

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tobramicina SUN 300 mg/5 ml soluzione per nebulizzatore

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala da 5 ml contiene tobramicina 300 mg come singola dose.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per nebulizzatore.

Soluzione limpida, da incolore a giallina, priva di particelle con pH compreso tra 5,5 e 6,5 e osmolalità tra 135 e 285 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Tobramicina SUN è destinato all'uso tramite inalazione e non all'uso parenterale.

Posologia

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

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

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

Regime di dosaggio di 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 due volte al giorno più trattamento standard	Trattamento standard	Tobramicina 300 mg due volte al giorno più trattamento standard	Trattamento standard	Tobramicina 300 mg due volte al giorno più trattamento standard	Trattamento standard

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

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

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

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

Danno renale

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

Compromissione epatica

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

Dopo trapianto di organi

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

IT-Tobramicina SUN_SPC_R001

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Il contenuto di una fiala deve essere versato nel nebulizzatore e somministrato tramite un'inalazione della durata di circa 15 minuti, utilizzando un nebulizzatore riutilizzabile manuale PARI LC PLUS con un compressore adeguato (velocità di somministrazione del farmaco 7,2 mg/min, somministrazione di farmaco totale 115 mg, diametro aerodinamico mediano in massa 4,3 ; distribuzione della dimensione delle goccioline: D₁₀ 1.7 µm, D₅₀ 4.7 µm, D₉₀ 11.4 µm; dose di particelle fini 48,8 mg/fiala, deviazione standard geometrica 2,2). Si considerano adeguati i compressori che, una volta attaccati ad un nebulizzatore PARI LC PLUS, emettono un flusso di 4-6 l/min e/o una contropressione di 110-217 kPa. Per l'utilizzo e la manutenzione del nebulizzatore e del compressore devono essere seguite le istruzioni del produttore.

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

Massima dose giornaliera tollerata

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze generali

Per informazioni relative su gravidanza e allattamento vedere il paragrafo 4.6.

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

Monitoraggio della concentrazione sierica di tobramicina

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

Le concentrazioni sieriche di tobramicina devono essere monitorate in pazienti in trattamento concomitante con una terapia di aminoglicosidi per via parenterale (o altri medicinali che possono influenzare l'escrezione renale). Questi pazienti devono essere monitorati in modo clinicamente appropriato.

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

Broncospasmo

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

Disturbi neuromuscolari

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

Nefrotossicità

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

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

L'attuale pratica clinica suggerisce che la funzionalità renale di base debba essere valutata. I livelli di urea e creatinina vanno rivalutati ogni 6 cicli completi di terapia con tobramicina (180 giorni di terapia con aminoglicoside nebulizzato). Vedere anche sopra "Monitoraggio della concentrazione sierica di tobramicina".

Ototossicità

Con l'uso di aminoglicosidi per via parenterale è stata segnalata ototossicità che si è manifestata sia come tossicità uditiva, che come tossicità vestibolare. La tossicità vestibolare si può manifestare tramite vertigini, atassia o capogiri. Nel corso della terapia con tobramicina, nell'ambito di studi clinici controllati, non si è verificata ototossicità, misurata in base alla comparsa di perdita di udito o tramite valutazioni audiometriche. Negli studi in aperto e nelle esperienze successive alla commercializzazione, alcuni pazienti con una storia di uso prolungato precedente o concomitante di aminoglicosidi somministrati per via endovenosa, hanno manifestato perdita di udito. I pazienti con perdita di udito

hanno segnalato di frequente tinnito. Il medico deve considerare la possibilità che gli aminoglicosidi causino tossicità vestibolare e cocleare ed eseguire controlli appropriati della funzione uditiva nel corso della terapia con tobramicina. Nei pazienti con un rischio predisponente, dovuto ad una precedente terapia con aminoglicosidi per via sistemica prolungata, può essere necessario considerare l'opportunità di accertamenti audiologici prima dell'inizio della terapia con tobramicina. La comparsa di tinnito impone cautela, poiché si tratta di un sintomo di ototossicità.

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

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

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

I pazienti con mutazioni del DNA mitocondriale, in particolare con la sostituzione A con G al nucleotide 1555 nel gene 12S rRNA, possono essere a maggiore rischio di ototossicità, anche se i livelli sierici di aminoglicosidi del paziente rientravano nell'intervallo raccomandato. In caso di anamnesi familiare di sordità indotta da aminoglicosidi o mutazioni note del DNA mitocondriale nel gene 12S del rRNA, potrebbe essere necessario considerare trattamenti alternativi diversi dagli aminoglicosidi.

Emottisi

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

Resistenza microbica

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi di interazione con tobramicina.

Nell'ambito degli studi clinici, i pazienti che hanno assunto tobramicina contemporaneamente a dornase alfa, β agonisti, corticosteroidi inalatori ed altri antibiotici anti-pseudomonas orali o parenterali, hanno mostrato un profilo di eventi avversi simile a quello del gruppo di controllo.

L'uso concomitante e/o sequenziale di tobramicina con altri medicinali potenzialmente neurotossici, nefrotossici o ototossici deve essere evitato. Alcuni diuretici possono aumentare la tossicità degli aminoglicosidi alterando le concentrazioni dell'antibiotico nel siero e nei tessuti. La tobramicina non deve

essere somministrata contemporaneamente ad acido etacrinico, furosemide, urea o mannitolo per via endovenosa.

Altri medicinali che sono stati segnalati per aumentare la potenziale tossicità degli aminoglicosidi somministrati per via parenterale includono:

- Amfotericina B, cefalotina, ciclosporina, tacrolimus, polimixine (rischio di aumentata nefrotossicità);
- Composti del platino (rischio di aumentata nefrotossicità e ototossicità);
- Anticolinesterasi, tossina botulinica (effetti neuromuscolari).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Sono stati condotti con tobramicina due studi clinici randomizzati a gruppi paralleli, dalla durata di 24 settimane, in doppio cieco, controllati verso placebo in 520 pazienti con fibrosi cistica di età variabile da 6 a 63 anni.

Gli eventi avversi più comunemente segnalati ($\geq 10\%$) negli studi controllati verso placebo con tobramicina sono stati tosse, faringite, tosse produttiva, astenia, rinite, dispnea, piressia, malattia polmonare, cefalea, dolore al torace, alterato

colore dell'espettorato, emottisi, anoressia, ridotto test di funzionalità polmonare, asma, vomito, dolore addominale, disfonia, nausea e perdita di peso.

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

Riassunto tabulato delle reazioni avverse

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

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

Le reazioni avverse da studi clinici sono elencate secondo la classificazione per sistemi ed organi MedDRA. All'interno di ciascuna classe di sistemi ed organi, le reazioni avverse sono elencate sulla base della frequenza, partendo dalle più frequenti. All'interno di ciascuna classe di frequenza le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Inoltre, per ogni reazione avversa, viene fornita anche la categoria di frequenza corrispondente, in base alla seguente convenzione (CIOMS III): molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) molto raro ($< 1/10.000$), incluse segnalazioni isolate.

Tabella 1 Reazioni avverse in studi clinici

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

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

Reazioni avverse da segnalazioni spontanee

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

Patologie del sistema nervoso

Afonia, disgeusia

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Perdita dell'udito

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Broncospasmo, dolore orofaringeo, aumento dell'espettorato, dolore toracico

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Ipersensibilità, prurito, orticaria, eruzione cutanea

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Riduzione dell'appetito

Negli studi clinici in aperto e nelle esperienze post-marketing alcuni pazienti con anamnesi di utilizzo prolungato precedente o concomitante di aminoglicosidi per via endovenosa hanno manifestato la perdita dell'udito (vedere paragrafo 4.4). Gli aminoglicosidi per via parenterale sono stati associati con 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 dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

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

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

In caso di somministrazione involontaria di tobramicina per via endovenosa è possibile che si presentino segni e sintomi di un sovradosaggio di tobramicina

parenterale che comprendono capogiri, tinnito, vertigini, perdita di acuità uditiva, difficoltà respiratoria e/o blocco neuromuscolare e danno renale.

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

5. PROPRIETÀ 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*. Essa agisce principalmente interrompendo la sintesi proteica, causando così l'alterazione della permeabilità della membrana cellulare, la progressiva disgregazione dell'involucro cellulare ed infine la morte della cellula. La tobramicina svolge un'azione battericida a concentrazioni pari o leggermente superiori rispetto a quelle che svolgono un'azione inibitoria.

Breakpoints

I breakpoints di sensibilità stabiliti per la somministrazione parenterale della tobramicina non sono appropriati nella somministrazione del farmaco per via aerosolica.

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

Sensibilità

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

La maggior parte dei pazienti con isolati di *P. aeruginosa* con MICs per la tobramicina $<128 \mu\text{g/ml}$ prima del trattamento hanno presentato una migliorata funzione polmonare in seguito al trattamento con tobramicina. Nei pazienti con un isolato di *P. aeruginosa* con una MIC $\geq 128 \mu\text{g/ml}$ prima del trattamento, è meno probabile il manifestarsi di una risposta clinica. Tuttavia, negli studi

controllati in confronto con placebo, sette su 13 pazienti (54%) che hanno acquisito isolati con MICs $\geq 128 \mu\text{g/ml}$ nel corso dell'uso di tobramicina hanno presentato una migliorata funzione polmonare.

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

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

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

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

Altre informazioni

Non ci sono evidenze che pazienti trattati fino a 18 mesi con tobramicina abbiano un maggior rischio di acquisire *B. cepacia*, *S. maltophilia* o *A. xylosoxidans* rispetto a pazienti non trattati con tobramicina. Specie di *Aspergillus* sono state più frequentemente rilevate nell'espettorato di pazienti che hanno ricevuto tobramicina; tuttavia sequele cliniche come l'Aspergillosi Broncopolmonare Allergica (ABPA) sono state segnalate raramente e con frequenza simile al gruppo di controllo.

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

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

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

tobramicina con un regime di dosaggio superiore a 28 giorni di trattamento continuo.

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

La frequenza, il tipo e la gravità degli eventi avversi osservati nei bambini di età < 7 anni sono stati in linea con il profilo di sicurezza conosciuto di tobramicina.

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

Efficacia clinica

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

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

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

Nell'estensione in aperto degli studi 1 e 2, sono stati coinvolti 396 pazienti sui 464 che hanno completato uno dei due studi in doppio cieco della durata di 24 settimane. In totale 313, 264 e 120 pazienti hanno completato il trattamento con tobramicina per 48, 72 e 96 settimane rispettivamente. La percentuale di declino della funzionalità polmonare è stata significativamente più bassa dopo l'inizio

della terapia con tobramicina rispetto a quanto osservato nei pazienti in trattamento con placebo durante il periodo di trattamento randomizzato in doppio cieco. Nel modello di regressione la pendenza stimata del declino della funzionalità polmonare è stata -6,52% durante il trattamento in cieco con placebo e -2,53% durante il trattamento con tobramicina ($p=0,0001$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Concentrazioni nell'espettorato

Dieci minuti dopo l'inalazione della prima dose di 300 mg di tobramicina, la concentrazione media della tobramicina nell'espettorato è stata pari a 1,237 $\mu\text{g/g}$ (range: da 35 a 7,414 $\mu\text{g/g}$). La tobramicina non si accumula nell'espettorato; dopo 20 settimane di terapia a regime con tobramicina, la concentrazione media della tobramicina nell'espettorato 10 minuti dopo l'inalazione è stata pari a 1,154 $\mu\text{g/g}$ (range: da 39 a 8,085 $\mu\text{g/g}$). È stata osservata un'elevata variabilità delle concentrazioni della tobramicina nell'espettorato. Due ore dopo l'inalazione, le concentrazioni nell'espettorato sono diminuite fino a raggiungere approssimativamente il 14% dei livelli di tobramicina misurati 10 minuti dopo l'inalazione.

Concentrazioni sieriche

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

Acido solforico (E513) (per la regolazione del pH)

Idrossido di sodio (E524) (per la regolazione del pH)

Azoto (E941)

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni

Solo monouso. Il contenuto dell'intera fiala deve essere utilizzato immediatamente dopo la sua apertura (vedere paragrafo 6.6). Eliminare il contenuto residuo.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Una volta tolti dal frigorifero, o se un frigorifero non è disponibile, i sacchetti contenenti Tobramicina SUN (intatti o aperti) possono essere conservati fino a 25 °C per un periodo massimo di 28 giorni.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tobramicina SUN 300 mg/5 ml è confezionata in fiale di polietilene a bassa densità pronte per l'uso contenenti 5 ml di soluzione da nebulizzare. Le fiale sono confezionate in sacchetti di alluminio, ogni sacchetto contiene 4 fiale che corrispondono a 2 giorni di trattamento.

Confezioni da 56, 112 o 168 fiale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il contenuto dell'intera fiala deve essere usato immediatamente dopo l'apertura e la soluzione non utilizzata deve essere scartata. Le fiale aperte non devono mai essere conservate per un loro riutilizzo.

La soluzione delle fiale di Tobramicina SUN è normalmente incolore o di colore giallino, ma questo può variare e qualche volta può essere di un giallo più scuro; ciò non indica una perdita di attività del prodotto se lo stesso è stato conservato come raccomandato.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Paesi Bassi

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

044611010 - "300 Mg/5 MI Soluzione Per Nebulizzatore" 56 Fiale In Ldpe Da 5 MI
044611022 - "300 Mg/5 MI Soluzione Per Nebulizzatore" 112 Fiale In Ldpe Da 5 MI
044611034 - "300 Mg/5 MI Soluzione Per Nebulizzatore" 168 Fiale In Ldpe Da 5 MI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 luglio 2017
Data del rinnovo più recente: 21 dicembre 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco