

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vantobra 170 mg soluzione per nebulizzatore

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala monodose da 1,7 mL contiene 170 mg di tobramicina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per nebulizzatore.

Soluzione da limpida a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vantobra è indicato per la gestione dell'infezione polmonare cronica dovuta a *Pseudomonas aeruginosa* in pazienti a partire da 6 anni di età affetti da fibrosi cistica (FC).

Gli orientamenti ufficiali in materia di uso corretto degli agenti antibatterici devono essere tenuti in considerazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose di Vantobra è la stessa per tutti i pazienti all'interno della fascia d'età approvata, indipendentemente dall'età o dal peso. La dose raccomandata è di una fiala (170 mg/1,7 mL) somministrata due volte al giorno (ossia una dose giornaliera totale di 2 fiale) per 28 giorni. L'intervallo fra le dosi deve approssimarsi per quanto possibile a 12 ore e non essere meno di 6 ore.

Vantobra viene assunto in cicli alterni di 28 giorni. Devono essere mantenuti un ciclo di 28 giorni di terapia attiva (periodo di trattamento) e 28 giorni di pausa dal trattamento (periodo di non trattamento).

Dosi saltate

Nell'eventualità di una dose dimenticata, se rimangono più di 6 ore fino alla dose successiva, il paziente deve inalare la dose non appena possibile. Se rimangono meno di 6 ore fino alla dose successiva in programma, il paziente deve attendere fino alla prossima dose, senza alcuna inalazione ulteriore per compensare la dose dimenticata.

Durata del trattamento

Il trattamento deve procedere su base ciclica fino a quando il medico ritiene che il paziente tragga beneficio clinico dalla terapia, considerando che non vi sono dati disponibili in merito alla sicurezza a lungo termine di Vantobra. Se è evidente un deterioramento clinico dello stato polmonare, si deve considerare una terapia anti-*pseudomonas* aggiuntiva o alternativa. Vedere anche le informazioni sul beneficio clinico e la tollerabilità ai paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Per questa popolazione non ci sono dati sufficienti che sostengano una raccomandazione a favore o contro un aggiustamento della dose.

Compromissione renale

Per questa popolazione non ci sono dati che sostengano una raccomandazione a favore o contro un aggiustamento della dose di Vantobra. Vedere anche le informazioni sulla nefrotossicità al paragrafo 4.4, e le informazioni sull'eliminazione al paragrafo 5.2.

Compromissione epatica

Non sono stati effettuati studi su pazienti con compromissione epatica. Poiché tobramicina non è metabolizzata, non si prevede un effetto della compromissione epatica sull'esposizione alla tobramicina.

Pazienti dopo trapianto di organi

Non ci sono dati adeguati sull'uso di tobramicina per inalazione nei pazienti sottoposti a trapianto di organi. Nessuna raccomandazione a favore o contro un aggiustamento della dose può essere avanzata per i pazienti successivamente al trapianto di organi.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Vantobra nei bambini di età inferiore a 6 anni.

Modo di somministrazione

Per inalazione.

Vantobra è somministrato per inalazione usando il boccaglio nebulizzatore Tolero, fornito nella confezione. Per le istruzioni dettagliate sull'uso, vedere paragrafo 6.6.

Vantobra non deve essere somministrato per altre vie oppure utilizzando dispositivi diversi da quello fornito nella confezione. L'uso di nebulizzatori diversi e non testati può alterare il deposito del principio attivo in sede polmonare. A sua volta, questo può alterare l'efficacia e la sicurezza del prodotto.

Laddove i pazienti ricevono numerosi medicinali per inalazione e fisioterapia toracica, si raccomanda di usare Vantobra per ultimo.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ototossicità

Con gli aminoglicosidi parenterali è stata riportata ototossicità, insorta sia come tossicità uditiva (perdita dell'udito) sia come tossicità vestibolare. La tossicità vestibolare può manifestarsi con vertigini, atassia o capogiro. Il tinnito può essere un segnale di ototossicità e, pertanto, la comparsa di questo sintomo richiede prudenza.

Con gli aminoglicosidi parenterali è stata osservata tossicità uditiva, misurata mediante il riferimento di perdita dell'udito o in base alle valutazioni audiometriche, e può essere considerata anche per la via di somministrazione inalatoria. Negli studi in aperto e nell'esperienza post-marketing, è insorta perdita dell'udito in alcuni pazienti con anamnesi di utilizzo pregresso o concomitante di aminoglicosidi per via

endovenosa. I medici devono prendere in considerazione il potenziale ruolo degli aminoglicosidi nell'esordio di tossicità vestibolare e cocleare, ed eseguire opportune valutazioni della funzionalità uditiva durante la terapia con Vantobra.

Nei pazienti con un rischio predisponente per via di terapia sistemiche pregresse e prolungate con gli aminoglicosidi, può essere necessario considerare una valutazione audiologica prima dell'inizio della terapia con Vantobra. Se un paziente riporta tinnito o perdita dell'udito durante la terapia con aminoglicosidi, il medico deve considerare di effettuare una valutazione audiologica.

Nei pazienti che presentano mutazioni del DNA mitocondriale (in particolare la sostituzione A con G al nucleotide 1555 nel gene 12S rRNA) il rischio di ototossicità è maggiore, anche se i livelli sierici di aminoglicosidi rientrano nell'intervallo raccomandato durante il trattamento. In questi pazienti devono essere considerate opzioni terapeutiche alternative.

Nei pazienti con anamnesi materna di mutazioni rilevanti o di sordità indotta da aminoglicosidi, occorre considerare trattamenti alternativi o test genetici prima della somministrazione.

Nefrotossicità

È stata associata nefrotossicità con la terapia con aminoglicosidi parenterali. Non sono emerse evidenze di nefrotossicità durante gli studi clinici con tobramicina e Vantobra per inalazione. Si deve procedere con cautela al momento di prescrivere Vantobra ai pazienti con disfunzione renale nota o sospetta. In base all'attuale pratica clinica, è necessario valutare la funzionalità renale al basale. I livelli di urea e di creatinina devono essere riesaminati dopo 6 cicli completi di terapia con Vantobra (180 giorni di terapia con aminoglicosidi per nebulizzazione).

Monitoraggio delle concentrazioni sieriche di tobramicina

I pazienti con disfunzione uditiva o renale nota o sospetta devono essere monitorati per le concentrazioni sieriche di tobramicina. Se si manifesta oto- o nefrotossicità in un paziente trattato con Vantobra, la terapia con tobramicina deve essere sospesa fino a quando la concentrazione sierica scende al di sotto di 2 µg/mL.

Concentrazioni sieriche superiori a 12 µg/mL sono associate a tossicità da tobramicina e il trattamento deve essere sospeso se le concentrazioni superano tale livello.

La concentrazione sierica di tobramicina deve essere monitorata solo con metodi validati. Il prelievo ematico mediante puntura del dito non è raccomandato, a causa del rischio di contaminazione del campione.

Broncospasmo

Può verificarsi broncospasmo con i medicinali inalatori e ciò è stato riportato con l'uso di tobramicina per nebulizzazione. Il broncospasmo deve essere trattato come opportuno dal punto di vista clinico.

La prima dose di Vantobra deve essere usata sotto supervisione di un medico, dopo somministrazione di un broncodilatatore se questo rientra nell'attuale regime per il paziente. Il FEV₁ (volume espirato forzato nel primo secondo) deve essere misurato prima e dopo la nebulizzazione.

Se vi sono evidenze di broncospasmo indotto dalla terapia, il medico deve valutare attentamente se i benefici dell'uso continuato di Vantobra siano superiori ai rischi per il paziente. Se si sospetta una reazione allergica, Vantobra deve essere sospeso.

Disturbi neuromuscolari

Vantobra deve essere usato con estrema cautela nei pazienti affetti da disturbi neuromuscolari, come morbo di Parkinson o altre condizioni caratterizzate da miastenia, compresa miastenia grave, in quanto gli

aminoglicosidi possono aggravare la debolezza muscolare per via di un effetto simil-curaro sulla funzionalità neuromuscolare.

Emottisi

L'inalazione di soluzioni di tobramicina per via inalatoria può indurre un riflesso di tosse. Il trattamento con Vantobra nei pazienti con emottisi attiva severa deve essere intrapreso solo se i benefici terapeutici sono considerati superiori ai rischi di indurre un'ulteriore emorragia.

Sviluppo di resistenza

Lo sviluppo di *P. aeruginosa* resistente agli antibiotici e di superinfezioni da altri agenti patogeni rappresentano rischi potenziali associati alla terapia antibiotica. Lo sviluppo di resistenza durante la terapia con tobramicina per inalazione può limitare le opzioni di trattamento durante le esacerbazioni acute, e deve essere monitorato.

Altre precauzioni

I pazienti che ricevono terapia concomitante con aminoglicosidi parenterali (o qualsiasi altro medicinale con effetti sull'eliminazione renale, come i diuretici) devono essere monitorati in modo clinicamente appropriato, prendendo in considerazione il rischio di tossicità cumulativa. Questo include il monitoraggio delle concentrazioni sieriche di tobramicina.

La sicurezza e l'efficacia nei pazienti con colonizzazione di *Burkholderia cepacia* non sono state studiate.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Sulla base del profilo di interazione per tobramicina in seguito alla somministrazione per via endovenosa e per aerosol, l'uso concomitante e/o sequenziale di Vantobra non è raccomandato con altri medicinali potenzialmente nefrotossici oppure ototossici, ad esempio:

- anfotericina B, cefalotina, ciclosporina, tacrolimus, poliximine (rischio di aumentata nefrotossicità);
- composti del platino (rischio di aumentata nefrotossicità e ototossicità).

L'uso concomitante di Vantobra con composti diuretici (come acido etacrinico, furosemide, urea o mannitolo) non è raccomandato. Tali composti possono potenziare la tossicità degli aminoglicosidi alterando le concentrazioni di antibiotico nel siero e nei tessuti (vedere paragrafo 4.4).

Altri medicinali riportati come in grado di aumentare la potenziale tossicità degli aminoglicosidi somministrati per via parenterale comprendono:

- anticolinesterasi, tossina botulinica (effetti neuromuscolari).

Negli studi clinici, i pazienti che usavano tobramicina per inalazione hanno continuato ad assumere dornase alfa, broncodilatatori, corticosteroidi per inalazione e macrolidi. Non sono state identificate evidenze di interazioni farmacologiche con questi medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso parenterale della tobramicina in donne in gravidanza sono limitati. Non ci sono dati adeguati sull'uso di tobramicina somministrata per inalazione in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano un effetto teratogeno della tobramicina (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia, gli aminoglicosidi possono nuocere al feto (per es. sordità congenita e nefrotossicità) quando vengono raggiunte elevate concentrazioni sistemiche nelle donne in gravidanza. L'esposizione sistemica a seguito dell'inalazione di Vantobra è molto bassa (vedere paragrafo 5.2). Se Vantobra viene usato durante la gravidanza, o se la

paziente inizia una gravidanza mentre assume Vantobra, deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Vantobra non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il beneficio per la donna superi i rischi potenziali per il feto.

Allattamento

Tobramicina è escreta nel latte materno dopo la somministrazione sistemica. La quantità di tobramicina escreta nel latte materno dopo la somministrazione per inalazione non è nota, sebbene si stima che sia molto bassa considerando la bassa esposizione sistemica. A causa della potenziale ototossicità e nefrotossicità nei neonati, si deve decidere se sospendere l'allattamento o interrompere il trattamento con Vantobra, tenendo in considerazione l'importanza della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile o femminile negli studi sugli animali, a seguito della somministrazione sottocutanea (vedere paragrafo 5.3).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi controllati eseguiti con Vantobra, le reazioni avverse più frequenti nei pazienti affetti da fibrosi cistica con infezione da *P. aeruginosa* sono state tosse e disfonia. Altri studi clinici con le soluzioni di tobramicina per nebulizzatore menzionano casi di disfonia e tinnito come gli eventi indesiderati più frequenti che sono stati segnalati in un numero significativamente maggiore di pazienti rispetto a quelli trattati con placebo. Gli episodi di tinnito sono stati transitori e si sono risolti senza dover sospendere la terapia con tobramicina.

Negli studi in aperto e nell'esperienza post-marketing, alcuni pazienti con anamnesi di prolungato uso pregresso o concomitante di aminoglicosidi per via endovenosa hanno accusato perdita dell'udito. Gli aminoglicosidi parenterali sono stati associati con ipersensibilità, ototossicità e nefrotossicità (vedere paragrafo 4.4).

Per Vantobra non sono disponibili dati sulla sicurezza a lungo termine (vedere anche paragrafi 4.2 e 5.1).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse al farmaco riportate per tobramicina soluzione per nebulizzatore sono elencate nella Tabella 1.

Le reazioni avverse al farmaco sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA. All'interno di ciascuna classe di sistemi e organi, le reazioni avverse al farmaco sono classificate in ordine di frequenza, partendo dalle reazioni più frequenti. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Inoltre, per ciascuna reazione avversa viene fornita la categoria di frequenza corrispondente, in base alla convenzione seguente: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$).

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Categoria di frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni		
	Raro	Laringite
	Molto raro	Infezione fungina Candidosi orale
Patologie del sistema emolinfopoietico		
	Molto raro	Linfoadenopatia
Disturbi del sistema immunitario		
	Molto raro	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
	Raro	Anoressia
Patologie del sistema nervoso		
	Raro	Capogiro Afonìa Cefalea
	Molto raro	Sonnolenza
Patologie dell'orecchio e del labirinto		
	Raro	Perdita dell'udito Tinnito
	Molto raro	Dolore all'orecchio Disturbo dell'orecchio
Patologie vascolari		
	Raro	Emottisi Epistassi
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
	Non comune	Dispnea Disfonia Faringite Tosse
	Raro	Asma Disturbi polmonari Fastidio toracico Tosse con catarro Rinite Broncospasmo
	Molto raro	Ipossia Iperventilazione Sinusite
Patologie gastrointestinali		
	Raro	Vomito Ulcerazione della bocca Nausea Disgeusia
	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 tessuto connettivo		
	Molto raro	Dolore dorsale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		
	Raro	Astenia Piressia Dolore Dolore toracico
	Molto raro	Malessere
Esami diagnostici		
	Raro	Test di funzionalità polmonare diminuito

Popolazione pediatrica

Non vi sono state differenze nel profilo di sicurezza fra la popolazione di pazienti pediatrici e adulti trattata con Vantobra.

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 nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

La somministrazione per via inalatoria porta a una bassa biodisponibilità sistemica della tobramicina. I sintomi di sovradosaggio da aerosol possono includere raucedine severa.

In caso di ingestione accidentale di Vantobra, è improbabile che insorga tossicità in quanto tobramicina è scarsamente assorbita dal tratto gastrointestinale integro.

Nell'eventualità di somministrazione inavvertita di Vantobra per via endovenosa, possono verificarsi segni e sintomi di sovradosaggio parenterale di tobramicina, come capogiro, tinnito, vertigini, ipoacusia, distress respiratorio e/o blocco neuromuscolare e compromissione renale.

Il trattamento della tossicità acuta deve comportare l'immediata sospensione di Vantobra e l'esecuzione di test basali per la funzionalità renale. La valutazione delle concentrazioni sieriche di tobramicina può risultare utile nel monitoraggio dei casi di sovradosaggio. Nell'eventualità di qualsiasi sovradosaggio, si deve considerare la possibilità di interazioni farmacologiche, con alterazioni dell'eliminazione di Vantobra o di altri medicinali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico, antibatterici aminoglicosidi, codice ATC: J01GB01

Meccanismo d'azione

Tobramicina è un antibiotico aminoglicosidico prodotto dallo *Streptomyces tenebrarius*. Agisce principalmente interferendo con la sintesi proteica, portando all'alterazione della permeabilità della membrana cellulare, alla progressiva disgregazione della parete cellulare e, in ultima analisi, alla morte cellulare. È battericida a concentrazioni pari o leggermente superiori rispetto alle concentrazioni inibenti.

Breakpoints

I breakpoints di sensibilità stabiliti per la somministrazione parenterale di tobramicina non sono appropriati per la somministrazione per aerosol del medicinale. L'espettorato dei pazienti affetti da fibrosi cistica evidenzia un'azione inibitoria sull'attività biologica locale degli aminoglicosidi per inalazione. Per questo motivo, per la soppressione della crescita di *P. aeruginosa* e il controllo dell'attività battericida è necessario che le concentrazioni nell'espettorato, successivamente al trattamento con tobramicina per inalazione, superino di dieci-venticinque volte la concentrazione minima inibitoria (MIC). Negli studi clinici controllati, il 97% dei pazienti in terapia con tobramicina soluzione per nebulizzatore ha ottenuto concentrazioni nell'espettorato superiore di 10 volte rispetto la MIC più alta di *P. aeruginosa* isolato da colture dei pazienti stessi, mentre il 95% dei pazienti trattati con tobramicina soluzione per nebulizzatore ha ottenuto valori superiori di 25 volte rispetto alla MIC più alta.

Sensibilità

In assenza di breakpoints convenzionali di sensibilità per la via di somministrazione inalatoria, deve essere usata cautela nel definire gli organismi sensibili o non sensibili a tobramicina per inalazione.

Negli studi clinici con tobramicina soluzione per via inalatoria (TOBI), gran parte dei pazienti con isolati di *P. aeruginosa* e MIC di tobramicina < 128 µg/mL al basale dimostravano miglioramenti della funzione polmonare a seguito del trattamento con TOBI. I pazienti con un isolato di *P. aeruginosa* presentanti una MIC ≥ 128 µg/mL al basale hanno meno probabilità di ottenere una risposta clinica. Tuttavia, in sette dei 13 pazienti (54%) all'interno degli studi controllati verso placebo che hanno acquisito isolati con MIC ≥ 128 µg/mL durante l'uso di TOBI sono stati riscontrati miglioramenti nella funzione polmonare.

Sulla base dei dati *in vitro* e/o sull'esperienza dagli studi clinici, è prevedibile che gli organismi associati con infezioni polmonari nella FC risponderanno nel modo seguente alla terapia con Vantobra:

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

Il trattamento con cicli di 28 giorni di trattamento e 28 giorni senza trattamento, nell'ambito degli studi clinici, ha evidenziato un aumento limitato ma chiaro delle MIC di tobramicina, amicacina e gentamicina per gli isolati di *P. aeruginosa* testati. Con ogni 6 mesi di ulteriore terapia sono stati ottenuti aumenti incrementali di portata analoga a quelli osservati nei 6 mesi di studi controllati. Il meccanismo di resistenza prevalente agli aminoglicosidi riscontrato negli isolati di *P. aeruginosa* da pazienti affetti da FC con infezione cronica è l'impermeabilità, definita come generale mancanza di sensibilità a tutti gli aminoglicosidi. *P. aeruginosa* isolato dai pazienti con FC, inoltre, ha evidenziato una resistenza adattiva agli aminoglicosidi caratterizzata da reversione alla sensibilità dietro eliminazione dell'antibiotico.

Altre informazioni

Non vi sono evidenze, per i pazienti in trattamento fino a 18 mesi con tobramicina soluzione per nebulizzatore, di un rischio maggiore di acquisizione di *B. cepacia*, *S. maltophilia* o *A. xylosoxidans* rispetto a quanto previsto per i pazienti non trattati. Dall'espettorato dei pazienti in terapia sono state riscontrate più

frequentemente specie di *Aspergillus*. Tuttavia, sequele cliniche come la aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA) sono state riportate raramente e con frequenza simile al gruppo di controllo.

Caratteristiche dell'aerosol

Tabella 2: Dati prestazionali comparativi per i lotti di test clinici e di riferimento: Vantobra/boccaglio nebulizzatore Tolero¹ e TOBI/PARI LC PLUS²

Parametro prestazionale/Farmaco/Combinazione di dispositivi*	Vantobra/Tolero	TOBI/PARI LC PLUS
Sostanza attiva totale rilasciata [mg±DS]	96 ± 4,4	101 ± 8,5
Massa di particelle fini < 5 µm [mg±DS]	72 ± 6,5	65 ± 7,1
Velocità di rilascio della sostanza attiva [mg/min]	27 ± 5,0	7 ± 0,9
Diametro aerodinamico mediano di massa [µm ± DS]	3,8 ± 0,3	3,6 ± 0,4
Deviazione standard geometrica ±DS	1,5 ± 0,0	2,3 ± 0,2
Tempo di nebulizzazione [min]	3,9 ± 0,6	15,3 ± 0,6

*Risultati ottenuti dalla simulazione respiratoria e misurazioni con impattatore a cascata.

¹ collegato ad un'unità eBase Controller o eFlow rapid Controller

² collegato ad un compressore PARI Boy SX

La velocità di somministrazione di Vantobra è indipendente dal pattern respiratorio applicato, ossia adulto o bambino, diversamente da quanto accade per il nebulizzatore a getto PARI LC PLUS.

Efficacia e sicurezza clinica

Dati limitati provenienti da uno studio clinico controllato, nell'arco di un ciclo di trattamento, indicano che il miglioramento della funzione polmonare è stato mantenuto sopra al basale nel corso del periodo di 28 giorni senza trattamento.

A seguito dello studio 12012.101, la percentuale di FEV₁ % prevista per il miglioramento della funzione polmonare, a rapporto con il basale, è aumentata di 8,2 ± 9,4% con Vantobra e del 4,8 ± 9,6% con la terapia di riferimento nel primo ciclo di trattamento, mostrando un'efficacia comparabile (p=0,0005). La riduzione di colonie formanti unità (CFU) quale indicatore della soppressione di *P. aeruginosa* è stata rapportabile fra Vantobra e la terapia di riferimento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

Si prevede che l'esposizione sistemica a tobramicina dopo l'inalazione di Vantobra emerga principalmente dalla parte inalata del medicinale, poiché tobramicina non viene assorbita in misura apprezzabile se somministrata per via orale. L'inalazione della tobramicina nebulizzata produce concentrazioni elevate nell'espettorato e bassi livelli nel plasma.

Per i dati comparativi sugli aerosol, vedere Tabella 2, paragrafo 5.1.

Al termine di un ciclo di 4 settimane di somministrazione di Vantobra (170 mg/1,7 mL due volte al giorno) in pazienti con fibrosi cistica, concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) di tobramicina pari a 1,27 ± 0,81 µg/mL sono state raggiunte circa un'ora dopo l'inalazione. Le concentrazioni nell'espettorato erano superiori e più variabili, con una C_{max} di 1 951 ± 2 187 µg/g. A seguito della somministrazione di una singola dose di Vantobra 170 mg a volontari sani, C_{max} di 1,1 ± 0,4 µg/mL è stata raggiunta dopo un t_{max} di 4 ore circa.

Distribuzione

Meno del 10% di tobramicina si lega alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Tobramicina non è metabolizzata e viene eliminata principalmente in forma immodificata nelle urine.

Eliminazione

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

A seguito della somministrazione per via endovenosa, la tobramicina assorbita per via sistemica è eliminata mediante filtrazione glomerulare. L'emivita di eliminazione della tobramicina dal siero è di circa 2 ore.

Tobramicina non assorbita a seguito della somministrazione per inalazione è probabilmente eliminata soprattutto nell'espettorato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici rivelano che il rischio principale per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione e dello sviluppo, consiste nella tossicità renale e nell'ototossicità. Negli studi di tossicità a dosi ripetute, è stato dimostrato che gli organi bersaglio della tossicità sono i reni e le funzioni vestibolari/cocleari. In generale, emerge tossicità con livelli sistemici di tobramicina superiori a quelli ottenibili con l'inalazione della dose clinica raccomandata.

Non sono stati effettuati studi di tossicologia per la riproduzione con tobramicina somministrata per inalazione. La somministrazione sottocutanea a dosi di 100 mg/kg/die nel ratto e la massima dose tollerata di 20 mg/kg/die nel coniglio durante l'organogenesi sono risultate teratogene. Non è stato possibile valutare la teratogenicità a dosi parenterali più elevate nel coniglio, poiché esse hanno indotto tossicità materna e aborti. Sulla base dei dati disponibili dagli animali, il rischio di tossicità (per es. ototossicità) a livelli di esposizione prenatale non può essere escluso. Tobramicina non ha compromesso la fertilità maschile e femminile nel ratto con dosi sottocutanee fino a 100 mg/kg/die.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Calcio cloruro
Magnesio solfato
Acido solforico (per l'aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparati iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni

Il contenuto di una fiala monodose deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura (vedere paragrafo 6.6).

Stabilità dopo l'apertura della bustina: 4 settimane con conservazione a temperatura inferiore a 25 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Vantobra è fornito all'interno di fiale in polietilene (PE) confezionate in bustine di alluminio sigillate (8 fiale per bustina).

La scatola esterna contiene:

- Una scatola con il medicinale: 56 fiale con soluzione per nebulizzatore all'interno di 7 bustine.
- Una scatola con il boccaglio nebulizzatore Tolero.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il contenuto di una fiala deve essere versato nel recipiente per il farmaco sul boccaglio nebulizzatore Tolero e quindi somministrato per inalazione, fino ad esaurire tutto il farmaco nel recipiente. Il boccaglio nebulizzatore Tolero è azionabile con un'unità di controllo eBase oppure con l'unità di eTrack Controller. I parametri prestazionali emersi dagli studi *in vitro* di caratterizzazione degli aerosol sono identici per le due unità di controllo.

- La nebulizzazione deve avvenire in un locale ben ventilato.
- Il boccaglio nebulizzatore deve essere mantenuto orizzontale durante la procedura.
- Il paziente deve sedersi in posizione diritta durante l'inalazione. L'inalazione deve avvenire respirando in modo normale e senza interruzioni.
- Il boccaglio nebulizzatore Tolero deve essere pulito e disinfettato come descritto nelle istruzioni per l'uso del dispositivo.

Vantobra è una soluzione da limpida a leggermente gialla, tuttavia è possibile osservare una leggera variazione del colore, che non indica perdita di attività purché il prodotto venga conservato come raccomandato.

Vantobra è un medicinale sterile e in soluzione acquosa, esclusivamente monouso. Poiché non contiene conservanti, il contenuto dell'intera fiala deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura, e l'eventuale soluzione non usata deve essere gettata. Le fiale aperte non devono mai essere conservate per essere riutilizzate.

Usare un nuovo boccaglio nebulizzatore Tolero per ogni ciclo di trattamento (28 giorni in trattamento), come fornito con il medicinale.

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

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
82319 Starnberg
Germania

Tel.: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10

Fax: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 30

E-Mail: info@paripharma.com

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

EU/1/18/1350/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 febbraio 2019

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

PARI Pharma GmbH
Lochhamer Schlag 21
82166 Graefelfing
GERMANIA

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).