacia*, *S. maltophilia* ή *A. xylosoxidans* σε σχέση με εκείνον που θα αναμενόταν για ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία με τομπραμυκίνη. Τα είδη Ασπεργίλλου ανακτήθηκαν πιο συχνά από τα πτύελα ασθενών που έλαβαν τομπραμυκίνη. Ωστόσο, κλινικά συμβάματα όπως η Αλλεργική Βρογχοπνευμονική Ασπεργίλλωση (ABPA), αναφέρθηκαν σπανίως και με παρόμοια συχνότητα με εκείνη της ομάδας ελέγχου.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### **Απορρόφηση και κατανομή**

Μετά από του στόματος χορήγηση, μόνο 0,3-0,5% του φαρμάκου εμφανίζεται στα ούρα για την κατάδειξη συστηματικής απορρόφησης. Μετά από χορήγηση μέσω εκνεφωτή σε 6 ασθενείς με κυστική ίνωση, η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ήταν περίπου 9,1% της δόσης. Η συστηματική απορρόφηση της τομπραμυκίνης είναι πολύ χαμηλή όταν χορηγείται μέσω εισπνοής με αερόλυμα, με μία περιορισμένη πρόσληψη του εισπνεόμενου φαρμάκου στη συστηματική κυκλοφορία. Υπολογίζεται ότι περίπου 10% της μάζας του φαρμάκου που αρχικά χορηγήθηκε μέσω εκνεφωτή εναποτίθεται στους πνεύμονες και το υπόλοιπο 90% είτε παραμένει στον εκνεφωτή, προσκρούει στον στοματοφάρυγγα και καταπίνεται είτε εκπνέεται στην ατμόσφαιρα.

*Συγκεντρώσεις στα πτύελα:* Δέκα λεπτά μετά την εισπνοή της πρώτης δόσης των 300 mg του BRAMITOB, η μέση συγκέντρωση της τομπραμυκίνης στα πτύελα ήταν 695,6 μg/g (εύρος: 36 έως 2.638 μg/g). Η τομπραμυκίνη δεν συγκεντρώνεται στα πτύελα. Μετά από 20 εβδομάδες θεραπείας με το BRAMITOB, η μέση συγκέντρωση της τομπραμυκίνης στα πτύελα 10 λεπτά μετά την εισπνοή ήταν 716,9 μg/g (εύρος: 40 έως 2.530 μg/g). Παρατηρήθηκε μεγάλη διακύμανση των συγκεντρώσεων τομπραμυκίνης στα πτύελα. Δύο ώρες μετά την εισπνοή, οι συγκεντρώσεις της τομπραμυκίνης στα πτύελα μειώθηκαν στο 14% περίπου των επιπέδων τομπραμυκίνης που μετρήθηκαν 10 λεπτά μετά την εισπνοή.

*Συγκεντρώσεις στον ορό:* Η διάμεση συγκέντρωση τομπραμυκίνης στον ορό 1 ώρα μετά την εισπνοή μίας μίας δόσης 300 mg BRAMITOB από ασθενείς με ΚΙ ήταν 0,68 μg/mL (εύρος: 0,06 μg/mL – 1,89 μg/mL). Μετά από 20 εβδομάδες θεραπείας με το σχήμα τομπραμυκίνης, η διάμεση συγκέντρωση τομπραμυκίνης στον ορό 1 ώρα μετά τη χορήγηση της δόσης ήταν 1,05 μg/mL (εύρος: BLQ- 3,41μg/mL).

### **Απέκκριση**

Η απέκκριση της εισπνεόμενης τομπραμυκίνης δεν έχει μελετηθεί.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η συστηματικώς απορροφηθείσα τομπραμυκίνη απεκκρίνεται κατά κύριο λόγο μέσω σπειραματικής διήθησης. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της απέκκρισης της τομπραμυκίνης από τον ορό είναι περίπου 2 ώρες. Λιγότερο από 10% της τομπραμυκίνης συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η μη απορροφηθείσα ποσότητα τομπραμυκίνης μετά από τη χορήγηση απεκκρίνεται πιθανόν κατά κύριο λόγο με την απόχρεμψη πτυέλων.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφαλείας**

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δοσολογίας, τα όργανα στόχοι είναι οι νεφροί και η αιθουσαία/κοχλιακή λειτουργία. Εν γένει, τα σημεία και συμπτώματα νεφροτοξικότητας και ωτοτοξικότητας παρατηρούνται σε υψηλότερα επίπεδα συστηματικής τομπραμυκίνης σε σύγκριση με εκείνα που επιτυγχάνονται μέσω εισπνοής στη συνιστώμενη κλινική δόση.

Σε προκλινικές μελέτες, η χορήγηση εισπνεόμενης τομπραμυκίνης για έως και 28 διαδοχικές ημέρες παρουσίασε μετρίου βαθμού, μη ειδικά και πλήρως αναστρέψιμα (με τη διακοπή της θεραπείας) σημεία ερεθισμού της αναπνευστικής οδού, καθώς και σημεία νεφρικής τοξικότητας, στις πλέον υψηλές δόσεις.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή με τη χρήση εισπνεόμενης τομπραμυκίνης, αλλά η υποδόρια χορήγηση δόσεων έως και 100 mg/kg/ημέρα κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης σε επίμυες δεν αποδείχθηκε τερατογόνος. Σε κονίκλους, η υποδόρια χορήγηση δόσεων 20-40 mg/kg προκάλεσε τοξικότητα στις μητέρες και αποβολές, αλλά χωρίς ενδείξεις εμφάνισης οποιουδήποτε σημείου τερατογένεσης.

Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα δεδομένα που είναι διαθέσιμα από πειραματόζωα, ένας κίνδυνος τοξικότητας (π.χ. ωτοτοξικότητα) σε προγεννητικά επίπεδα έκθεσης δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Η τομπραμυκίνη δεν φαίνεται να παρουσιάζει μεταλλαξιογόνο δράση.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Χλωριούχο νάτριο

Θεικό οξύ

Υδροξείδιο του νατρίου

Ενέσιμο ύδωρ.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Καθώς δεν υπάρχουν μελέτες συμβατότητας, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με οποιοδήποτε άλλο φαρμακευτικό προϊόν εντός του εκνεφωτή.



### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 έτη.

Μετά το πρώτο άνοιγμα το περιεχόμενο του περιέκτη μίας δόσης: να χρησιμοποιείται αμέσως.

Διάρκεια ζωής κατά τη χρήση: οι φάκελοι του BRAMITOB (άθικτοι ή ανοικτοί) μπορούν να φυλάσσονται έως και 3 μήνες σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη των 25°C.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2-8°C).

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία του προκειμένου να προστατεύεται από το φως.

Το διάλυμα του περιέκτη μίας δόσης BRAMITOB είναι συνήθως κιτρινωπού χρώματος. Ενδέχεται να παρατηρηθούν ορισμένες διακυμάνσεις στο χρώμα, γεγονός το οποίο δεν υποδηλώνει απώλεια της δραστηριότητας, εάν το φαρμακευτικό προϊόν έχει φυλαχθεί σύμφωνα με τις συστάσεις.

### **6.5 Φύση και περιεχόμενο του περιέκτη**

Το φαρμακευτικό προϊόν παρέχεται σε περιέκτες μίας δόσης των 4 ml από πολυαιθυλένιο, σε σφραγισμένους φακέλους. Ο κάθε φάκελος περιέχει 4 περιέκτες μίας δόσης.

Μεγέθη συσκευασίας: Κουτιά των 16, 28 ή 56 περιεκτών μίας δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ειδικές προφυλάξεις κατά την αποκομιδή και λοιπός χειρισμός**

Για μία και μόνη χρήση μόνον.

Το περιεχόμενο του περιέκτη μίας δόσης πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το άνοιγμα. Πετάξτε αμέσως τον χρησιμοποιημένο περιέκτη μίας δόσης.

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί μετά τη χρήση του.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

CHIESI HELLAS A.E.B.E., Κ. Καραμανλή 89, 15125 Μαρούσι, Αθήνα.

Τηλ.: 210.617.97.63 Fax: 210.617.97.86.

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 77484/28-11-2007

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**

28-11-2007

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**