

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cibriss 300 mg/5 ml Soluzione per nebulizzatore

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala mono-dose da 5 ml contiene 300 mg di tobramicina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per nebulizzatore

Soluzione limpida, di colore leggermente giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cibriss viene usato per il trattamento a lungo termine dell'infezione polmonare cronica dovuta a *Pseudomonas aeruginosa* in pazienti a partire dai 6 anni di età affetti da fibrosi cistica (FC).

Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

La dose giornaliera raccomandata per adulti e bambini è di una fiala due volte al giorno per 28 giorni, con un intervallo tra le dosi il più vicino possibile alle 12 ore e non inferiore alle sei ore. Dopo il completamento dei 28 giorni di trattamento, i pazienti devono interrompere l'uso di Cibriss per i successivi 28 giorni. I pazienti devono quindi rispettare un ciclo di 28 giorni di terapia, seguito da 28 giorni di interruzione della terapia. Il dosaggio non viene stabilito in base al peso, quindi tutti i pazienti devono ricevere una fiala di Cibriss due volte al giorno.

Schema di dosaggio di Cibriss negli studi clinici controllati

Ciclo 1		Ciclo 2		Ciclo 3	
28 giorni	28 giorni	28 giorni	28 giorni	28 giorni	28 giorni
Cibriss 300 mg 2 volte/giorno più terapia	Solo terapia standard	Cibriss 300 mg 2 volte/giorno più terapia	Solo terapia standard	Cibriss 300 mg 2 volte/giorno più terapia	Solo terapia standard

I dati provenienti dagli studi clinici controllati condotti per un periodo di sei mesi utilizzando gli schemi posologici sopra riportati, hanno dimostrato che il miglioramento della funzione polmonare è stato mantenuto rispetto al basale durante il periodo di 28 giorni di interruzione della terapia.

Sono state inoltre valutate la sicurezza e l'efficacia per un periodo fino a 96 settimane (12 cicli). La sicurezza e l'efficacia non sono state valutate nei pazienti di età inferiore ai 6 anni, nei pazienti con volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV₁) <25% o >75% del previsto o nei 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 Cibriss deve essere proseguito su base ciclica fino a quando il medico ritenga che il paziente possa ricavare benefici

clinici dal mantenimento della tobramicina nello schema di trattamento. Qualora si verifichi un deterioramento clinico dello stato polmonare, deve essere presa in considerazione l'opportunità di intervenire con una terapia anti-pseudomonas aggiuntiva. I dati degli studi clinici hanno indicato che risultati microbiologici *in vitro* indicanti resistenza al farmaco non precludono necessariamente un beneficio clinico per il paziente.

Modo di somministrazione

L'intero contenuto di una fiala deve essere versato nel nebulizzatore e somministrato tramite un'inalazione della durata di circa 15 minuti, utilizzando un nebulizzatore riutilizzabile manuale e reperibile in commercio, PARI LC PLUS, con un compressore adeguato. Il compressore, una volta attaccato al nebulizzatore, deve emettere un flusso pari a 4 – 6 L/min e/o una contropressione di 110 – 217 kPa. E' importante attenersi alle istruzioni del produttore riguardo l'utilizzo e la manutenzione del nebulizzatore e del compressore.

Cibriss viene inalato mentre il paziente è seduto o in posizione eretta e respira normalmente attraverso il boccaglio del nebulizzatore. L'uso di una molletta per il naso può aiutare il paziente a respirare attraverso la bocca. Durante il trattamento con Cibriss è importante che il paziente prosegua la sua terapia standard di fisioterapia respiratoria. L'utilizzo di broncodilatatori appropriati deve essere continuato secondo necessità clinica. Qualora i pazienti ricevano diverse terapie respiratorie, si raccomanda che l'assunzione avvenga nel seguente ordine: broncodilatatori, fisioterapia respiratoria, altri medicinali inalati ed infine Cibriss.

Dose massima giornaliera tollerata

La dose massima giornaliera tollerata per la tobramicina non è stata stabilita.

4.3 Controindicazioni

La somministrazione di tobramicina è controindicata nei pazienti con ipersensibilità nota a qualsiasi aminoglicoside o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze generali

Per le informazioni relative a fertilità, gravidanza e allattamento, vedere paragrafo 4.6.

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

Le concentrazioni sieriche della tobramicina devono essere monitorate solo mediante prelievo di sangue da vena. Il prelievo di sangue tramite puntura del polpastrello del dito non è raccomandato, poiché non è un metodo validato, e si è osservato che la contaminazione della cute delle dita a seguito della preparazione e nebulizzazione del farmaco può determinare livelli sierici di tobramicina falsamente aumentati. Infine, la contaminazione non può essere completamente evitata lavando le mani prima dell'esecuzione dell'esame.

Broncospasmo

Il broncospasmo può manifestarsi in seguito all'assunzione di tobramicina nebulizzata, come avviene anche con altri medicinali. La prima dose di tobramicina deve essere somministrata sotto controllo medico, utilizzando un broncodilatatore prima della nebulizzazione, se incluso nel trattamento in atto per il paziente. Il FEV₁ deve essere misurato prima e dopo la nebulizzazione. Se vi è evidenza di broncospasmo indotto dalla terapia in un paziente non trattato con un broncodilatatore, l'esame deve essere ripetuto in un'altra occasione usando un broncodilatatore. L'insorgenza di broncospasmo in presenza di terapia con broncodilatatore può indicare una reazione allergica, e Cibriss deve essere sospeso. Il broncospasmo deve essere trattato in modo clinicamente appropriato.

Disturbi neuromuscolari

Cibriss deve essere utilizzato con estrema cautela nei pazienti affetti da disturbi neuromuscolari come il Parkinsonismo e altre condizioni caratterizzate da miastenia, inclusa miastenia grave, poiché gli aminoglicosidi possono aggravare la debolezza muscolare a causa di un potenziale effetto curaro-simile sulla funzione neuromuscolare

Nefrotossicità

Sebbene la nefrotossicità sia stata associata alla terapia con aminoglicosidi per via parenterale, non è stata evidenziata nefrotossicità durante gli studi clinici con tobramicina.

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

La prassi clinica attuale suggerisce che la funzionalità renale di base deve essere valutata. I livelli di urea e creatinina devono essere rivalutati dopo sei cicli completi di terapia con Cibriss (180 giorni di terapia con aminoglicoside nebulizzato). In caso di evidenza di nefrotossicità, l'intera terapia con tobramicina deve essere interrotta fino a quando le concentrazioni sieriche minime di tobramicina si attesteranno su valori inferiori a 2 µg/ml. La terapia con Cibriss potrà poi essere ripresa a discrezione del medico. I pazienti che ricevono una terapia concomitante con aminoglicosidi per via parenterale devono essere controllati in modo clinicamente appropriato, tenendo conto del rischio di tossicità cumulativa.

Ototossicità

In seguito alla somministrazione di aminoglicosidi per via parenterale è stata riportata ototossicità, che si è manifestata sia come tossicità uditiva che come tossicità vestibolare. Nell'ambito degli studi clinici controllati condotti con tobramicina, non si è verificata audiotossicità, misurata in base ad evidenze di perdita di capacità uditiva o tramite valutazioni audiometriche. Negli studi in aperto e nell'esperienza di post-commercializzazione, alcuni pazienti con una storia di uso precedente o concomitante di aminoglicosidi per via endovenosa, hanno manifestato perdita dell'udito. La tossicità vestibolare può manifestarsi con la comparsa di vertigini, atassia o capogiri. I medici devono considerare la possibilità che gli aminoglicosidi possano causare tossicità cocleare o vestibolare ed eseguire valutazioni appropriate della funzione uditiva nel corso della terapia con tobramicina. Nei pazienti con rischio predisponente di ototossicità dovuto a precedente terapia sistemica con aminoglicosidi, può essere necessario considerare l'opportunità di eseguire accertamenti audiologici prima di iniziare il trattamento con la tobramicina. Inoltre, la comparsa di tinnito, che è un sintomo di ototossicità, impone cautela. Se il paziente riferisce la comparsa di tinnito o di perdita dell'udito, il medico deve indirizzare il paziente verso accertamenti audiologici. I pazienti che ricevono una terapia concomitante con aminoglicosidi per via parenterale, devono essere opportunamente controllati, tenendo in considerazione il rischio di tossicità.

Emottisi

L'inalazione di soluzioni nebulizzate può indurre il riflesso della tosse. L'uso di Cibriss in pazienti con emottisi grave in fase attiva, è consentito solo se i benefici del trattamento sono considerati superiori ai rischi di indurre un'ulteriore emorragia.

Resistenza microbica

Alcuni pazienti trattati con Cibriss mostrano un aumento delle concentrazioni minime inibitorie di aminoglicosidi per isolati di *P. aeruginosa* testati. Esiste un rischio teorico che i pazienti trattati 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 di interazione

I pazienti che hanno assunto Cibriss contemporaneamente a dornase alfa, β-agonisti, corticosteroidi per inalazione ed altri antibiotici anti-pseudomonas per via orale e parenterale, hanno mostrato un profilo di eventi avversi simile a quello del gruppo di controllo.

L'uso concomitante o sequenziale di Cibriss con altri medicinali potenzialmente nefrotossici o ototossici deve essere evitato. Alcuni diuretici possono potenziare la tossicità degli aminoglicosidi alterando le concentrazioni dell'antibiotico nel siero e nei tessuti. In particolare, Cibriss non deve essere somministrato in concomitanza con furosemide, urea o mannitolo.

Anfotericina B, cefalotina, ciclosporina, tacrolimus e polimixina aumentano la potenziale tossicità degli aminoglicosidi somministrati per via parenterale.

I composti del platino possono aumentare il rischio di nefrotossicità ed ototossicità.

Anticolinesterasi e tossina botulinica possono potenziare gli effetti neuromuscolari.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

Gravidanza

Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati adeguati sull'uso della tobramicina per inalazione in donne gravide. Gli aminoglicosidi possono causare danno fetale, compresa sordità congenita, quando vengono raggiunte elevate concentrazioni sistemiche nella donna gravida. Cibriss non deve essere usato durante la gravidanza o l'allattamento, a meno che i benefici per la madre siano superiori ai rischi per il feto o il neonato. Se Cibriss viene usato durante la gravidanza, o se la paziente scopre di essere in gravidanza durante l'assunzione di Cibriss, è necessario informarla dei potenziali rischi per il feto.

Allattamento

La tobramicina somministrata per via sistemica viene escreta nel latte materno; tuttavia non è noto se la tobramicina somministrata per inalazione possa raggiungere concentrazioni sieriche sufficientemente elevate da consentirne la rilevazione nel latte materno. E' necessario decidere se interrompere l'allattamento al seno o sospendere la terapia con Cibriss, a causa della potenziale ototossicità e nefrotossicità a carico dei bambini.

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

Cibriss altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nell'ambito di studi clinici controllati, l'alterazione della voce ed il tinnito sono stati gli unici effetti indesiderati riportati in un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con tobramicina rispetto ai pazienti del gruppo di controllo (rispettivamente 13% con tobramicina rispetto al 7% nel gruppo di controllo e 3% con tobramicina rispetto allo 0% del gruppo di controllo). Gli episodi di tinnito sono apparsi di natura transitoria e si sono risolti senza l'interruzione della terapia con tobramicina; l'incidenza di tinnito non è stata associata ad una perdita permanente dell'udito misurata tramite audiogramma. Il rischio di tinnito non è aumentato con cicli ripetuti di esposizione alla tobramicina.

Ulteriori effetti indesiderati, alcuni dei quali rappresentano conseguenze comuni della malattia di base, ma per i quali una relazione di causalità con la tobramicina non può essere esclusa, sono stati i seguenti: alterazione del colore dell'espettorato, infezione delle vie respiratorie, mialgia, polipi nasali ed otite media.

Stima delle frequenze: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

MedDra - Classificazione per sistemi e organi	Frequenza e Sintomi
Infezioni ed infestazioni	<i>Raro:</i> - Laringite <i>Molto raro:</i> - Candidosi orale, infezione micotica
Patologie del sistema emolinfopoietico	<i>Molto raro:</i> - Linfadenopatia
Disturbi del sistema immunitario	<i>Molto raro:</i> - Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<i>Raro:</i> - Anoressia
Patologie del sistema nervoso	<i>Raro:</i> - Capogiri, cefalea, afonia <i>Molto raro:</i> Sonnolenza
Patologie dell'orecchio e del labirinto	<i>Raro:</i> - Tinnito, perdita dell'udito <i>Molto raro:</i> - Disturbi dell'orecchio, dolore all'orecchio
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<i>Non comune:</i> - Disfonia, dispnea, tosse, faringite <i>Raro:</i> - Broncospasmo, malessere toracico, tosse produttiva, disturbo polmonare, emottisi, epistassi, rinite, asma <i>Molto raro:</i> - Iperventilazione, ipossia, sinusite
Patologie gastrointestinali	<i>Raro:</i> - Disgeusia, nausea, ulcerazioni alla bocca, vomito <i>Molto raro:</i> - Diarrea, dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Raro:</i> - rash <i>Molto raro:</i> - Orticaria, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<i>Raro:</i> - Mal di schiena
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Raro:</i> Astenia, piressia, dolore toracico, dolore <i>Molto raro:</i> - Malessere
Esami diagnostici	<i>Raro:</i> - Riduzione della funzionalità polmonare

Negli studi in aperto e nell'esperienza di post-commercializzazione, alcuni pazienti con una storia di uso prolungato precedente o concomitante di aminoglicosidi per via endovenosa, hanno manifestato perdita dell'udito (vedere paragrafo 4.4). Gli aminoglicosidi per via parenterale sono stati associati ad ipersensibilità, ototossicità e nefrotossicità (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.9 Sovradosaggio

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

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

Nell'eventualità di somministrazione endovenosa involontaria di Cibriss, possono verificarsi segni e sintomi di sovradosaggio di tobramicina parenterale, che comprendono capogiri, tinnito, vertigini, perdita di capacità uditiva, sofferenza respiratoria e/o blocco neuromuscolare e compromissione renale.

In presenza di tossicità acuta, il trattamento prevede l'immediata sospensione dell'assunzione di tobramicina e

l'esecuzione di esami di funzionalità renale. Le concentrazioni sieriche di tobramicina possono essere utili per controllare il sovradosaggio. In caso di sovradosaggio, deve essere presa in considerazione la possibilità di interazione tra farmaci, con alterazioni dell'eliminazione di tobramicina o di altri medicinali.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classificazione ATC

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici aminoglicosidici

Codice ATC: J01GB01

Meccanismo d'azione

La tobramicina è un antibiotico aminoglicosidico prodotto dallo *Streptomyces tenebrarius*. Il suo meccanismo d'azione è incentrato principalmente sull'interferenza con la sintesi proteica, causando così un'alterazione della membrana cellulare, la progressiva disgregazione dell'involucro cellulare ed infine la morte della cellula. L'azione battericida avviene a concentrazioni pari o leggermente superiori rispetto a quelle necessarie per un'azione inibitoria.

Meccanismo di resistenza

La resistenza alla tobramicina può verificarsi attraverso vari meccanismi, tra cui: alterazioni della subunità ribosomiale nella cellula batterica, interferenza con il trasporto della tobramicina nella cellula ed inattivazione della tobramicina da parte di diversi enzimi (ad esempio gli enzimi adenilato fosforilato ed acetilato). Può inoltre manifestarsi resistenza crociata con altri aminoglicosidi.

Breakpoints

I breakpoints, come menzionato sotto, sono basati sull'uso della tobramicina per via sistemica, e potrebbero risultare non applicabili per la tobramicina per via inalatoria. In accordo con il CPMP/EWP/558/95 rev 1, i seguenti breakpoints di Concentrazione Inibitoria Minima (MIC) sono stati definiti per la tobramicina dall'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Version 1.1.2010).

<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 2 mg/L, R > 4 mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	S ≤ 4 mg/L, R > 4 mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	S ≤ 4 mg/L, R > 4 mg/L
<i>Staphylococcus spp.</i>	S ≤ 1 mg/L, R > 1 mg/L
Non-specie correlato	S ≤ 2 mg/L, R > 4 mg/L

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per specie selezionate, ed è quindi preferibile reperire informazioni locali, specie in caso di trattamento di infezioni gravi. Se necessario, si deve ricorrere al consiglio di un esperto quando la prevalenza locale di resistenza sia tale da porre in dubbio l'utilità dell'agente, almeno in alcuni tipi di infezioni.

Gli organismi associati alle infezioni polmonari nella Fibrosi Cistica che si attende possano rispondere alla tobramicina per via inalatoria sono i seguenti:

<u>Sensibili</u>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
------------------	--

Insensibili	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stentrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>
-------------	--

Informazioni dagli studi clinici

L'escreato dei pazienti con fibrosi cistica possiede un'azione inibitoria sull'attività biologica locale degli aminoglicosidi somministrati tramite nebulizzazione. Pertanto si richiedono concentrazioni nell'escreato di tobramicina somministrata tramite aerosol dal 10% al 25% superiori alla MIC rispettivamente per la soppressione della crescita e per l'attività battericida di *P. aeruginosa*. Negli studi clinici controllati, il 97% dei pazienti che ha ricevuto tobramicina per inalazione, raggiunge concentrazioni nell'escreato superiori di 10 volte alla più alta MIC per *P. aeruginosa* proveniente dalle colture effettuate nei pazienti, ed il 95% dei pazienti che sono stati trattati con la tobramicina ha raggiunto concentrazioni 25 volte superiori alla MIC più elevata. Nella maggioranza dei pazienti, i cui ceppi coltivati presentano valori di MIC superiori al breakpoint parenterale, si ottengono comunque benefici clinici.

La maggior parte dei pazienti con isolati di *P. aeruginosa* con MIC per la tobramicina < 128 µg/ml al basale, hanno riportato un miglioramento della funzione polmonare dopo il trattamento con tobramicina per inalazione. Nei pazienti con isolati di *P. aeruginosa* aventi una MIC ≥ 128 µg/ml al basale è meno probabile che si verifichi una risposta clinica. Tuttavia, negli studi controllati con placebo, 7 dei 13 pazienti (54 %) che hanno acquisito isolati con MIC ≥ 128 µg/ml nel corso del periodo di assunzione di tobramicina per inalazione, hanno riportato un miglioramento della funzione polmonare.

La tobramicina somministrata per inalazione ha indotto un piccolo ma chiaro aumento della MIC di tobramicina, amikacina e gentamicina per gli isolati di *P. aeruginosa* testati. Ogni sei mesi aggiuntivi di trattamento ha prodotto aumenti incrementali simili per entità a quelli osservati nei sei mesi degli studi controllati. Il meccanismo di resistenza agli aminoglicosidi maggiormente prevalente osservato negli isolati di *P. aeruginosa* di pazienti affetti da fibrosi cistica cronica è l'impermeabilità, definita come una perdita generale di sensibilità a tutti gli aminoglicosidi. Gli isolati di *P. aeruginosa* provenienti da pazienti con fibrosi cistica hanno mostrato anche una resistenza adattativa agli aminoglicosidi, che può essere caratterizzata da un ritorno alla sensibilità quando l'antibiotico viene sospeso.

Altre informazioni

Non ci sono evidenze che pazienti trattati fino a 18 mesi con tobramicina per inalazione abbiano un rischio maggiore di acquisire *B. cepacia*, *S. maltophilia* o *A. xylosoxidans* rispetto a pazienti non trattati con la tobramicina. Specie di *Aspergillus* sono state più frequentemente rilevate nell'escreato di pazienti che hanno ricevuto tobramicina; tuttavia, una sequela clinica come l'Aspergillosi Allergica Broncopolmonare è stata riportata raramente e con frequenza simile a quella osservata nel gruppo di controllo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

Concentrazioni nell'escreato: Dieci minuti dopo la prima inalazione di 300 mg di Cibriss, la concentrazione media della tobramicina nell'escreato è stata di 1,237 µg/g (range: da 35 a 7,414 µg/g). Non si verifica accumulo di tobramicina nell'escreato; dopo 20 settimane di terapia con tobramicina, la concentrazione media di tobramicina nell'escreato 10 minuti dopo l'inalazione è stata pari a 1,154 µg/g (range: da 39 a 8,085 µg/g). E' stata osservata un'elevata variabilità delle concentrazioni di tobramicina nell'escreato. Due ore dopo l'inalazione, le concentrazioni nell'escreato sono diminuite fino a raggiungere circa il 14 % dei livelli di tobramicina misurati 10 minuti dopo l'inalazione.

Concentrazioni sieriche: La concentrazione media della tobramicina nel siero un'ora dopo l'inalazione è stata pari a 0,95 µg/ml (range: al di sotto del limite di quantificazione - 3,62 µg/ml). Dopo 20 settimane di terapia, la concentrazione sierica media di tobramicina un'ora dopo il dosaggio è stata di 1,05 µg/ml (range: al di sotto del limite di quantificazione - 3,41 µg/ml).

Eliminazione

L'eliminazione di tobramicina somministrata per via inalatoria non è stata studiata.

La tobramicina assorbita sistemicamente viene eliminata principalmente tramite filtrazione glomerulare con un'emivita di eliminazione di circa due ore. Meno del 10 % della tobramicina si lega alle proteine plasmatiche.

La porzione di tobramicina non assorbita viene eliminata probabilmente con l'espettorato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici rivelano che il principale rischio per l'uomo sulla base di studi di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità o tossicità della riproduzione, è rappresentato da nefrotossicità e ototossicità. Negli studi di tossicità per dosi ripetute, gli organi bersaglio sono i reni e la funzione vestibolare/cocleare. La tossicità si rileva a concentrazioni sistemiche di tobramicina molto più elevate rispetto a quelle raggiungibili tramite inalazione alla dose clinica raccomandata.

Non sono stati eseguiti studi di tossicità riproduttiva con tobramicina somministrata per via inalatoria. La somministrazione sottocutanea durante l'organogenesi della dose di 100 mg/kg/die di tobramicina nel ratto e della dose massima tollerata di 20 mg/kg/die nel coniglio, non si è rivelata teratogena. La teratogenicità non ha potuto essere valutata a dosi parenterali superiori nel coniglio a causa di tossicità materna e aborto.

Sulla base dei dati disponibili negli animali, un rischio di tossicità (ad es. ototossicità) in caso di esposizione prenatale non può essere escluso.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Sodio citrato

Acqua per preparazioni iniettabili

Acido solforico (per la regolazione del pH)

Sodio idrossido (per la regolazione del pH)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere diluito nel nebulizzatore con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Le buste contenenti Cibriss (intatte o aperte) possono essere conservate a temperatura fino a 25°C per un periodo massimo di 28 giorni.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 – 8°C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

La soluzione di tobramicina ha un colore leggermente giallo, ma si può osservare una certa variabilità del colore, che

non indica comunque una perdita di attività del prodotto, qualora la soluzione sia stata conservata come raccomandato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

Cibriss viene fornito in fiale monodose da 5 ml in polietilene a bassa densità.

In una busta sigillata sono confezionate quattro fiale. Ogni confezione contiene 14 (56 fiale), 28 (112 fiale) o 42 (168 fiale) buste sigillate.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale è una preparazione acquosa sterile, apirogena, esclusivamente monodose. Poiché non contiene conservanti, il contenuto dell'intera fiala deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura, e la soluzione non utilizzata deve essere eliminata. Le fiale aperte non devono mai essere conservate per un futuro riutilizzo. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. – Via Messina 38 – 20154 Milano

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

041085010/M - "300 MG/5 ML SOLUZIONE PER NEBULIZZATORE" 56 FIALE MONODOSE IN LDPE DA 5 ML

041085022/M - "300 MG/5 ML SOLUZIONE PER NEBULIZZATORE" 112 FIALE MONODOSE IN LDPE DA 5 ML

041085034/M - "300 MG/5 ML SOLUZIONE PER NEBULIZZATORE" 168 FIALE MONODOSE IN LDPE DA 5 ML

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

GU n. 262 del 09/11/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2012