

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TOBI

300 mg/5 ml soluzione per nebulizzatore

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala da 5 ml contiene tobramicina 300 mg, corrispondente ad una singola dose.
Per l'elenco completo degli eccipienti vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per nebulizzatore.
Soluzione limpida, di colore giallino.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TOBI è indicato nei pazienti affetti da fibrosi cistica (FC) a partire dai 6 anni di età per la terapia a lungo termine dell'infezione polmonare cronica dovuta a *Pseudomonas aeruginosa*.

Deve essere tenuta in considerazione la linea guida ufficiale sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

TOBI è destinato all'uso tramite inalazione e non all'uso parenterale.

Posologia

La dose raccomandata per adulti e bambini è pari ad una fiala due volte al giorno per un periodo di 28 giorni. L'intervallo tra le due dosi deve essere il più vicino possibile alle 12 ore e comunque non inferiore alle 6 ore. Dopo 28 giorni di terapia, i pazienti devono interrompere la terapia con TOBI per i 28 giorni successivi. Si deve rispettare un ciclo di 28 giorni di terapia, seguito da 28 giorni di interruzione del trattamento.

Il dosaggio non è stabilito in base al peso. È previsto che tutti i pazienti ricevano una fiala di TOBI (300 mg di tobramicina) due volte al giorno.

Studi clinici controllati, condotti per un periodo di 6 mesi usando il seguente regime di dosaggio di TOBI, hanno dimostrato che il miglioramento della funzione polmonare si è mantenuto al di sopra del valore iniziale anche nel corso dei periodi di interruzione di 28 giorni.

Regime di dosaggio di TOBI negli studi clinici controllati

Ciclo 1		Ciclo 2		Ciclo 3	
28 giorni	28 giorni	28 giorni	28 giorni	28 giorni	28 giorni
TOBI 300 mg due volte al giorno più trattamento standard	trattamento standard	TOBI 300 mg due volte al giorno più trattamento standard	trattamento standard	TOBI 300 mg due volte al giorno più trattamento standard	trattamento standard

La sicurezza e l'efficacia nel trattamento a lungo termine dell'infezione polmonare cronica da *Pseudomonas aeruginosa* sono state valutate in studi clinici sia controllati sia in aperto fino a 96 settimane (12 cicli di terapia), ma non sono state studiate in pazienti di età inferiore ai 6 anni, in pazienti con un volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV₁) < 25% o > 75% del previsto, oppure in pazienti infettati da colonie di *Burkholderia cepacia*.

La terapia deve essere iniziata da un medico con esperienza nel trattamento della fibrosi cistica. Il trattamento con TOBI deve essere continuato su base ciclica fino a che il medico curante ritenga che il paziente tragga benefici dall'inclusione di TOBI nel regime di trattamento. Nel caso in cui si presentasse un deterioramento clinico dello stato polmonare, si deve considerare l'opportunità di intervenire con una terapia anti-pseudomonas aggiuntiva. Studi clinici hanno dimostrato che risultati microbiologici, indicanti resistenza al farmaco in vitro, non precludono necessariamente un beneficio clinico per il paziente.

Popolazioni speciali

Anziani (≥ 65 anni)

Ci sono dati insufficienti in questa popolazione per sostenere una raccomandazione a favore o contro un aggiustamento del dosaggio.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Non ci sono dati in questa popolazione per sostenere una raccomandazione a favore o contro un aggiustamento del dosaggio di TOBI. Si prega di fare riferimento anche alle informazioni sulla nefrotossicità nel paragrafo 4.4 ed alle informazioni sull'escrezione nel paragrafo 5.2.

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Non sono stati condotti studi su pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Dal momento che la tobramicina non è metabolizzata per via epatica, non è prevista una compromissione epatica dopo esposizione alla tobramicina.

Pazienti dopo trapianto di organi

Non esistono dati adeguati per l'uso di TOBI in pazienti dopo trapianto di organi.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di TOBI nei bambini di età inferiore ai 6 anni non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Il contenuto di una fiala deve essere versato nel nebulizzatore e somministrato tramite un'inalazione della durata di circa 15 minuti, utilizzando un nebulizzatore riutilizzabile PARI LC PLUS con un compressore adeguato. Si considerano adeguati i compressori che, una volta attaccati ad un nebulizzatore PARI LC PLUS, emettono un flusso di 4-6 l/min e/o una contropressione di 110-217 kPa.

Per l'utilizzo e la manutenzione del nebulizzatore e del compressore devono essere seguite le istruzioni del produttore.

TOBI viene inalato mentre il paziente è seduto o in piedi e respira normalmente attraverso il boccaglio del nebulizzatore. Una molletta per il naso può aiutare il paziente a respirare attraverso la bocca. Il paziente deve continuare il proprio regime standard di fisioterapia respiratoria. L'uso di broncodilatatori appropriati va continuato a seconda della necessità clinica. Nel caso in cui i pazienti ricevano diverse terapie respiratorie, si raccomanda che siano assunte nel seguente ordine: broncodilatatore, fisioterapia respiratoria, altri medicinali inalati ed infine TOBI.

Dose massima giornaliera tollerata

La dose massima giornaliera tollerata di TOBI non è stata stabilita.

4.3 Controindicazioni

La somministrazione di TOBI è controindicata in tutti i pazienti con ipersensibilità accertata nei confronti di qualsiasi aminoglicoside o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze generali

Per informazioni relative alla somministrazione nel corso della gravidanza e dell'allattamento vedere il paragrafo 4.6.

TOBI deve essere usato con cautela nei pazienti con disfunzione renale accertata o sospetta, uditiva, vestibolare o neuromuscolare o con emottisi grave in atto.

Monitoraggio della concentrazione sierica di tobramicina

La concentrazione sierica di tobramicina deve essere monitorata in pazienti con disfunzione uditiva o renale nota o sospetta. Se in un paziente in trattamento con TOBI si manifestasse oto o nefrotossicità, la terapia con tobramicina deve essere interrotta fino a quando la concentrazione sierica scende al di sotto di 2 µg/ml.

La concentrazione sierica di tobramicina deve essere monitorata in pazienti in trattamento concomitante con una terapia di aminoglicosidi per via parenterale (o altri medicinali che possono influenzare l'escrezione renale). Questi pazienti devono essere monitorati in modo clinicamente appropriato.

La concentrazione sierica di tobramicina deve essere monitorata solo attraverso il prelievo di sangue da vena e non dalla raccolta di sangue mediante puntura di un dito. La contaminazione della cute delle dita con tobramicina può portare a misurazioni erroneamente aumentate dei livelli sierici del medicinale. Questa contaminazione non può essere completamente evitata lavando le mani prima del test.

Broncospasmo

Il broncospasmo può insorgere con l'inalazione di medicinali ed è riportato in seguito all'assunzione di tobramicina nebulizzata. La prima dose di TOBI deve essere somministrata sotto controllo medico, usando un broncodilatatore pre-nebulizzazione, se questo fa già parte del trattamento in atto per il paziente. Il FEV₁ (volume espiratorio forzato) deve essere misurato prima e dopo la nebulizzazione. Se vi è evidenza di broncospasmo indotto dalla terapia in un paziente che non riceve un broncodilatatore, il trattamento deve essere ripetuto in un'altra occasione usando un broncodilatatore. L'insorgenza di broncospasmo in presenza di una terapia con broncodilatatore può indicare una reazione allergica. Se si sospetta una reazione allergica TOBI deve essere sospeso. Il broncospasmo va trattato nel modo clinicamente appropriato.

Disturbi neuromuscolari

TOBI deve essere usato con grande cautela nei pazienti affetti da disturbi neuromuscolari noti o sospetti quali parkinsonismo o altre condizioni caratterizzate da miastenia, inclusa la miastenia grave, poiché gli aminoglicosidi possono aggravare la debolezza muscolare a causa di un potenziale effetto curaro-simile sulla funzione neuromuscolare.

Nefrotossicità

Nonostante la nefrotossicità sia stata associata alla terapia con aminoglicosidi per via parenterale, non c'è stata evidenza di nefrotossicità negli studi clinici con TOBI.

Il prodotto va usato con cautela nei pazienti con accertata o sospetta disfunzione renale e devono essere controllate le concentrazioni sieriche di tobramicina. I pazienti con grave disfunzione renale, creatinina serica > 2 mg/dl (176,8 µmol/l), non sono stati inclusi negli studi clinici.

L'attuale prassi clinica suggerisce che la funzionalità renale di base deve essere valutata. I livelli di urea e creatinina vanno rivalutati ogni 6 cicli completi di terapia con TOBI (180 giorni di terapia con aminoglicoside nebulizzato).

Vedere anche sopra "Monitoraggio della concentrazione sierica di tobramicina".

Ototossicità

In seguito all'uso di aminoglicosidi per via parenterale è stata riportata ototossicità che si è manifestata sia come tossicità uditiva, che come tossicità vestibolare. La tossicità vestibolare si può manifestare tramite vertigini, atassia o capogiri.

Nel corso della terapia con TOBI, nell'ambito di studi clinici controllati, non si è verificata ototossicità, misurata in base alla comparsa di perdita di udito o tramite valutazioni audiometriche. Negli studi in aperto e nelle esperienze dopo la commercializzazione, alcuni pazienti, con una storia di uso prolungato precedente o concomitante di aminoglicosidi somministrati per via endovenosa, hanno manifestato perdita di udito. I pazienti con perdita di udito hanno riportato di frequente tinnito. Il medico deve considerare la possibilità che gli aminoglicosidi causino tossicità vestibolare e cocleare ed eseguire controlli appropriati della funzione uditiva nel corso della terapia con TOBI. Nei pazienti con un rischio predisponente, dovuto ad una precedente terapia con aminoglicosidi per via sistemica prolungata, può essere necessario considerare l'opportunità di accertamenti audiologici prima dell'inizio della terapia con TOBI. La comparsa di tinnito impone cautela, poiché si tratta di un sintomo di ototossicità.

Si deve esercitare cautela quando TOBI è prescritto a pazienti con disfunzione uditiva o vestibolare nota o sospetta. I medici devono considerare una valutazione audiologica per i pazienti che mostrano una qualsiasi evidenza di disfunzione uditiva o che sono a rischio aumentato di disfunzione uditiva.

Se il paziente riferisce tinnito o perdita di udito nel corso della terapia con aminoglicosidi, il medico deve considerare l'opportunità di predisporre accertamenti audiologici.

Vedere anche sopra "Monitoraggio della concentrazione sierica di tobramicina".

Emottisi

L'inalazione di soluzioni nebulizzate può indurre il riflesso della tosse. L'uso di TOBI nei pazienti affetti da emottisi grave in atto è consentito solamente se i benefici connessi al trattamento sono considerati superiori ai rischi di indurre ulteriore emorragia.

Resistenza microbica

Negli studi clinici, alcuni pazienti sotto terapia con TOBI hanno mostrato un aumento delle Concentrazioni Minime Inibitorie di aminoglicosidi per isolati di *P. aeruginosa* testati. Esiste un rischio teorico che i pazienti in trattamento con tobramicina nebulizzata possano sviluppare isolati di *P. aeruginosa* resistenti alla tobramicina per via endovenosa (vedere paragrafo 5.1)

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi di interazione con TOBI.

Nell'ambito degli studi clinici, i pazienti che hanno assunto TOBI contemporaneamente a dornase alfa, β agonisti, corticosteroidi inalatori ed altri antibiotici antipseudomonas orali o parenterali, hanno mostrato eventi avversi simili a quelli del gruppo di controllo.

L'uso concomitante e/o sequenziale di TOBI con altri medicinali potenzialmente neurotossici, nefrotossici o ototossici deve essere evitato. Alcuni diuretici possono aumentare la tossicità degli aminoglicosidi alterando

le concentrazioni dell'antibiotico nel siero e nei tessuti. TOBI non deve essere somministrato contemporaneamente all'acido etacrinico, furosemide, urea o mannitolo endovenoso.

Altri medicinali che hanno dimostrato di aumentare la potenziale tossicità degli aminoglicosidi somministrati per via parenterale includono:

Amfotericina B, cefalotina, ciclosporina, tacrolimus, polimixine (rischio di aumentata nefrotossicità);

Composti del platino (rischio di aumentata nefrotossicità e ototossicità);

Anticolinesterasi, tossina botulinica (effetti neuromuscolari).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

TOBI non deve essere utilizzato nel corso della gravidanza e dell'allattamento, a meno che i benefici per la madre non siano superiori ai rischi per il feto o il neonato.

Gravidanza

Non esistono adeguati dati sull'uso di tobramicina somministrata tramite inalazione a donne gravide. Studi su animali non indicano un effetto teratogeno della tobramicina (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia gli aminoglicosidi possono causare danni al feto (per esempio sordità congenita) quando alte concentrazioni sistemiche vengono raggiunte in una donna gravida. Se TOBI viene usato nel corso della gravidanza, o se la paziente rimane incinta nel corso della terapia con TOBI, è necessario informarla del rischio potenziale per il feto.

Allattamento

La tobramicina somministrata per via sistemica viene escreta nel latte materno. Non si è a conoscenza se la somministrazione di TOBI determini concentrazioni nel siero sufficientemente elevate da consentire la rilevazione della tobramicina nel latte materno. A causa del pericolo potenziale di ototossicità e nefrotossicità connesso all'assunzione della tobramicina da parte dei bambini, è necessario decidere se interrompere l'allattamento o la terapia con TOBI.

Fertilità

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile o femminile in studi su animali dopo somministrazione sottocutanea (vedere paragrafo 5.3).

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

Sulla base delle reazioni avverse del farmaco riportate, è da considerarsi improbabile la possibilità che TOBI influenzi la capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Sono stati condotti con TOBI due studi clinici randomizzati a gruppi paralleli, della durata di 24 settimane, in doppio cieco, controllati verso placebo in 520 pazienti con fibrosi cistica di età variabile da 6 a 63 anni. Gli eventi avversi più comunemente riportati ($\geq 10\%$) negli studi controllati verso placebo con TOBI sono stati tosse, faringite, tosse produttiva, astenia, rinite, dispnea, piressia, malattia polmonare, mal di testa, dolore al torace, alterato colore dell'espettorato, emottisi, anoressia, ridotto test di funzionalità polmonare, asma, vomito, dolore addominale, disfonia, nausea e perdita di peso.

La maggioranza degli eventi è stata riportata con frequenze simili o maggiori nei pazienti in trattamento con placebo. Disfonia e tinnito sono stati gli unici effetti indesiderati presenti con maggior frequenza nei pazienti trattati con TOBI, rispettivamente 12,8% nel gruppo trattato con TOBI rispetto al 6,5% nel gruppo placebo e 3,1% nel gruppo trattato con TOBI rispetto allo 0% nel gruppo placebo. Questi episodi di tinnito sono stati transitori e si sono risolti senza l'interruzione della terapia con TOBI e non sono stati associati ad una perdita permanente di udito controllata tramite audiogramma. Il rischio di tinnito non è aumentato con cicli ripetuti di esposizione a TOBI (vedere paragrafo 4.4 Ototossicità).

Riassunto tabulato delle reazioni avverse

Negli studi controllati verso placebo della durata di 24 settimane e nelle loro fasi di estensione in aperto in trattamento con farmaco attivo, un totale di 313, 264 e 120 pazienti hanno completato il trattamento con TOBI per 48, 72 e 96 settimane rispettivamente.

La Tabella 1 fornisce l'incidenza di reazioni avverse emergenti dal trattamento, secondo i seguenti criteri: quelle riportate con un'incidenza $\geq 2\%$ per pazienti in trattamento con TOBI, che si verificavano con una frequenza maggiore nel braccio di trattamento TOBI e valutate come correlate al medicinale in $\geq 1\%$ dei pazienti.

Le reazioni avverse da studi clinici sono elencate secondo la classificazione per sistemi ed organi MedDRA. All'interno di ciascuna classe per sistemi ed organi, le reazioni avverse sono elencate sulla base della frequenza, partendo dalle più frequenti. All'interno di ciascuna classe di frequenza le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Inoltre viene anche fornita per ciascuna reazione avversa la corrispondente categoria di frequenza utilizzando la seguente convenzione (CIOMS III): molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), inclusi casi isolati.

Tabella 1 Reazioni avverse negli studi clinici

Reazioni avverse	Categoria di frequenza
Infezioni e infestazioni	
Laringite	Comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Tinnito	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Malattia polmonare	Molto comune
Rinite	Molto comune
Disfonia	Molto comune
Espectorato decolorato	Molto comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Mialgia	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Malessere	Comune
Esami diagnostici	
Riduzione del test di funzionalità polmonare	Molto comune

Poiché la durata di esposizione a TOBI è aumentata nel corso dei due studi di estensione in aperto, l'incidenza di tosse produttiva e la riduzione della funzionalità polmonare sono sembrate aumentare; tuttavia l'incidenza di disfonia è sembrata diminuire. Complessivamente l'incidenza di eventi avversi correlati alla seguente classificazione per sistemi e organi MedDRA è diminuita con l'aumentare dell'esposizione a TOBI: patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche, patologie gastrointestinali e patologie sistemiche e disturbi correlati alla sede di somministrazione.

Reazioni avverse da segnalazioni spontanee

Reazioni avverse riportate spontaneamente, presentate di seguito, sono segnalate su base volontaria e non è sempre possibile stabilire in modo realistico la frequenza o la relazione causale con l'esposizione al farmaco.

Patologie del sistema nervoso

Afonia, disgeusia

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Perdita di udito

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Broncospasmo, dolore orofaringeo

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Ipersensibilità, prurito, orticaria, eruzione cutanea

Negli studi clinici in aperto e nelle esperienze post-marketing alcuni pazienti con anamnesi di prolungato o concomitante utilizzo di aminoglicosidi per via endovenosa hanno manifestato la perdita di udito (vedere paragrafo 4.4). Gli aminoglicosidi per via parenterale sono stati associati con ipersensibilità, ototossicità e nefrotossicità (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

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: www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

La somministrazione per via inalatoria della tobramicina ne determina una bassa biodisponibilità sistemica. I sintomi da sovradosaggio di aerosol possono comprendere grave raucedine.

In caso di ingestione accidentale di TOBI, la tossicità è improbabile, poiché la tobramicina viene scarsamente assorbita dal tratto gastrointestinale integro.

In caso di somministrazione per errore di TOBI per via endovenosa è possibile che si presentino segni e sintomi di un sovradosaggio di tobramicina parenterale che comprendono capogiri, tinnito, vertigini, perdita di capacità uditiva, difficoltà respiratoria e/o blocco neuromuscolare e danno renale.

La tossicità acuta va trattata interrompendo immediatamente la somministrazione di TOBI ed eseguendo esami di funzionalità renale. Le concentrazioni di tobramicina nel siero possono essere utili per controllare il sovradosaggio. In qualsiasi caso di sovradosaggio va considerata la possibilità di interazioni tra farmaci, con alterazioni della eliminazione di TOBI o di altri prodotti medicinali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici aminoglicosidici Codice ATC : J01GB01

Meccanismo di azione

La tobramicina è un antibiotico aminoglicosidico prodotto dallo *Streptomyces tenebrarius*. La sostanza agisce principalmente interferendo con la sintesi di proteine, causando così l'alterazione della permeabilità della membrana cellulare, la progressiva disgregazione dell'involucro cellulare ed infine la morte della cellula. La tobramicina svolge un'azione battericida a concentrazioni pari o leggermente superiori rispetto a quelle che svolgono un'azione inibitoria.

Breakpoints

I breakpoints di sensibilità stabiliti per la somministrazione parenterale della tobramicina non sono appropriati nella somministrazione del farmaco per via aerosolica. L'escreato di pazienti affetti da FC possiede un'azione inibitoria sull'attività biologica locale degli aminoglicosidi nebulizzati. Ciò richiede concentrazioni nell'escreato di tobramicina somministrata tramite aerosol da dieci a venticinque volte superiori alla MIC (concentrazioni minime inibenti), rispettivamente per la soppressione della crescita e per l'attività battericida di *P. aeruginosa*. In studi clinici controllati, nel 97% dei pazienti che hanno assunto TOBI, le concentrazioni nell'escreato sono risultate 10 volte maggiori della più alta MIC per la *P. aeruginosa* proveniente dai pazienti e nel 95% dei pazienti che hanno ricevuto TOBI le concentrazioni sono risultate 25 volte superiori alle MIC più elevate. Nella maggioranza dei pazienti, i cui ceppi coltivati presentano valori di MIC al di sopra del breakpoint parenterale, si ottengono comunque benefici clinici.

Sensibilità

In assenza dei breakpoints di sensibilità convenzionali per la via di somministrazione nebulizzata, è necessario usare cautela nel definire gli organismi come sensibili o non sensibili alla tobramicina nebulizzata. Tuttavia gli studi clinici con TOBI hanno mostrato che un referto microbiologico indicativo di resistenza al medicinale *in vitro* non aveva precluso necessariamente un beneficio clinico per il paziente.

La maggior parte dei pazienti con isolati di *P. aeruginosa* con MICs per la tobramicina < 128 µg/ml prima del trattamento hanno presentato una migliorata funzione polmonare in seguito al trattamento con TOBI. Nei pazienti con un isolato di *P. aeruginosa* con una MIC ≥ 128 µg/ml prima del trattamento, è meno probabile il manifestarsi di una risposta clinica. Tuttavia, negli studi controllati in confronto con placebo, sette su 13 pazienti (54%) che hanno acquisito isolati con MICs ≥ 128 µg/ml nel corso dell'uso di TOBI hanno presentato una migliorata funzione polmonare.

Nel corso dell'intera durata di 96 settimane degli studi di estensione, la MIC₅₀ di tobramicina per *P. aeruginosa* è aumentata da 1 a 2 µg/ml e la MIC₉₀ è aumentata da 8 a 32 µg/ml.

In base a dati *in vitro* e/o a esperienze ottenute nell'ambito di studi clinici, è possibile supporre che gli organismi associati a infezioni polmonari nella FC rispondano alla terapia con TOBI nel modo seguente:

Sensibile	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Non sensibile	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>

Il trattamento con TOBI nell'ambito di studi clinici ha fatto rilevare un piccolo ma chiaro aumento delle concentrazioni inibitorie minime di tobramicina, amikacina e gentamicina per isolati di *P. aeruginosa* testati. Ogni 6 mesi aggiuntivi di trattamento hanno prodotto un aumento incrementale di ampiezza simile a quello osservato nei 6 mesi degli studi controllati. Il meccanismo di resistenza all'aminoglicoside più prevalente osservato negli isolati di *P. aeruginosa* di pazienti affetti da FC cronica è l'impermeabilità, definita come una perdita generale di suscettibilità a tutti gli aminoglicosidi. *P. aeruginosa* isolati da pazienti con FC hanno anche mostrato di avere una resistenza adattativa agli aminoglicosidi caratterizzata da un ritorno alla sensibilità quando viene sospeso l'antibiotico.

Altre informazioni

Non ci sono evidenze che pazienti trattati fino a 18 mesi con TOBI abbiano un più alto rischio di acquisire *B. cepacia*, *S. maltophilia* o *A. xylosoxidans* rispetto a pazienti non trattati con TOBI. Specie di *Aspergillus* sono state più frequentemente rilevate nell'espettorato di pazienti che hanno ricevuto TOBI; tuttavia una sequela clinica come l'Aspergilloso Broncopolmonare Allergica è stata riportata raramente e con frequenza simile al gruppo di controllo.

I dati clinici di sicurezza e di efficacia nei bambini di età < di 6 anni sono insufficienti.

In uno studio di sicurezza e di efficacia non controllato in aperto, 88 pazienti con FC (37 pazienti tra 6 mesi e 6 anni di età, 41 pazienti tra 6 e 18 anni di età e 10 pazienti sopra i 18 anni di età) con prima infezione da *P. aeruginosa* (non cronica), sono stati trattati per 28 giorni con TOBI. Dopo 28 giorni, i pazienti sono stati randomizzati 1:1 per interrompere il trattamento (n=45) o per ricevere un ulteriore trattamento di 28 giorni (n=43).

L'obiettivo primario consisteva nel tempo medio alla recidiva da *P. aeruginosa* (qualsiasi ceppo) che era rispettivamente di 26,1 e 25,8 mesi per i gruppi di 28 giorni e 56 giorni. Si è riscontrato che il 93% ed il 92% dei pazienti era libero dall'infezione di *P. aeruginosa* 1 mese dopo la fine del trattamento rispettivamente nei gruppi di 28 giorni e 56 giorni. Non è approvato l'uso di TOBI con un regime di dosaggio superiore a 28 giorni di trattamento continuo.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, 51 pazienti di età compresa tra 3 mesi e inferiore a 7 anni con diagnosi confermata di fibrosi cistica e colonizzazione precoce da *P. aeruginosa* (definita sia come prima coltura positiva in assoluto, sia come prima coltura positiva dopo almeno 1 anno di colture negative) sono stati trattati con TOBI 300 mg/5 ml o placebo, entrambi inalati due volte al giorno per 28 giorni utilizzando un nebulizzatore (PARI LC Plus). Sono stati esclusi i pazienti trattati negli anni precedenti con terapia anti-pseudomonas. In totale sono stati randomizzati 26 pazienti a ricevere TOBI e 25 pazienti a ricevere placebo. L'obiettivo primario era basato sulla percentuale di pazienti senza colonizzazione da *P. aeruginosa*, valutati mediante coltura di escreato/tampone della gola dopo completamento di un periodo di trattamento di 28 giorni, che è risultata 84,6% (22 pazienti su 26) per il gruppo in trattamento con TOBI e 24% (6 pazienti su 25) per il gruppo in trattamento con placebo (p<0,001). La frequenza, il tipo e la gravità degli eventi avversi osservati nei bambini di età < 7 anni sono stati in linea con il profilo di sicurezza conosciuto di TOBI.

L'uso di TOBI non è indicato nei bambini di età < 6 anni (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Efficacia clinica

Due studi clinici con lo stesso disegno, in doppio cieco, randomizzati, controllati verso placebo, a gruppi paralleli della durata di 24 settimane (Studio 1 e Studio 2) sono stati condotti in pazienti con fibrosi cistica con *P. aeruginosa* per supportare la registrazione iniziale avvenuta nel 1999. Questi studi avevano arruolato 520 soggetti che avevano un valore basale di FEV₁ compreso tra il 25% e il 75% del valore normale previsto. Erano stati esclusi i pazienti di età inferiore a sei anni o che avevano un valore di creatinina al basale > 2 mg/dl o coloro nei quali era stata isolata nell'espettorato *Burkholderia cepacia*. In questi studi clinici 258 pazienti sono stati trattati con TOBI in regime ambulatoriale mediante l'uso di un nebulizzatore riutilizzabile manuale PARI LC PLUS con un compressore DeVilbiss Pulmo-Aide.

In ogni studio, i pazienti trattati con TOBI hanno manifestato un miglioramento significativo della funzionalità polmonare e una significativa riduzione del numero di unità formanti colonie (CFUs, Colony-forming units) di *P. aeruginosa* nell'espettorato durante i periodi di trattamento. Il FEV₁ medio si è mantenuto sopra il basale nei 28 giorni di interruzione del trattamento, sebbene si sia abbastanza invertito nella maggior parte dei casi. La densità batterica dell'espettorato è ritornata al valore basale durante i periodi di interruzione. Riduzioni della densità batterica dell'espettorato sono state più piccole in ogni ciclo successivo.

I pazienti trattati con TOBI in media hanno avuto esperienza di meno giorni di ospedalizzazione e hanno richiesto meno giorni di terapia antibiotica per via parenterale anti-Pseudomonas rispetto ai pazienti in placebo.

Nelle estensioni in aperto degli studi 1 e 2, sono stati coinvolti 396 pazienti sui 464 che hanno completato uno dei due studi in doppio cieco della durata di 24 settimane. In totale 313, 264 e 120 pazienti hanno completato il trattamento con TOBI per 48, 72 e 96 settimane rispettivamente. La percentuale di declino della funzionalità polmonare è stata significativamente più bassa dopo l'inizio della terapia con TOBI rispetto a quanto osservato nei pazienti in trattamento con placebo. Nel modello di regressione la pendenza stimata del declino della funzionalità polmonare è stata -6,52% durante il trattamento in cieco con placebo e -2,53% durante il trattamento con TOBI (p=0,0001).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La tobramicina è una molecola cationica polare che non attraversa facilmente le membrane epiteliali. Si stima che l'esposizione sistemica alla tobramicina dopo l'inalazione di TOBI derivi dall'assorbimento polmonare della frazione di dose erogata ai polmoni poiché la tobramicina non è assorbita in misura apprezzabile quando somministrata per via orale. La biodisponibilità di TOBI può variare a causa delle differenze individuali nel funzionamento del nebulizzatore e nella patologia delle vie aeree.

Concentrazioni nell'escreato

Dieci minuti dopo l'inalazione della prima dose di 300 mg di TOBI, la concentrazione media della tobramicina nell'escreato è stata pari a 1.237 µg/g (range: da 35 a 7.414 µg/g). La tobramicina non si accumula nell'escreato; dopo 20 settimane di terapia con TOBI, la concentrazione media della tobramicina nell'escreato 10 minuti dopo l'inalazione è stata pari a 1.154 µg/g (range: da 39 a 8.085 µg/g). È stata osservata una forte variabilità delle concentrazioni della tobramicina nell'escreato. Due ore dopo l'inalazione, le concentrazioni nell'escreato sono diminuite fino a raggiungere approssimativamente il 14% dei livelli di tobramicina misurati 10 minuti dopo l'inalazione.

Concentrazioni nel siero

La concentrazione media della tobramicina nel siero 1 ora dopo l'inalazione di una dose singola di 300 mg di TOBI da parte di pazienti affetti da FC è stata pari a 0,95 µg/ml (range: sotto il limite di quantificazione – 3,62 µg/ml). Dopo 20 settimane di terapia a regime con TOBI la concentrazione media della tobramicina nel siero 1 ora dopo il dosaggio è stata pari a 1,05 µg/ml (range: BLQ – 3,41 µg/ml). A confronto: il picco delle concentrazioni dopo somministrazione per via endovenosa o intramuscolare di una dose singola di tobramicina da 1,5 a 2 mg/kg normalmente ha un range da 4 a 12 µg/ml.

Distribuzione

A seguito della somministrazione di TOBI, la tobramicina rimane concentrata principalmente nelle vie aeree. Meno del 10% della tobramicina si lega alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

La tobramicina non viene metabolizzata ed è escreta principalmente immodificata nelle urine.

Eliminazione

L'eliminazione della tobramicina somministrata tramite inalazione non è stata studiata.

A seguito della somministrazione endovenosa la tobramicina viene eliminata principalmente attraverso la filtrazione glomerulare del farmaco immodificato. L'apparente emivita terminale della tobramicina nel siero dopo l'inalazione di una dose singola di 300 mg è stata di 3 ore in pazienti con fibrosi cistica.

Ci si aspetta che la funzionalità renale sia influenzata dall'esposizione alla tobramicina, tuttavia non sono disponibili dati su pazienti con creatinina sierica di 2 mg/dl (176,8 µmol/L) o superiore o azoto ureico nel sangue (BUN) di 40 mg/dl o superiore perché non sono stati inclusi negli studi clinici.

Probabilmente la tobramicina che non viene assorbita dopo la somministrazione di TOBI viene eliminata principalmente con l'espettorato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici rivelano che il principale rischio per gli esseri umani, basati su studi di sicurezza farmacologica, tossicità per dose ripetuta, genotossicità o tossicità della riproduzione, consiste in nefro e ototossicità. Negli studi di tossicità per dose ripetuta, gli organi bersaglio sono i reni e le funzioni vestibolari/cocleari. In generale, la tossicità si vede a livelli sistemici di tobramicina più elevati rispetto a quelli raggiungibili tramite inalazione alla dose clinicamente raccomandata.

Studi di cancerogenesi con tobramicina inalata non hanno aumentato l'incidenza di qualsiasi varietà di tumore. La tobramicina non ha mostrato alcun potenziale genotossico in una batteria di test di genotossicità.

Non sono stati effettuati studi di tossicologia riproduttiva con tobramicina somministrata per via inalatoria, ma la somministrazione sottocute durante l'organogenesi della dose di 100 mg/kg/die nel ratto e della massima dose tollerata 20 mg/kg/die nel coniglio, non si è rivelata teratogena. La teratogenicità non può essere valutata a più alte dosi (uguali o maggiori di 40 mg/kg/die) per via parenterale nel coniglio poiché queste hanno provocato tossicità materna e aborto. Durante gli studi non clinici di tossicità riproduttiva con tobramicina non è stata valutata l'ototossicità nella prole. Tenendo conto dei dati disponibili sugli animali non si può escludere un rischio di tossicità (ototossicità) a livelli di esposizione prenatale.

La somministrazione sottocutanea di tobramicina fino a 100 mg/kg non ha influenzato il comportamento dell'accoppiamento o causato compromissione della fertilità nei ratti maschi o femmine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili, acido solforico e idrossido di sodio per aggiustare il pH.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato nel nebulizzatore con alcun altro medicinale.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Solo monouso. Il contenuto dell'intera fiala deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura (vedi paragrafo 6.6).

Eliminare il contenuto residuo.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero a 2 - 8 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Una volta tolti dal frigorifero, o nel caso un frigorifero non sia disponibile, i sacchetti contenenti TOBI (intatti o aperti) possono essere conservati fino a 25°C per un periodo massimo di 28 giorni. La soluzione delle fiale di TOBI è normalmente di colore giallino, ma si possono osservare alcune variazioni del colore che non indicano una perdita di attività del prodotto se lo stesso è stato conservato come indicato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

TOBI viene fornito in fiale monodose da 5 ml di polietilene a bassa densità. La confezione contiene un totale di 56, 112 o 168 fiale contenute in 4, 8 o 12 sacchetti sigillati, contenenti ciascuno 14 fiale confezionate in un contenitore di plastica.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

TOBI è una preparazione acquosa sterile, non pirogena, monouso. Poiché è priva di conservanti, il contenuto dell'intera fiala deve essere usato immediatamente dopo l'apertura e la soluzione non utilizzata deve essere scartata. Le fiale aperte non devono mai essere conservate per un loro riutilizzo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

NOVARTIS FARMA S.P.A.,
LARGO UMBERTO BOCCIONI, 1, ORIGGIO, VARESE

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TOBI 300 mg/5 ml soluzione per nebulizzatore - 56 fiale 034767018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 febbraio 2001

Data del rinnovo più recente: 09 dicembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco