

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tobramicina Teva 300 mg /5 ml Soluzione per nebulizzatore

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala monodose 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

Tobramicina Teva 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.

Tobramicina Teva è indicato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini a partire dai sei anni di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Tobramicina Teva è destinata all'uso tramite inalazione e non all'uso parenterale.

Posologia

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 Tobramicina Teva 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 Tobramicina Teva 300 mg due volte al giorno.

Schema di dosaggio di tobramicina negli studi clinici controllati

Ciclo 1		Ciclo 2		Ciclo 3	
28 giorni	28 giorni	28 giorni	28 giorni	28 giorni	28 giorni
Tobramicina 300 mg 2 volte/giorno più terapia standard	Solo terapia standard	Tobramicina 300 mg 2 volte/giorno più terapia standard	Solo terapia standard	Tobramicina 300 mg due volte al giorno più terapia standard	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 Tobramicina Teva 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.

Popolazioni speciali

Anziani (>65 anni)

Per questa popolazione non ci sono dati sufficienti per poter fornire una raccomandazione a favore di, o contro, un aggiustamento del dosaggio.

Pazienti con danno renale

Non ci sono dati in questa popolazione per poter fornire una raccomandazione a favore di, o contro, un aggiustamento della dose di Tobramicina Teva.

Si prega di fare riferimento anche alle informazioni sulla nefrotossicità nel paragrafo 4.4 e alle informazioni sull'escrezione al paragrafo 5.2.

Pazienti con compromissione epatica

Non sono stati effettuati studi su pazienti con compromissione epatica. Dal momento che la tobramicina non è metabolizzata, non si prevede che una compromissione epatica possa influenzare l'esposizione alla tobramicina.

Pazienti sottoposti a trapianto di organi

Non esistono dati adeguati circa l'uso di Tobramicina Teva in pazienti sottoposti a trapianto di organi.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di tobramicina 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

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. È importante attenersi alle istruzioni del produttore riguardo l'utilizzo e la manutenzione del nebulizzatore e del compressore.

Tobramicina Teva viene inalata 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 la tobramicina, 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 tobramicina.

Dose massima giornaliera tollerata

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze generali

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

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

Monitoraggio delle concentrazioni sieriche di tobramicina

Le concentrazioni sieriche di tobramicina devono essere monitorate in pazienti con nota o sospetta disfunzione uditiva o renale. Se si verifica oto- o nefrotossicità in un paziente che sta ricevendo tobramicina, la terapia con tobramicina deve essere sospesa fino a che le concentrazioni sieriche non siano scese al di sotto di 2 µg/ml.

Le concentrazioni sieriche di tobramicina devono essere monitorate in pazienti in terapia concomitante con aminoglicosidi somministrati per via parenterale (o altri farmaci che possono influire sull'escrezione renale). Questi pazienti devono essere monitorati come clinicamente appropriato.

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 tobramicina deve essere sospesa. Il broncospasmo deve essere trattato in modo clinicamente appropriato.

Disturbi neuromuscolari

La tobramicina deve essere utilizzata 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 $\mu\text{mol/l}$), 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 tobramicina (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 $\mu\text{g/mL}$. La terapia con tobramicina 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. Pazienti con perdita dell'udito spesso riferiscono tinnito. 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.

Si deve usare cautela nel prescrivere tobramicina in pazienti con nota o sospetta disfunzione uditiva o vestibolare. I medici devono prendere in considerazione una valutazione audiologica per i pazienti che mostrano una qualsiasi evidenza di disfunzione uditiva o che sono a maggior rischio di disfunzione uditiva.

Emottisi

L'inalazione di soluzioni nebulizzate può indurre il riflesso della tosse. L'uso di tobramicina 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 tobramicina 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

Non sono stati effettuati studi di interazione con Tobramicina Teva soluzione per nebulizzatore.

I pazienti che hanno assunto tobramicina 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 tobramicina 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, tobramicina non deve essere somministrata 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.

Fertilità

In studi su animali, dopo somministrazione sottocutanea, non è stato osservato nessun effetto sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso della tobramicina per inalazione in donne gravide. Gli studi sugli animali non indicano un effetto teratogenico della tobramicina (vedere paragrafo 5.3). Gli aminoglicosidi possono causare danno fetale, compresa sordità congenita quando vengono raggiunte elevate concentrazioni sistemiche nella donna gravida. La tobramicina non deve essere usata 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 la tobramicina viene usata durante la gravidanza, o se la paziente scopre di essere in gravidanza durante l'assunzione di Tobramicina Teva, 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.

È necessario decidere se interrompere l'allattamento al seno o sospendere la terapia con Tobramicina Teva, a causa della potenziale ototossicità e nefrotossicità a carico dei bambini.

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

Tobramicina Teva 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 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$); 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	Raro: Laringite Molto raro: Candidiasi orale, infezione micotica
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro: Linfadenopatia
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro: Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro: Anoressia
Patologie del sistema nervoso	Raro: Capogiro, cefalea, afonia Molto raro: Sonnolenza
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Raro: Tinnito, perdita dell'udito Molto raro: Disturbo dell'orecchio, dolore all'orecchio
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune: Disfonia, dispnea, tosse, faringite Raro: Broncospasmo, fastidio al torace, tosse produttiva, malattia polmonare, emottisi, epistassi, rinite, asma Molto raro: Iperventilazione, ipossia, sinusite
Patologie gastrointestinali	Raro: Disgeusia, nausea, ulcerazione della bocca, vomito Molto raro: Diarrea, dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro: Eruzione cutanea Molto raro: Orticaria, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del	Raro: Dolore dorsale

tessuto connettivo	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro: Astenia, piressia, dolore toracico, dolore Molto raro: Malessere
Esami diagnostici	Raro: Test di funzionalità polmonare diminuito

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).

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 riportato all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

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 Tobramicina Teva, la tossicità è improbabile, poiché la tobramicina viene scarsamente assorbita dal tratto gastrointestinale.

Nell'eventualità di somministrazione endovenosa involontaria di Tobramicina Teva, 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

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 e 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 \leq 2 mg/L, R $>$ 4 mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	S \leq 4 mg/L, R $>$ 4 mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	S \leq 4 mg/L, R $>$ 4 mg/L
<i>Staphylococcus spp.</i>	S \leq 1 mg/L, R $>$ 1 mg/L
Non-specie correlato	S \leq 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:

Sensibili	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Insensibili	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas 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.

In assenza di breakpoints di sensibilità stabiliti per la somministrazione nebulizzata, deve essere usata cautela nel definire organismi sensibili o insensibili alla tobramicina nebulizzata.

Tuttavia, gli studi clinici hanno mostrato che un rapporto microbiologico indicante la resistenza al farmaco *in vitro* non precludeva necessariamente un beneficio clinico per il paziente.

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.

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

In studi clinici 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. xylooxidans* 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. Ci sono insufficienti dati clinici di sicurezza ed efficacia in bambini di età <6 anni.

In uno studio open-label non controllato, 88 pazienti con fibrosi cistica (37 pazienti tra 6 mesi e 6 anni, 41 pazienti tra 6 anni e 18 anni di età e 10 pazienti oltre i 10 anni di età) con infezione precoce (non cronica) da *P. aeruginosa* sono stati trattati per 28 giorni con tobramicina. Dopo 28 giorni, i pazienti sono stati randomizzati 1:1 sia per sospendere il trattamento (n = 45) o per ricevere un ulteriore trattamento di 28 giorni (n = 43).

L'outcome primario era il tempo mediano alla recidiva di *P. aeruginosa* (qualsiasi ceppo) che era rispettivamente di 26,1 e 25,8 mesi per i gruppi di 28 giorni e di 56 giorni. Si è riscontrato che il 93% e il 92% dei pazienti non presentava infezione da *P. aeruginosa* 1 mese dopo la fine del trattamento rispettivamente nei gruppi di 28 giorni e 56 giorni. Non è autorizzato l'uso di tobramicina per periodi di trattamento oltre 28 giorni continuativi.

Efficacia Clinica

Due studi clinici (Studio 1 e Studio 2) con disegno identico, in doppio cieco, randomizzati, controllati con placebo, a gruppi paralleli, di 24 settimane, sono stati condotti in pazienti affetti da fibrosi cistica con *P. aeruginosa* per supportare la registrazione iniziale, che ha avuto luogo nel 1999. Questi studi hanno arruolato 520 soggetti che avevano un FEV₁ basale compresa tra il 25% e il 75% del loro valore normale previsto. Sono stati esclusi i pazienti che avevano meno di 6 anni di età, o con un livello basale di creatinina > 2 mg/dl, oppure che avevano *Burkholderia cepacia* isolata da espettorato. In questi studi clinici, 258 pazienti hanno ricevuto la terapia con tobramicina in ambulatorio usando un nebulizzatore portatile riutilizzabile PARI LC PLUS™ con un compressore DeVilbiss® Pulmo-Aide®.

In ciascuno studio, i pazienti trattati con tobramicina hanno avuto un significativo miglioramento della funzione polmonare e una significativa riduzione del numero di unità formanti colonie (CFU) di *P. aeruginosa* nell'espettorato durante i periodi di utilizzo del medicinale.

Il FEV₁ medio è rimasto al di sopra del valore basale nel periodo di non esposizione al medicinale di 28 giorni, sebbene in alcune occasioni si sia invertito lievemente. La densità batterica nell'espettorato è tornata al basale durante i periodi di non esposizione al medicinale. La diminuzione della densità batterica nell'espettorato era sempre minore ad ogni ciclo successivo.

I pazienti trattati con tobramicina hanno mostrato in media un minor numero di giorni di ospedalizzazione e hanno richiesto meno giorni di antibiotico anti-*pseudomonas* per via parenterale rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Nel periodo di estensione in aperto degli studi 1 e 2, vi erano 396 pazienti su 464 che avevano completato uno dei due studi in doppio cieco di 24 settimane. In totale, 313, 264 e 120 pazienti hanno completato il trattamento con tobramicina rispettivamente per 48, 72 e 96 settimane. Il tasso di declino della funzionalità polmonare era significativamente più bassa dopo l'inizio della terapia con tobramicina rispetto a quella osservata tra i pazienti trattati con placebo durante il periodo di trattamento randomizzato in doppio cieco. La pendenza stimata nel modello di regressione del declino della funzionalità polmonare evidenziava una flessione di -6,52% durante il trattamento in cieco con placebo e di -2,53% durante il trattamento con tobramicina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La tobramicina è una molecola polare cationica che non attraversa facilmente le membrane epiteliali. Si prevede che l'esposizione sistemica a tobramicina dopo inalazione derivi dall'assorbimento polmonare della frazione di dose rilasciata ai polmoni, poiché la tobramicina non viene assorbita in misura apprezzabile quando somministrata per via orale.

La biodisponibilità di tobramicina può variare a causa delle differenze individuali dei nebulizzatori e delle patologie delle vie aeree.

Concentrazioni nell'escreato: Dieci minuti dopo la prima inalazione di 300 mg di tobramicina, 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). È 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). Per confronto, le concentrazioni di picco dopo somministrazione endovenosa o intramuscolare di una dose singola di tobramicina 1,5 a 2 mg / kg in genere variano da 4 a 12 µg/ml.

Distribuzione

La tobramicina rimane concentrata nelle vie aeree in seguito alla somministrazione. Meno del 10% di tobramicina si lega alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

La tobramicina assorbita sistemicamente viene eliminata principalmente tramite filtrazione glomerulare del composto inalterato. L'emivita apparente terminale di tobramicina nel siero dopo l'inalazione di una singola dose di tobramicina era di 3 ore in pazienti affetti da fibrosi cistica.

Si prevede che la funzione renale possa influenzare l'esposizione a tobramicina, ma non sono tuttavia disponibili dati in pazienti con creatinina sierica uguale o superiore a 2 mg/dl (176,8 µmol/l) o con azoto ureico ematico (BUN) maggiore o uguale a 40 mg/dl, poiché tali pazienti non erano stati inclusi negli studi clinici.

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.

Studi di carcinogenesi con tobramicina per via inalatoria non hanno evidenziato un aumento nell'incidenza di alcun tipo di tumore. Tobramicina non ha mostrato potenziale genetico in una batteria di test di genotossicità.

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. Ototossicità non è stata valutata nella prole durante gli studi non-clinici di tossicità riproduttiva con tobramicina.

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
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 miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Le buste (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 al fine di proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

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.

Tobramicina Teva 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.

È 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. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

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

041632011 - "300 mg/5ml soluzione per nebulizzatore" 14 buste (56 fiale da 5 ml confezione monodose)
041632023 - "300 mg/5ml soluzione per nebulizzatore" 28 buste (112 fiale da 5 ml confezione monodose)
041632035 - "300 mg/5ml soluzione per nebulizzatore" 42 buste (168 fiale da 5 ml confezione monodose)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06/10/2012

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO