

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tobramicina B. Braun 1 mg/ml soluzione per infusione.

Tobramicina B. Braun 3 mg/ml soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tobramicina B. Braun 1 mg/ml

1 ml di soluzione contiene 1 mg di tobramicina.

1 flacone da 80 ml contiene 80 mg di tobramicina.

Eccipiente con effetto noto: 283 mg di sodio (come cloruro) per flacone da 80 ml.

Tobramicina B. Braun 3 mg/ml

1 ml di soluzione contiene 3 mg di tobramicina.

1 flacone da 80 ml contiene 240 mg di tobramicina.

1 flacone da 120 ml contiene 360 mg di tobramicina.

Eccipiente con effetto noto: 283 mg/425 mg di sodio (come cloruro) per flacone da 80 ml/120 ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione acquosa limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Per il trattamento delle infezioni gravi dovute a batteri sensibili alla tobramicina (vedere paragrafo 5.1) quando gli agenti antimicrobici meno tossici non sono efficaci. In queste circostanze, Tobramicina B. Braun 1 mg/ml soluzione per infusione o Tobramicina B. Braun 3 mg/ml soluzione per infusione può essere usata per:

- Infezioni nosocomiali del tratto respiratorio inferiore, compresa polmonite grave.
- Esacerbazione delle infezioni del tratto respiratorio inferiore nei pazienti con fibrosi cistica.
- Infezioni delle vie urinarie complicate e ricorrenti.
- Infezioni intraaddominali.
- Infezioni cutanee e dei tessuti molli, comprese ustioni gravi.

Tobramicina B. Braun 1 mg/ml soluzione per infusione o Tobramicina B. Braun 3 mg/ml soluzione per infusione viene di solito usata in associazione, prevalentemente con antibiotici beta-lattamici o con antibiotici efficaci contro i batteri anaerobi, specie nelle infezioni a rischio di vita dovute a batteri sconosciuti, nelle infezioni miste anaerobiche/aerobiche, nelle infezioni sistemiche da pseudomonas e nei pazienti immunocompromessi a bassa resistenza, prevalentemente neutropenici.

E' necessario fare riferimento alle linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli antibiotici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dosaggio nei pazienti con funzione renale normale

Adulti e adolescenti (da 12 a 17 anni)

Infezioni gravi:

3 mg/kg al giorno come dose singola o in dosi equamente suddivise di 1 mg/kg ogni 8 ore.

Infezioni a rischio di vita:

Fino a 5 mg/kg peso corporeo al giorno come dose singola o in dosi equamente suddivise di 1,66 mg/kg peso corporeo ogni 8 ore (occasionalmente 1,25 mg/kg di peso corporeo ogni 6 ore). Il dosaggio deve essere ridotto prima possibile in base alle esigenze cliniche.

Fibrosi cistica:

Nei pazienti con fibrosi cistica la farmacocinetica della tobramicina può risultare alterata, e può essere quindi necessario aumentare la dose a 8-10 mg/kg al giorno in dosi equamente suddivise per raggiungere livelli sierici terapeutici. I livelli sierici della tobramicina devono essere monitorati, a causa dell'ampia variabilità interindividuale.

Volumi di infusione giornalieri negli adulti con funzione renale normale

Tobramicina B. Braun 1 mg/ml soluzione per infusione:

Dose/kg/die	Peso corporeo	Volume totale di infusione giornaliera					
		50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg
3,0 mg		150 ml	180 ml	210 ml	240 ml	270 ml	300 ml
3,5 mg		175 ml	210 ml	245 ml	280 ml	315 ml	350 ml
4,0 mg		200 ml	240 ml	280 ml	320 ml	360 ml	400 ml
4,5 mg		225 ml	270 ml	315 ml	360 ml	405 ml	450 ml
5,0 mg		250 ml	300 ml	350 ml	400 ml	450 ml	500 ml
5,5 mg		275 ml	330 ml	385 ml	440 ml	495 ml	550 ml
6,0 mg		300 ml	360 ml	420 ml	480 ml	540 ml	600 ml
6,5 mg		325 ml	390 ml	455 ml	520 ml	585 ml	650 ml
7,0 mg		350 ml	420 ml	490 ml	560 ml	630 ml	700 ml
7,5 mg		375 ml	450 ml	525 ml	600 ml	675 ml	750 ml
8,0 mg		400 ml	480 ml	560 ml	640 ml	720 ml	800 ml
8,5 mg		425 ml	510 ml	595 ml	680 ml	765 ml	850 ml
9,0 mg		450 ml	540 ml	630 ml	720 ml	805 ml	900 ml
9,5 mg		475 ml	570 ml	665 ml	760 ml	850 ml	950 ml
10,0 mg		500 ml	600 ml	700 ml	800 ml	895 ml	1000 ml

Tobramicina B. Braun 3 mg/ml soluzione per infusione:

Dose/kg/die	Peso corporeo	Volume totale di infusione giornaliera					
		50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg
3,0 mg		50 ml	60 ml	70 ml	80 ml	90 ml	100 ml
3,5 mg		58 ml	70 ml	82 ml	93 ml	105 ml	117 ml
4,0 mg		67 ml	80 ml	93 ml	107 ml	120 ml	133 ml
4,5 mg		75 ml	90 ml	105 ml	120 ml	135 ml	150 ml
5,0 mg		83 ml	100 ml	117 ml	133 ml	150 ml	167 ml
5,5 mg		92 ml	110 ml	128 ml	147 ml	165 ml	183 ml
6,0 mg		100 ml	120 ml	140 ml	160 ml	180 ml	200 ml
6,5 mg		108 ml	130 ml	152 ml	173 ml	195 ml	217 ml
7,0 mg		117 ml	140 ml	163 ml	187 ml	210 ml	233 ml
7,5 mg		125 ml	150 ml	175 ml	200 ml	225 ml	250 ml
8,0 mg		133 ml	160 ml	187 ml	213 ml	240 ml	267 ml
8,5 mg		141 ml	170 ml	199 ml	226 ml	255 ml	284 ml
9,0 mg		149 ml	180 ml	211 ml	239 ml	270 ml	301 ml
9,5 mg		157 ml	190 ml	223 ml	252 ml	285 ml	318 ml
10,0 mg		165 ml	200 ml	235 ml	265 ml	300 ml	335 ml

Pazienti in età pediatrica (più di una settimana di vita)

6-7,5 mg/kg peso corporeo al giorno come dose singola o 2-2,5 mg/kg peso corporeo ogni 8 ore o occasionalmente 1,5-1,9 mg/kg peso corporeo ogni 6 ore.

La dose da somministrare e il tipo di flacone da utilizzare dipendono dal peso del paziente. Il volume da somministrare non deve superare la dose prefissata.

E' necessario essere assolutamente sicuri che al paziente venga somministrata la corretta quantità. Per prevenire il sovradosaggio, la dose calcolata deve essere prelevata dal contenitore prima della somministrazione. In alternativa, il volume non utilizzato può essere prelevato dal flacone prima di somministrare la dose calcolata.

Ulteriori raccomandazioni per il dosaggio

Il dosaggio risulterà accurato somministrando Tobramicina B. Braun 1 mg/ml soluzione per infusione o Tobramicina B. Braun 3 mg/ml soluzione per infusione tramite pompa di infusione.

Singola dose giornaliera

Si raccomanda di somministrare Tobramicina B. Braun 1 mg/ml soluzione per infusione o Tobramicina B. Braun 3 mg/ml soluzione per infusione in singola dose giornaliera, ad esclusione dei pazienti con sistema immunitario compromesso (per esempio neutropenia), con insufficienza renale grave, anamnesi o sintomi di perdita dell'udito o di disfunzione vestibolare, con ascite, pazienti con ustioni estese (più del 20% della cute) e in gravidanza (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con funzione renale normale devono ricevere 5 mg/kg per peso corporeo in una singola dose giornaliera.

Convenzionalmente, la tobramicina viene somministrata in dosi suddivise equamente ogni 8 ore. Tuttavia, studi sperimentali ed indagini cliniche hanno dimostrato che una singola somministrazione giornaliera comporta dei vantaggi in termini di efficacia e sicurezza rispetto al dosaggio multiplo giornaliero.

La tobramicina ha un effetto post-antibiotico prolungato (vedere paragrafo 5.1).

Inoltre è stato dimostrato che il suo effetto battericida è dipendente dalla concentrazione.

Studi recenti *in vitro* ed *in vivo* hanno mostrato che il passaggio degli aminoglicosidi nella corteccia renale e nell'orecchio interno è saturato a livelli sierici relativamente bassi e di conseguenza la presenza di livelli sierici più elevati di tobramicina (dopo singola somministrazione giornaliera) comporta un minore accumulo di aminoglicosidi nei reni/orecchio interno rispetto al dosaggio multiplo convenzionale. Anche in caso di terapia combinata (per es. con un antibiotico beta-lattamico a dosaggio normale), è possibile somministrare la dose totale giornaliera come dose singola.

Dosaggio nei pazienti con funzione renale compromessa

Dopo un dosaggio iniziale di 1 mg/kg, la dose deve essere aggiustata, sia riducendo la dose somministrata ogni 8 ore (schema 1), sia aumentando l'intervallo tra le dosi consuete (schema 2, vedere tabella sottostante). Se è impossibile misurare direttamente le concentrazioni sieriche di tobramicina, la regolazione deve essere effettuata sulla base del livello sierico di creatinina o di clearance della creatinina, dato che vi è una buona correlazione tra questi parametri e l'emivita della tobramicina.

I pazienti con compromissione della funzione renale richiedono una correzione della dose di mantenimento, commisurata allo stato di funzionalità renale, secondo lo schema seguente:

Terapia di mantenimento dopo una dose iniziale di 1 mg/kg (*), in funzione del grado di compromissione renale e del peso corporeo del paziente:

<i>Funzione renale</i>			<i>Schema 1 Dosi modificate, somministrate ad intervalli di 8 ore</i>		<i>Schema 2 Dosi fisse, somministrate ad intervalli modificati</i>	
<i>Azoto ureico mg/100 ml</i>	<i>Creatinina sierica mg/100 ml</i>	<i>Clearance della creatinina ml/min**</i>	<i>Peso corporeo</i>		<i>Peso/dose</i>	
			50-60 kg	60-80 kg	50-60 kg: 60 mg	60-80 kg: 80 mg
Normale ≤ 20	≤ 1,3	≥ 70	60 mg	80 mg	ogni 8 ore	
21-34	1,4-1,9	69-40	30-60 mg	50-80 mg	ogni 12 ore	
35-49	2,0-3,3	39-20	20-25 mg	30-45 mg	ogni 18 ore	
50-65	3,4-5,3	19-10	10-18 mg	15-24 mg	ogni 24 ore	
66-74	5,4-7,5	9-5	5-9 mg	7-12 mg	ogni 36 ore	
≥ 75	≥ 7,6	≤ 4	2,5-4,5 mg	3,5-6 mg	ogni 48 ore	

(*) Nel caso di infezioni pericolose per la sopravvivenza del paziente possono essere somministrate dosi pari alla metà delle dosi raccomandate. Dopo il miglioramento delle condizioni del paziente la dose deve essere ridotta alla dose normale.

(**) Per calcolare la clearance della creatinina è necessaria una funzionalità renale stabile, cioè con livelli di urea stabili.

Un metodo alternativo per calcolare un dosaggio ridotto ad intervalli di 8 ore (nei pazienti con livelli sierici di creatinina stabili ed accertati) consiste nel dividere la dose raccomandata abituale per il livello specifico di creatinina (mg/100 ml) del paziente. Per calcolare la frequenza, espressa in ore, delle dosi, è generalmente sufficiente moltiplicare il livello sierico di creatinina del paziente (mg/100 ml) per sei.

In presenza di compromissione renale, nel caso di terapia a lungo termine e con alti dosaggi, nei neonati e nei bambini piccoli e nei pazienti con ulteriori fattori di rischio per reazioni tossiche, la dose deve essere controllata misurando la concentrazione sierica di tobramicina e corretta, se necessario.

La concentrazione sierica massima deve oscillare tra 4 e 10 microgrammi/ml, la concentrazione minima prima della somministrazione della dose successiva deve essere inferiore a 2 microgrammi/ml, per evitare effetti collaterali tossici.

Emodialisi

Dopo ogni seduta di dialisi, la dose deve essere corretta individualmente in funzione della concentrazione sierica di tobramicina. La dose di tobramicina generalmente raccomandata dopo emodialisi è pari a metà della dose di carico.

Pazienti anziani

I pazienti anziani possono richiedere dosi di mantenimento inferiori rispetto ai soggetti più giovani per raggiungere concentrazioni plasmatiche terapeutiche.

Obesità

La dose appropriata giornaliera può essere calcolata sulla base del peso ideale stimato del paziente più il 40% del sovrappeso.

Durata del trattamento

La durata abituale del trattamento è di 7-10 giorni. Il trattamento a lungo termine può essere necessario in caso di infezioni refrattarie o complicate. E' consigliabile monitorare la funzione renale, uditiva e vestibolare del paziente, poiché è più probabile l'insorgenza di nefrotossicità e neurotossicità se il trattamento dura più di 10 giorni.

Metodo di somministrazione

Uso endovenoso

Tobramicina B. Braun 1 mg/ml soluzione per infusione o Tobramicina B. Braun 3 mg/ml soluzione per infusione è somministrata solo per via endovenosa. Il periodo di tempo consigliato è di 30 minuti ma può essere aumentato fino a 60 minuti (Vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad altri aminoglicosidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Miastenia grave.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione medica durante il trattamento, a causa del potenziale nefrotossico ed ototossico degli aminoglicosidi. La tobramicina deve essere usata nelle infezioni a rischio di vita solo nei pazienti con preesistente compromissione dell'ottavo nervo cranico (per es. ipoacusia dell'orecchio interno o di disturbi vestibolari). Se possibile, si raccomanda di eseguire audiogrammi in serie nei pazienti con età sufficiente per essere testati, in particolare nei pazienti ad alto rischio. Il monitoraggio della funzione renale e dell'ottavo nervo cranico è essenziale in caso di accertata o sospetta compromissione renale, ed anche quando la funzione renale è inizialmente normale ma il paziente mostra segni di disfunzione renale durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Le concentrazioni sieriche della tobramicina devono essere monitorate ogni qualvolta possibile durante il trattamento. E' particolarmente importante monitorare accuratamente i livelli sierici nei pazienti con accertato deterioramento della funzionalità renale. Concentrazioni sieriche cumulative (prese alla fine di ogni singolo intervallo di dosaggio) superiori a 2 microgrammi/ml possono indicare accumulo tissutale e devono essere evitate o riducendo la dose o aumentando l'intervallo tra le dosi. Concentrazioni sieriche massime (prese immediatamente dopo il completamento dell'infusione) superiori a 12 microgrammi/ml per un periodo di tempo prolungato (specie con dosaggio multiplo giornaliero) possono essere associate ad effetti tossici e devono pertanto essere evitate (vedere paragrafo 4.2).

L'esame delle urine deve essere eseguito per evidenziare un eventuale aumento della proteinuria e della escrezione di cellule e di cilindri nel sedimento urinario. La creatinemia e la clearance della creatinina devono essere misurate periodicamente. Se possibile, si raccomanda di eseguire audiogrammi in serie nei pazienti con età sufficiente per essere testati, particolarmente nei pazienti ad alto rischio. E' opportuno tenere sotto osservazione i livelli di calcio, magnesio e sodio.

Il rischio di reazioni tossiche è maggiore nei pazienti con funzione renale compromessa, negli anziani, nei pazienti disidratati ed in coloro sottoposti a trattamento ad alte dosi e a lungo termine e a cicli ripetuti. Si consiglia cautela nei pazienti con anomalie vestibolari o cocleari (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione concomitante della tobramicina con diuretici molto potenti o in generale con qualsiasi sostanza ototossica o nefrotossica deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5). Eventuali segni di nefrotossicità od ototossicità richiedono un aggiustamento del dosaggio o la sospensione del farmaco.

Patologie neuromuscolari

Blocco neuromuscolare e paralisi respiratoria sono stati osservati nell'animale dopo somministrazione di dosaggi di parecchie volte superiori alla dose raccomandata. La possibilità che tali reazioni si verifichino nell'uomo non può essere esclusa, in particolare quando il farmaco viene somministrato a pazienti in trattamento con bloccanti neuromuscolari, anestetici o sottoposti a trasfusioni massive di sangue citrato anticoagulato. L'eventuale blocco neuromuscolare può essere risolto con la somministrazione di sali di calcio. A causa degli effetti di blocco neuromuscolare, gli aminoglicosidi devono essere usati con cautela nei pazienti con disturbi neuromuscolari, come per esempio il parkinsonismo (riguardo la miastenia grave vedere paragrafo 4.3).

Diarrea associata ad antibiotici

La diarrea associata ad antibiotici è stata riportata con l'uso della tobramicina. Queste diagnosi devono essere prese in considerazione in qualsiasi paziente che sviluppa diarrea durante o fino a 2 mesi dopo il trattamento. La tobramicina deve essere interrotta se si verifica durante il trattamento diarrea grave o con sangue e bisogna istituire un'adeguata terapia. Non devono essere somministrati farmaci che inibiscono la peristalsi (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti con ustioni estese, la farmacocinetica degli aminoglicosidi può essere alterata, con conseguente riduzione delle concentrazioni sieriche. Pertanto è importante monitorare i livelli ematici.

E' importante che i pazienti trattati con aminoglicosidi siano ben idratati durante il trattamento.

Gli aminoglicosidi vengono assorbiti in quantità significative dalla superficie corporea nel caso di irrigazioni o applicazioni locali, e possono quindi causare neurotossicità e nefrotossicità. Questo deve essere tenuto in considerazione in fase di definizione del dosaggio totale di eventuali farmaci sistemici concomitanti.

Pazienti pediatrici

La tobramicina deve essere somministrata con cautela nei bambini prematuri e negli infanti nati a termine, a causa della immaturità della funzione renale di questi soggetti, ed il conseguente prolungamento dell'emivita del farmaco.

Allergia crociata / resistenza

Tra gli aminoglicosidi è stata dimostrata allergia crociata e resistenza crociata.

Eccipienti

Tobramicina B. Braun 1 mg/ml contiene 0,15 mmol (o 3,45 mg) di sodio in 1 ml e 12,3 mmol (o 283 mg) di sodio in 80 ml.

Tobramicina B. Braun 3 mg/ml contiene 0,15 mmol (o 3,45 mg) di sodio in 1 ml e 12,3 mmol (o 283 mg) di sodio in 80 ml e 18,5 mmol (o 425 mg) di sodio in 120 ml.

Questi dati sono da prendere in considerazione in caso di pazienti sottoposti a regimi iposodici.

La soluzione è isotonica. Il contenuto di sodio e di cloruro di Tobramicina B. Braun 1 mg/ml soluzione per infusione o Tobramicina B. Braun 3 mg/ml soluzione per infusione deve essere opportunamente valutato quando la somministrazione di sodio e cloruro potrebbe risultare clinicamente dannosa. E' necessario controllare la quantità di soluzione infusa quando si definisce la fluidoterapia endovenosa giornaliera di mantenimento, specie nella popolazione pediatrica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Miorilassanti ed etere/sangue citrato (vedere paragrafo 4.4)

Gli effetti di blocco neuromuscolare degli aminoglicosidi sono accelerati dall'uso di etere e miorilassanti, o da grandi quantità di sangue citrato. L'eventuale insorgenza di blocco neuromuscolare può essere risolta mediante somministrazione di sali di calcio.

Anestesia con metossiflurano

Gli aminoglicosidi possono aumentare gli effetti nefrotossici del metossiflurano, quindi la somministrazione concomitante di questi composti può causare insorgenza di gravi nefropatie. L'anestesista deve fare attenzione all'uso degli aminoglicosidi prima dell'intervento chirurgico.

Altre sostanze potenzialmente nefrotossiche od ototossiche (vedere paragrafo 4.4)

I pazienti trattati simultaneamente o successivamente al trattamento con tobramicina con altre sostanze potenzialmente ototossiche o nefrotossiche, come ad esempio amfotericina B, colistina, ciclosporina, tacrolimus, cisplatino, vancomicina, polimixina B, aminoglicosidi, cefalotina, o diuretici dell'ansa come acido etacrinico o furosemide, devono essere attentamente monitorati a causa dell'aumento del rischio di reazioni avverse.

Riguardo i medicinali contenenti cisplatino, si deve tenere in considerazione che la nefrotossicità della tobramicina può essere potenziata fino a tre o quattro settimane dopo la somministrazione di questi agenti.

Antibiotici

L'associazione terapeutica con antibiotici adatti (per es. beta-lattamici) può indurre effetti sinergici. La tobramicina e gli antibiotici beta-lattamici sono in grado di formare per reazione chimica ammidi inattive. Pertanto, tobramicina e antibiotici beta-lattamici non devono essere somministrati usando la medesima via di infusione.

Nei pazienti con grave compromissione della funzione renale la tobramicina può essere inattivata dagli antibiotici beta-lattamici. Tale inattivazione non si verifica nei pazienti con normale funzionalità renale, ai quali i medicinali vengono somministrati attraverso varie vie.

Diuretici

La somministrazione endovenosa di diuretici può potenziare la tossicità degli aminoglicosidi alterando la concentrazione degli antibiotici nel siero e nei tessuti. Alcuni diuretici sono intrinsecamente ototossici, pertanto la loro somministrazione contemporanea può aumentare il rischio di insorgenza di questo tipo di reazioni avverse.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

La Tobramicina attraversa la placenta. Non sono disponibili dati adeguati sull'utilizzo della tobramicina nelle donne in gravidanza. Gli studi nell'animale non indicano un effetto teratogeno della tobramicina (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia, gli aminoglicosidi possono causare danno fetale (per es. sordità congenita e nefrotossicità) quando si raggiungono alte concentrazioni sistemiche nelle donne in gravidanza. Quindi, a causa del rischio potenziale per il feto, la tobramicina non deve essere usata in gravidanza, a meno che i benefici per la madre siano superiori ai rischi potenziali per il feto. In caso di esposizione al farmaco durante il periodo della gravidanza, si consiglia di eseguire controlli sulla funzione uditiva e renale del neonato.

Allattamento

La tobramicina viene escreta in piccole quantità nel latte materno. A causa del potenziale rischio di ototossicità e nefrotossicità della tobramicina nei lattanti, è necessario considerare attentamente se interrompere l'allattamento o interrompere/sospendere la terapia con tobramicina. La tobramicina può compromettere l'equilibrio della flora intestinale del bambino. Se compaiono disturbi digestivi nel lattante (candidosi intestinale, diarrea), si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/sospendere la terapia con tobramicina.

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

Non sono stati effettuati studi riguardo gli effetti del farmaco sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. In caso di somministrazione del farmaco a pazienti ambulatoriali, si consiglia di raccomandare cautela durante la guida o l'utilizzo di macchinari a causa della possibile insorgenza di effetti indesiderati, come capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

La tobramicina mostra effetti ototossici e/o nefrotossici. Il deterioramento della funzionalità renale non è comune nei pazienti trattati con tobramicina, ed è di solito reversibile con la sospensione del farmaco. La tossicità si manifesta più frequentemente nei soggetti con insufficienza renale, nei pazienti in trattamento concomitante con altre sostanze potenzialmente ototossiche o nefrotossiche, nelle terapie a lungo termine e ricorrenti e/o nei soggetti che superano la dose raccomandata. Il rischio di ototossicità può aumentare in età avanzata e negli stati di disidratazione.

Di seguito sono riportate le reazioni avverse considerate almeno presumibilmente correlate al trattamento, suddivise per classe organo-sistema e frequenza assoluta.

Frequenza	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Molto raro ($< 1/10000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Distretto Corporeo					
Infezioni ed infestazioni					super infezione con patogeni tobramicina-resistenti
Patologie del sistema emolinfopoietico	eosinofilia	leucopenia	anemia, granulocitopenia, trombocitopenia, leucocitosi		
Disturbi del sistema immunitario			reazioni di ipersensibilità, incluso prurito, febbre associata al farmaco e affezioni della cute, come descritto sotto nella sezione "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo"	reazioni di ipersensibilità grave, inclusa affezioni della cute come descritto sotto nella sezione "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" e reazioni sistemiche	

				fino allo shock anafilattico	
Disturbi psichiatrici			confusione mentale, disorientamento		
Patologie del sistema nervoso		mal di testa	letargia		parestesia, prurito della cute, contrazioni involontarie del muscolo, convulsione (segni di neurotossicità), intorpidimento, paralisi respiratoria, tremore, disturbi dell'equilibrio Blocco neuromuscolare vedere anche paragrafo 4.4.
Patologie dell'orecchio e del labirinto	danno cocleare e vestibolare (in pazienti con danno renale) *	danno cocleare e vestibolare (in pazienti con funzione renale normale)*			Capogiro, vertigine,
Patologie vascolari	tromboflebite				ipotensione
Patologie gastrointestinali		nausea, vomito	diarrea vedere anche paragrafo 4.4.		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		esantema cutaneo allergico	arrossamento della cute	necrosi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme,	
Patologie renali ed urinarie	Compromissione della funzionalità renale (in pazienti con disfunzione renale) vedere anche paragrafo 4.4.	Compromissione della funzionalità renale (in pazienti con funzione renale normale) vedere anche paragrafo 4.4.		Insufficienza renale acuta (i sintomi possono includere un aumento progressivo dei livelli di creatinina, urea e residui di azoto, oliguria, cilinduria e progressiva proteinuria. E' richiesto un monitoraggio regolare, vedere paragrafo 4.4)	
Patologie sistemiche e condizioni relative	Reazioni locali e			Febbre,	

alla sede di somministrazione	dolore al sito di iniezione				
Esami diagnostici	aspartato aminotrasferasi (AST) aumentate, alanina aminotrasferasi (ALT) aumentata	fosfatasi alcalina aumentata, lattatodeidrogenasi aumentato, bilirubina sierica aumentata			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			ipocalcemia, ipomagnesiemia, iponatremia, ipokaliemia, vedere anche paragrafo 4.4.		

* Possono essere affetti sia la branca vestibolare e quella uditiva dell'ottavo nervo cranico, i sintomi possono includere capogiri, vertigini, sibili e ronzii auricolari e riduzione della percezione uditiva. La perdita della percezione uditiva è generalmente irreversibile e si manifesta inizialmente come una perdita della percezione delle onde acustiche ad alta frequenza (vedere paragrafo 4.4).

Tobramicina B. Braun 1 mg/ml soluzione per infusione o Tobramicina B. Braun 3 mg/ml soluzione per infusione contiene sodio. Le soluzioni contenenti sodio devono essere utilizzate con grande cautela quando vi siano rischi di ritenzione sodica o di complicanze dovute a sovraccarico di sodio.

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/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

La tobramicina possiede un ristretto indice terapeutico. Nel caso di accumulo del farmaco (per esempio in presenza di funzione renale compromessa), può verificarsi danno renale e danno del nervo vestibolococleare. Inoltre può manifestarsi blocco neuromuscolare o paralisi respiratoria.

Trattamento

Trattamento in caso di sovradosaggio

Interrompere l'assunzione del farmaco. Non esiste un antidoto specifico. Tuttavia il mantenimento del controllo delle urine è essenziale in pazienti con funzione renale normale. La tobramicina può essere eliminata dal sangue mediante emodialisi (l'eliminazione è più lenta e discontinua con la dialisi peritoneale).

Trattamento del blocco neuromuscolare

Nell'eventualità di blocco neuromuscolare (causato solitamente da interazioni, vedere paragrafo 4.5), è richiesta la somministrazione per endovena di cloruro di calcio e la ventilazione meccanica, se necessario.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri aminoglicosidi, Codice ATC: J01GB01.

Meccanismo d'azione:

La tobramicina è un antibiotico aminoglicosidico, prodotto dal batterio *Streptomyces tenebrarius*. La sua azione battericida si esplica mediante inibizione della sintesi proteica del microorganismo, che richiede il trasporto attivo della tobramicina nelle cellule batteriche, e non può verificarsi in condizioni anaerobiche. La tobramicina si lega alla subunità ribosomiale batterica 30S e blocca la prima fase, cioè l'inizio, della sintesi proteica.

Relazione PK/PD

I più importanti parametri di PK/PD per prevedere l'effetto battericida della tobramicina sono rappresentati dal rapporto tra la massima concentrazione sierica (C_{max}) e la concentrazione minima inibitoria (MIC) del rispettivo patogeno. Un rapporto tra C_{max}/MIC pari a 8:1 o 10:1 è considerato valido per ottenere una efficace eradicazione batterica ed una prevenzione della ricrescita batterica.

La tobramicina mostra un effetto post-antibiotico in vitro ed in vivo. L'effetto post-antibiotico permette di estendere l'intervallo di dosaggio senza perdita di efficacia nei confronti della maggior parte dei batteri Gram-negativi.

Meccanismo(i) di resistenza

La resistenza può essere dovuta a mancata permeazione, scarsa affinità con il ribosoma batterico, espressione della pompa di efflusso multifarmaco o inattivazione della tobramicina da parte degli enzimi microbici. L'insorgenza di resistenza durante la terapia è comunque inusuale.

Breakpoints (Punti massimi di inibizione)

Secondo EUCAST, per la tobramicina sono validi i seguenti valori limite:

Organismo	Breakpoints secondo EUCAST (mg/l)	
	S ≤	R ≥
<i>Enterobacteriaceae</i>	2	4
<i>Pseudomonas</i> spp.	4	4
<i>Acinetobacter</i> spp.	4	4
<i>Staphylococcus</i> spp.	1	1
Breakpoints non specie-correlati	2	4

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate, ed è auspicabile disporre di informazioni locali sulla resistenza, particolarmente quando si trattano infezioni gravi. Se necessario, quando la prevalenza della resistenza a livello locale è tale da mettere in dubbio l'utilità del farmaco in alcuni tipi di infezione, si dovrà consultare un esperto. L'esecuzione di test di identificazione dell'agente o degli agenti patogeni e della loro sensibilità è altamente raccomandata.

Specie comunemente sensibili (secondo EUCAST)
Microorganismi aerobi Gram-positivi
<i>Corynebacterium</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)
Microorganismi aerobi Gram-negativi
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia rettgeri</i>
<i>Salmonella</i> spp.
<i>Shigella</i> spp.
<i>Yersinia</i> spp.
Specie per le quali la resistenza acquisita potrebbe costituire un problema
Microorganismi aerobi Gram-positivi
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) ⁺
<i>Staphylococcus-coagulasi-negativo</i> ⁺
Microorganismi aerobi Gram-negativi
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i> ⁺

<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Organismi intrinsecamente resistenti
Microorganismi aerobi Gram-positivi
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
Microorganismi aerobi Gram-negativi
<i>Alcaligenes denitrificans</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Providencia stuartii</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobi
<i>Tutti i microorganismi anaerobici</i>
Altri microorganismi
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Rickettsia spp.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

Abbreviazioni:

MRSA=Staphylococcus aureus resistente alla meticillina.

MSSA=Staphylococcus aureus sensibile alla meticillina.

*In una o più zone dell'UE sono stati osservati alti tassi di resistenza (>50 %).

Sinergia tra differenti antibiotici :

L'associazione tobramicina e cefalosporina può rivelarsi sinergicamente attiva contro alcuni organismi Gram-negativi (*Pseudomonas aeruginosa*). L'associazione di penicillina G e tobramicina produce un effetto sinergico e battericida verso alcuni ceppi di *Enterococcus faecalis* in vitro (ceppi caratterizzati dal fenotipo di bassa resistenza). Tuttavia, questa combinazione non ha effetto sinergico verso altri microorganismi strettamente correlati, come l'*Enterococcus faecium* e ceppi di *Enterococcus faecalis*, caratterizzati dal fenotipo di alta resistenza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Tobramicina B. Braun 1 mg/ml soluzione per infusione o Tobramicina B. Braun 3 mg/ml soluzione per infusione viene somministrata per via endovenosa. Dopo somministrazione orale di tobramicina non si verifica un assorbimento significativo a livello intestinale. La concentrazione sierica massima media, pari a 4-6 microgrammi/ml, si raggiunge tra i 30 e i 60 minuti dopo somministrazione intramuscolare di 1 mg/kg peso corporeo. Con la somministrazione di brevi infusioni endovenose della durata di 15-30 minuti si raggiungono concentrazioni comparabili. Quando la tobramicina viene somministrata tramite infusione endovenosa breve della durata di 30 minuti alla dose di 10 mg/kg peso corporeo al giorno in tre dosi suddivise, le concentrazioni di picco e cumulative della tobramicina misurate nei pazienti adulti con fibrosi cistica erano di 10,5 e 1,3 microgrammi/ml, rispettivamente. Utilizzando lo stesso dosaggio giornaliero somministrato una volta al giorno nell'arco di 60 minuti, si sono registrate concentrazioni massime pari a 19,9 microgrammi/ml. Le concentrazioni sieriche massime necessarie per le infezioni gravi sostenute da germi Gram-negativi, devono essere comprese tra 4 e 10 microgrammi/ml. La concentrazione sierica cumulativa deve essere inferiore a 2 microgrammi/ml.

Distribuzione

Dopo somministrazione parenterale la tobramicina attraversa la barriera emato-umoracquea in misura ridotta, quindi sono state osservate solo concentrazioni minime di questo antibiotico nell'umore vitreo, nell'umore acqueo e nel tessuto congiuntivale.

Il volume di distribuzione medio della tobramicina è di 0,22 l/kg, corrispondenti allo spazio extracellulare. Le concentrazioni maggiori del farmaco si rilevano nei reni. La captazione selettiva e/o il rilascio ritardato portano ad un arricchimento, specie a livello delle cellule tubulari e nel liquido linfatico dell'orecchio interno. Le minori concentrazioni tissutali si rilevano a livello del sistema nervoso centrale. Il passaggio della tobramicina nel liquido cerebrospinale è minimo, anche quando le meningi sono infiammate. Le concentrazioni di tobramicina sono basse anche nella bile. Nel corso di processi infiammatori, la somministrazione multipla induce concentrazioni terapeutiche negli essudati peritoneali, pleurici e sinoviali.

La tobramicina non si lega alle proteine plasmatiche.

La tobramicina attraversa la barriera placentare e le concentrazioni fetali possono raggiungere il 20% delle concentrazioni plasmatiche materne. Solo quantità minime di aminoglicosidi vengono escrete nel latte umano.

Biotrasformazione

La tobramicina non viene metabolizzata dall'organismo.

Eliminazione

La tobramicina viene escreta quasi esclusivamente per via renale, per filtrazione glomerulare, in forma immodificata microbiologicamente attiva. L'emivita durante la fase di eliminazione è, in media, di 2-3 ore. Dopo 8-12 ore avviene il rilascio dai compartimenti corporei profondi, per esempio la corteccia renale. Fino al 93% della dose di tobramicina viene eliminato nelle urine durante le 24 ore.

Nei pazienti in dialisi, la dose eliminata varia dal 25% al 70%, in base al tipo e alla durata della dialisi.

Popolazioni speciali

In base all'età gestazionale, i bambini pretermine ed i neonati hanno un volume di distribuzione significativamente maggiore, che diminuisce con l'età. Nei bambini a termine, l'emivita di eliminazione plasmatica è in media di 4,6 ore, mentre nei neonati con basso peso corporeo alla nascita è in media di 8,7 ore. Nei pazienti con funzione renale compromessa, le concentrazioni sieriche dell'antibiotico sono generalmente maggiori, e quindi la dose in questi pazienti deve essere corretta di conseguenza (vedere paragrafo 4.2). L'emivita sierica può risultare ridotta nei pazienti con gravi ustioni, producendo così concentrazioni sieriche che possono risultare inferiori al previsto.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dose singola

Nel topo, nel ratto e nel gatto le DL₅₀ endovenose sono state rispettivamente di 53-107 mg/kg peso corporeo, 133 mg/kg peso corporeo e superiori a 50 ma inferiori a 100 mg/kg peso corporeo.

Tossicità a dose ripetuta

Negli studi di tossicità subcronica e/o cronica nel ratto, nel cane, nel gatto e nella cavia si sono osservati sintomi nefrotossici dose-dipendente dopo somministrazione parenterale di tobramicina (aumento dell'azoto ureico, proteinuria, necrosi tubulare corticale, alterazioni dell'epitelio tubulare). Nel ratto dopo somministrazione di alti dosaggi si è verificata una leggera diminuzione dell'ematocrito, dell'emoglobina e del numero degli eritrociti. Nella cavia si è osservata ototossicità cocleare dose-dipendente con dosi di tobramicina comprese tra 25 e 150 mg/kg peso corporeo, mentre in un cane trattato con 15 mg/kg peso corporeo di tobramicina per via intramuscolare è stata riportata anche perdita dell'udito. Nel gatto la somministrazione di tobramicina alla dose di 40 mg/kg peso corporeo ha indotto paralisi muscolare e respiratoria, e un dosaggio di tobramicina di 50 mg/kg peso corporeo è stato associato a grave danno vestibolare.

Potenziale genotossico e cancerogeno

Il potenziale mutageno della tobramicina non è stato sufficientemente indagato, tuttavia le analisi precedenti sui microorganismi sono risultate negative. Non sono disponibili studi sul potenziale cancerogeno della tobramicina.

Tossicità riproduttiva

Sono stati osservati segni di ototossicità nelle madri e nei piccoli di cavia dopo somministrazione di alte dosi durante la seconda metà della gravidanza. Gli studi eseguiti su altre specie animali non hanno evidenziato teratogenicità, embriotossicità o compromissione dello sviluppo postnatale dopo l'uso di tobramicina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Tobramicina B. Braun 1 mg/ml:

Cloruro di sodio.

Acqua per preparazioni iniettabili.

Acido solforico (per la regolazione del pH).

Tobramicina B. Braun 3 mg/ml:

Cloruro di sodio.

Acqua per preparazioni iniettabili.

Acido cloridrico (per la regolazione del pH).

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6. Gli aminoglicosidi non devono mai essere miscelati con antibiotici beta-lattamici (come penicilline, cefalosporine) nella medesima soluzione per infusione, poiché ciò può causare inattivazione chimico-fisica del composto associato. Qualora la tobramicina debba essere somministrata contemporaneamente ad una penicillina o una cefalosporina, le due sostanze devono essere somministrate separatamente, usando la dose raccomandata per ogni prodotto medicinale.

La tobramicina è incompatibile con l'eparina.

6.3 Periodo di validità

3 anni, chiuso.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le modalità di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore, e non devono normalmente superare le 24 ore ad una temperatura compresa tra 2 C e 8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tobramicina B. Braun 1 mg/ml:

Flaconi di polietilene a bassa densità, contenenti 80 ml, disponibili in confezioni da:

10×80 ml,

20×80 ml.

Tobramicina B. Braun 3 mg/ml:

Flaconi di polietilene a bassa densità, contenenti 80 ml, 120 ml, disponibili in confezioni da:

10×80 ml,

20×80 ml,

10×120 ml,

20×120 ml.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

..

Solo per somministrazione singola. Dopo l'utilizzo eliminare il contenitore e il contenuto rimanente.

La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Utilizzare solo le soluzioni limpide, prive di particelle.

La soluzione deve essere somministrata con set sterile impiegando tecniche asettiche. L'attrezzatura per la somministrazione deve essere preparata e caricata contemporaneamente alla soluzione, per evitare l'ingresso dell'aria nel sistema.

Tobramicina B. Braun 1 mg/ml, soluzione per infusione e Tobramicina B. Braun 3 mg/ml, soluzione per infusione sono soluzioni pronte all'uso. Non devono essere diluite prima della somministrazione. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 4.2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse, 1
34212 Melsungen, Germania

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

Tobramicina B. Braun 1 mg/ml soluzione per infusione , 10 flaconi in LDPE da 80 ml A.I.C. n.
040421012

Tobramicina B. Braun 1 mg/ml, soluzione per infusione 20 flaconi in LPDE da 80 ml A.I.C. n.
040421024

Tobramicina B. Braun 3 mg/ml soluzione per infusione, 10 flaconi in LPDE da 80 ml A.I.C. n.
040421036

Tobramicina B. Braun 3 mg/ml soluzione per infusione, 20 flaconi in LPDE da 80 ml A.I.C. n.
040421048

Tobramicina B. Braun 3 mg/ml soluzione per infusione, 10 flaconi in LPDE da 120 ml A.I.C. n.
040421051

Tobramicina B. Braun 3 mg/ml soluzione per infusione, 20 flaconi in LPDE da 120 ml A.I.C. n.
040421063

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

26-08-2011 // ---

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA