

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONI DEL MEDICINALE

Tobramicina IBI 100 mg/2 ml soluzione iniettabile

Tobramicina IBI 150 mg/2 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 fiala da 100 mg/2 ml contiene: *principio attivo*: Tobramicina solfato 152,4 (equivalente a tobramicina mg 100)

1 fiala da 150 mg/2 ml contiene: *principio attivo*: Tobramicina solfato 228,6 mg (equivalente a tobramicina mg 150)

Eccipienti con effetti noti

Ogni ml di soluzione contiene 1,44 mg di Sodio Metabisolfito e 0,1 mg di Disodium Edetato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tobramicina é particolarmente indicata nella terapia delle infezioni delle vie urinarie, del torrente circolatorio (setticemia), delle ossa, della pelle e dei tessuti molli, dell'apparato gastro-intestinale, del sistema nervoso centrale (meningite) e del tratto respiratorio inferiore, provocate da ceppi di microrganismi sensibili. É considerato farmaco di 2° impiego nelle infezioni da *E. Coli* e da *Stafilococco*.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Popolazione pediatrica

Somministrazione intramuscolare

Bambini: da 3 a 5 mg/kg al giorno divisi in dosi uguali ogni 8-12 ore.

Neonati: 2 mg/kg ogni 12 ore, per soggetti di peso variabile da 1.500 a 2.500 grammi.

Adulti

Somministrazione intramuscolare

Nei pazienti con funzione renale normale il dosaggio consigliato di tobramicina é di 1 mg/kg ogni otto ore. La durata abituale del trattamento é 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.

Somministrazione endovenosa

Si raccomanda la somministrazione endovenosa di tobramicina quando quella intramuscolare non é possibile. La concentrazione non dovrebbe abitualmente superare 1 mg di tobramicina per ml (0,1%). La durata della somministrazione dovrebbe essere di 1-2 ore. Il dosaggio endovenoso é uguale a quello intramuscolare. Non si consigliano associazioni estemporanee di tobramicina ad altri farmaci. Nei pazienti con funzione renale ridotta la posologia deve essere adattata al grado di compromissione.

Modo di somministrazione

Tobramicina può essere somministrata intramuscolo ed endovena.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

Tobramicina IBI é controindicata:

- nei soggetti che hanno dimostrato un'ipersensibilità verso altri aminoglicosidi
- in gravidanza e allattamento

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

L'interessamento dell'VIII paio dei nervi cranici si può sviluppare principalmente nei soggetti che hanno un'insufficienza renale, od anche nei soggetti ai quali l'aminoglicoside é stato somministrato ai dosaggi più elevati e per una durata superiore a quella raccomandata.

Altre manifestazioni neurotossiche comprendono intorpidimento, senso di formicolio cutaneo, scosse muscolari e convulsioni. Il rischio della perdita dell'udito indotta da aminoglicosidi aumenta in proporzione diretta all'esposizione od agli alti picchi sierici od agli alti livelli sierici basali dell'aminoglicoside.

I pazienti che vanno incontro al danno cocleare 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 é stata interrotta. Le manifestazioni nefrotossiche raramente divengono manifeste nei primi giorni di terapia e sono generalmente reversibili.

La funzionalità renale e dell'ottavo paio dei nervi cranici devono essere strettamente monitorizzate 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.

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 rientravano 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.

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 (vedere "*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.

Tobramicina 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 altri antibiotici neuro e nefrotossici (in particolare Amikacina, 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.

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

Gli aminoglicosidi possono causare danno al feto se somministrati durante la gravidanza.

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 (vedi "Posologia e modo di somministrazione") particolarmente nei soggetti gravemente ammalati con funzionalità renale

in progressivo deterioramento, od in quelli con patologie infettive sostenute da microrganismi scarsamente sensibili o in coloro che ricevono i più alti dosaggi.

Soggetti ustionati

Nei pazienti con ustioni estese, la farmacocinetica degli aminoglicosidi é modificata. In questi pazienti é opportuno monitorare i livelli ematici della tobramicina, per calcolare il dosaggio necessario.

Soggetti anestetizzati

Apnea secondaria o prolungata può verificarsi somministrando tobramicina 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.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di **sodio** per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

Questo medicinale contiene **metabisolfito di sodio**, raramente può causare gravi reazioni di ipersensibilità e broncospasmo.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Deve essere evitata la somministrazione contemporanea di diuretici, quali furosemide ed acido etacrinico, per la loro potenziale ototossicità.

L'associazione della tobramicina con altri farmaci potenzialmente ototossici e nefrotossici quali streptomina, kanamicina, gentamicina, cefaloridina, polimixina B e colistina può dar luogo ad una sommazione della tossicità.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Nella donna in stato di gravidanza e durante l'allattamento il prodotto è controindicato in quanto può essere ototossico per il feto e per il neonato.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Mentre il rischio di effetti collaterali é basso nei pazienti con normale funzionalità renale, quando non si prolunga la durata della terapia e non si superano i dosaggi raccomandati, esso risulta maggiore negli anziani, nei pazienti con ridotta funzionalità renale o in coloro che vengono trattati con dosaggi maggiori di quelli consigliati.

Sono state riferite reazioni caratteristiche da antibiotici aminoglicosidici sulle branche vestibolari e uditive dell'VIII° nervo, quali vertigine, nistagmo, ronzio auricolare e diminuzione dell'udito. Sono state riferite aumento dell'azotemia e oliguria.

Altre reazioni avverse probabilmente attribuibili alla tobramicina comprendono: anemia, granulocitopenia, trombocitopenia, febbre, rash,

prurito, orticaria, nausea, vomito, diarrea, cefalea, letargia, confusione mentale e disorientamento, dolore in sede d'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

In caso di sovradosaggio o di reazioni tossiche, una emodialisi o una dialisi peritoneale ridurrà i livelli sierici del medicinale.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico. Codice ATC: **J01GB01**

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). Tobramicina è attiva contro alcuni ceppi di organismi resistenti ad altri antibiotici aminoglicosidi, come streptomina, neomicina, kanamicina, paramomicina e gentamicina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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.

Distribuzione

Quando 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.

Eliminazione

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. L'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. Tobramicina non è teratogenica né mutagenica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Fenolo, sodio metabisolfito, sodio edetato, acqua p.p.i.

6.2 Incompatibilità

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 i composti β-lattamici.

Tobramicina è incompatibile con le soluzioni per infusione contenenti alcol, con il sargramostin e con clindamicina fosfato se diluiti con glucosio soluzione iniettabile.

Tobramicina è fisicamente incompatibile con la carbenicillina.

Non mescolare con altri farmaci nella medesima siringa o linea intravenosa.

6.3 Periodo di validità

Il prodotto è valido per 2 anni quando conservato a temperatura ambiente, in confezionamento integro

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Scatola di cartone contenente una fiala in vetro tipo I da 100 mg/2 ml o da 150 mg/2 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per la somministrazione endovenosa nell'adulto diluire in 50-100 ml di soluzione fisiologica o in glucosata al 5% ed infondere per un periodo di 1-2 ore.

Nei bambini si utilizzano dosi di diluente proporzionalmente inferiori.

Non mescolare con altri farmaci, ma somministrare separatamente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Istituto Biochimico Italiano Giovanni Lorenzini S.p.A.

Via Fossignano, 2 - Aprilia (LT)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TOBRAMICINA IBI 100 mg/2 ml soluzione iniettabile, 1 fiala 2 ml: AIC n°033973013

TOBRAMICINA IBI 150 mg/2 ml soluzione iniettabile, 1 fiala 2 ml: AIC n°033973025

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco