

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACTITOB 300 mg/4 ml soluzione da nebulizzare in contenitore monodose.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un contenitore monodose da 4 ml contiene Tobramicina 300 mg.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione da nebulizzare in contenitore monodose. Soluzione limpida di colore da lievemente giallo a giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia prolungata dell'infezione polmonare cronica da *Pseudomonas aeruginosa* in pazienti con fibrosi cistica, di età non inferiore ai 6 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

ACTITOB è solo per uso inalatorio e non va utilizzato per via parenterale.

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

La terapia deve essere iniziata da un medico con esperienza nel trattamento della fibrosi cistica.

La dose consigliata per adulti e bambini di età superiore ai 6 anni è pari ad un contenitore monodose (300 mg) due volte al giorno (mattino e sera) per un periodo di 28 giorni. L'intervallo tra le due dosi deve essere il più vicino possibile alle 12 ore. Dopo 28 giorni di terapia con ACTITOB i pazienti devono interrompere il trattamento per i 28 giorni successivi.

Si deve rispettare il regime a cicli alterni (un ciclo di 28 giorni di terapia seguiti da 28 giorni di interruzione del trattamento).

Bambini di età inferiore ai 6 anni

L'efficacia e la sicurezza di ACTITOB non sono state dimostrate in pazienti di età inferiore ai 6 anni.

Anziani

La tobramicina deve essere usata con cautela nei pazienti anziani con funzionalità renale ridotta (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con alterata funzione renale

La tobramicina deve essere usata con cautela nei pazienti con disfunzione renale accertata o sospetta. ACTITOB deve essere sospeso in caso di nefrotossicità finché la concentrazione sierica della tobramicina risulta inferiore a 1µg/mL (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza epatica

Non sono necessarie modifiche alla posologia di ACTITOB in caso di insufficienza epatica.

VC2/2013/146 - IT/H/0133/001/II/024

Il dosaggio non è stabilito in base al peso corporeo. È previsto che tutti i pazienti ricevano un contenitore monodose di ACTITOB (300 mg di tobramicina) due volte al giorno.

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 ACTITOB 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-pseudomonale aggiuntiva.

Modo di somministrazione

Il contenitore monodose deve essere aperto immediatamente prima dell'uso; l'eventuale soluzione non utilizzata immediatamente non deve essere conservata per un riutilizzo, ma deve essere eliminata.

La somministrazione di ACTITOB va effettuata rispettando rigorosamente le norme igieniche generali. L'apparecchiatura usata deve essere pulita e funzionante; il nebulizzatore, di uso strettamente personale, va tenuto accuratamente pulito e deve essere regolarmente disinfettato.

Per la pulizia e disinfezione del nebulizzatore, attenersi alle istruzioni fornite con il nebulizzatore.

Dose massima giornaliera tollerata

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

Istruzioni per l'apertura del contenitore:

- 1) Flettere il contenitore monodose nelle due direzioni
- 2) Staccare il contenitore monodose dalla striscia prima sopra e poi al centro
- 3) Aprire il contenitore monodose ruotando l'aletta nel senso indicato dalla freccia
- 4) Esercitando una moderata pressione sulle pareti del contenitore monodose far uscire il medicinale e versarlo nell'ampolla del nebulizzatore.

L'intero contenuto del contenitore monodose (300 mg) versato nel nebulizzatore va somministrato tramite un'inalazione della durata di circa 15 minuti, utilizzando un nebulizzatore riutilizzabile PARI LC PLUS con compressore PARI TURBO BOY (velocità di rilascio del farmaco 6.2 mg/min, rilascio totale del farmaco 92.8 mg, diametro di massa media aerodinamica: D₁₀ 0.65 µm, D₅₀ 3.15µm, D₉₀ 8.99µm) o un nebulizzatore riutilizzabile PARI LC SPRINT con compressore PARI BOY Sx (velocità di rilascio del farmaco 6.7 mg/min, rilascio totale del farmaco 99.8 mg, diametro di massa media aerodinamica: D₁₀ 0.70 µm, D₅₀ 3.36µm, D₉₀ 9.41µm).

ACTITOB viene inalato 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, se ne raccomanda l'assunzione nel seguente ordine: broncodilatatore, fisioterapia respiratoria, altri farmaci per via inalatoria ed infine ACTITOB.

ACTITOB non deve essere miscelato con altri medicinali per uso inalatorio.

4.3 Controindicazioni

La somministrazione di ACTITOB è controindicata in tutti i pazienti con ipersensibilità accertata nei confronti di tobramicina, di qualsiasi aminoglicoside o di uno qualsiasi degli eccipienti.

E' inoltre controindicata in pazienti trattati con potenti diuretici, come la furosemide o l'acido etacrinico, di cui è stata provata l'ototossicità.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Avvertenze generali

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

La funzione renale e quella dell'ottavo nervo cranico devono essere tenute sotto stretta osservazione in pazienti con alterata funzione renale accertata o sospetta e anche in pazienti la cui funzione renale è inizialmente normale ma che sviluppano segni di disfunzione renale durante la terapia. In caso di alterata funzione renale, vestibolare, e/o uditiva è necessario interrompere la terapia o aggiustare il dosaggio.

La concentrazione sierica della tobramicina deve essere monitorata mediante prelievo di sangue venoso e non campionando il sangue mediante la puntura del dito, che non rappresenta un metodo di dosaggio convalidato. E' stato osservato che la contaminazione della pelle delle dita durante la preparazione e la nebulizzazione della tobramicina può portare a falsi aumenti dei livelli sierici del farmaco. Questa contaminazione non può essere completamente evitata lavandosi le mani prima di eseguire il test.

Broncospasmo

Il broncospasmo può insorgere in seguito a somministrazione di medicinali per via inalatoria ed è stato segnalato anche 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 (volume espiratorio forzato) 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, ACTITOB deve essere sospeso. Il broncospasmo va trattato nel modo clinicamente appropriato.

Disturbi neuromuscolari

La tobramicina deve essere usata con grande cautela nei pazienti affetti da disturbi neuromuscolari quali Parkinsonismo o altre condizioni caratterizzate da miastenia, inclusa la miastenia grave, poichè gli aminoglicosidi possono aggravare la debolezza muscolare a causa di un potenziale effetto curarosimile 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 medicinale va comunque usato con cautela nei pazienti con accertata o sospetta disfunzione renale e devono essere controllate le concentrazioni sieriche di tobramicina, ad esempio devono essere misurati i livelli sierici dopo due o tre dosi, in modo da poter aggiustare il dosaggio se necessario, e anche a intervalli di tre o quattro giorni durante la terapia. In caso di cambiamenti nella funzione renale, i livelli sierici devono essere misurati più frequentemente e il dosaggio o gli intervalli di somministrazione devono essere adeguati. I pazienti con grave insufficienza renale, cioè con creatinina sierica

>2 mg/dl (176.8 µmol/l) non sono stati inclusi negli studi clinici. L'attuale prassi clinica prevede che sia valutata la funzionalità renale di base. La funzionalità renale deve inoltre essere rivalutata periodicamente controllando i livelli di urea e creatinina almeno ogni 6 cicli completi di terapia con tobramicina (180 giorni di trattamento con tobramicina per nebulizzazione).

In caso di evidenza di nefrotossicità, la terapia con tobramicina deve essere interrotta fino a quando le concentrazioni sieriche minime di farmaco scendano al di sotto di 2 µg/ml. La terapia con tobramicina può essere poi ripresa a discrezione del medico. I pazienti che ricevono contemporaneamente una terapia con un aminoglicoside per via parenterale devono essere tenuti sotto stretto controllo, tenendo conto del rischio di tossicità cumulativa.

Il controllo della funzione renale è di particolare importanza nei pazienti anziani per i quali la ridotta funzione renale potrebbe non essere messa in evidenza dai risultati dei controlli di routine, quali l'urea plasmatica o la creatinina sierica. La determinazione della clearance della creatinina potrebbe essere più significativa.

Le urine devono essere esaminate per un'aumentata escrezione di proteine, cellule e cilindri.

Deve essere misurata periodicamente la creatinina sierica o la clearance della creatinina (da preferire rispetto all'urea plasmatica).

Ototossicità

In seguito all'uso di aminoglicosidi è stata riportata ototossicità che si è manifestata sia come tossicità uditiva (ipoacusia o audiometria anormale) che come tossicità vestibolare (vertigini, atassia o capogiri).

Nel corso della terapia con tobramicina, nell'ambito di studi clinici controllati, sono stati osservati ipoacusia e vertigini di entità modesta, al contrario con altri farmaci contenenti tobramicina per nebulizzazione, in studi clinici controllati, non si sono osservati fenomeni di tossicità uditiva misurati come lamentela di perdita di udito o mediante esami audiometrici.

In studi aperti e dall'esperienza successiva alla commercializzazione, alcuni pazienti con anamnesi di uso prolungato, sia precedente sia concomitante, di aminoglicosidi per via intravenosa hanno manifestato perdita dell'udito.

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, poichè si tratta di un sintomo di ototossicità. Se il paziente riferisce tinnito o perdita dell'udito nel corso della terapia con aminoglicosidi, il medico deve considerare l'opportunità di predisporre accertamenti audiologici. Quando possibile, si raccomanda di effettuare periodici controlli audiometrici nei pazienti che fanno uso continuativo del farmaco in quanto sono particolarmente a rischio di ototossicità. I pazienti che ricevono contemporaneamente una terapia con aminoglicosidi per via parenterale devono essere sottoposti a controlli clinici, tenendo conto del rischio di tossicità cumulativa.

Emottisi

L'inalazione di soluzioni nebulizzate può indurre il riflesso della tosse. L'uso di tobramicina inalatoria 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, in alcuni pazienti trattati per via inalatoria con tobramicina è stato osservato un aumento delle Concentrazioni Minime Inibitorie (MICs) 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 "Proprietà farmacodinamiche"). Negli studi clinici non ci sono dati riguardanti pazienti con infezioni di "*Burkholderia cepacia*".

Per informazioni relative alla somministrazione durante la gravidanza e l'allattamento vedere paragrafo 4.6 "Gravidanza e allattamento".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Si deve evitare l'uso concomitante o sequenziale di Actitob con altri farmaci con potenziale azione nefrotossica o ototossica. Alcuni diuretici possono aumentare la tossicità aminoglicolico-sidica alterando le concentrazioni antibiotiche nel siero e nei tessuti. Actitob non si deve somministrare in concomitanza a furosemide, acido etacrinico, urea o mannitolo.

Altri medicinali che aumentano la potenziale tossicità degli aminoglicosidi somministrati per via parenterale sono: amfotericina B, cefalotina, ciclosporina, tacrolimus, polimixina (aumentato rischio di nefrotossicità); composti del platino (aumentato rischio di nefrotossicità e oto-tossicità); Anticolinesterasici, tossina botulinica: la combinazione con tobramicina deve essere evitata a causa dei loro effetti neuromuscolari.

Altro

Nell'ambito degli studi clinici, i pazienti che hanno assunto tobramicina per via inalatoria contemporaneamente a mucolitici, dornase alfa, β agonisti, corticosteroidi per via inalatoria ed altri antibiotici antipseudomonas orali o parenterali, hanno mostrato eventi avversi simili a quelli del gruppo di controllo.

4.6 Gravidanza ed allattamento

ACTITOB non deve essere utilizzato in corso di gravidanza e 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 ACTITOB viene usato nel corso della gravidanza, o se la paziente rimane incinta nel corso della terapia con ACTITOB, è necessario informarla del rischio potenziale per il feto.

Allattamento

La tobramicina somministrata per via sistemica viene escreta nel latte materno. Non si è a conoscenza se la somministrazione di tobramicina per via inalatoria 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 ACTITOB.

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

Non sono stati effettuati studi riguardanti l'effetto sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Sulla base delle segnalazioni di reazioni avverse del farmaco, si ritiene improbabile che la tobramicina produca effetti sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari. Ciononostante, poiché è possibile l'insorgenza di capogiri e/o vertigini, i pazienti che si accingono a guidare o a usare macchinari dovranno tenere conto di ciò.

4.8 Effetti indesiderati

Nell'ambito di studi clinici controllati (4) e studi clinici non controllati (1) con ACTITOB (565 pazienti trattati) le più reazioni comuni sono state quelle relative al sistema respiratorio (tosse e disfonia).

Le reazioni avverse segnalate nella sperimentazione clinica (vedi sotto) sono classificate in: comuni ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rare ($< 1/10.000$).

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed Infestazioni	Infezione fungina, candidiasi orale	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Non comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini, ipoacusia, sordità neurosensoriale (v. sezione 4.4)	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse, disfonia	Comune
	Volume Espiratorio Forzato ridotto, dispnea, rantoli, emottisi, dolore orofaringeo, tosse produttiva	Non comune
Patologie gastrointestinali	Ipersecrezione salivare, glossite, dolore dell'addome superiore, nausea	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, fastidio al torace, secchezza delle mucose	Non comune
Esami diagnostici	Aumento delle transaminasi	Non comune

In studi clinici controllati con altri farmaci per nebulizzazione che contengono tobramicina, la disfonia e il tinnito sono stati gli unici effetti indesiderati significativamente più frequenti nei pazienti trattati con tobramicina; 13% tobramicina vs. 7% controllo e 3% tobramicina vs. 0% controllo, rispettivamente. Questi episodi di tinnito erano transitori e risolti senza interrompere la terapia con tobramicina, e non erano associati ad una perdita di udito permanente al test

audiografico. Il rischio di tinnito non aumentava con cicli ripetuti di esposizione a tobramicina.

Ulteriori effetti indesiderati, alcuni dei quali sono comuni sequele di disturbi latenti, ma dove non si può escludere una relazione causale con tobramicina, erano: espettorato scolorito, infezioni respiratorie, mialgia, polipi nasali ed otite media.

Inoltre, da dati cumulativi post-marketing con prodotti contenenti tobramicina nebulizzata sono state segnalate le seguenti reazioni avverse (stessa classificazione di frequenza sopra riportata):

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni e infestazioni	Laringite	rara
	Infezione fungina, candidosi orale	Molto rara
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfoadenopatia	Molto rara
Patologie del sistema immunitario	Ipersensibilità	Molto rara
Patologie del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	Rara
Patologie del sistema nervoso	Capogiri, mal di testa, afonia	Rara
	Sonnolenza	Molto rara
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito, perdita dell'udito (v. sezione 4.4)	Rara
	Disturbo dell'orecchio, dolore dell'orecchio	Molto rara
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse, faringite, disfonia, dispnea	Non comune
	Broncospasmo, fastidio al torace, disturbo polmonare, emottisi, epistassi, rinite, asma, tosse produttiva	Rara
	Iperventilazione, ipossia, sinusite	Molto rara
Patologie gastrointestinali	Disgeusia, ulcere della bocca, vomito, nausea	Rara
	Diarrea, dolore addominale	Molto rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Rara
	Orticaria, prurito	Molto rara
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mal di schiena	Molto rara
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, piressia, dolore al petto, dolore	Rara
	Malessere	Molto rara
Esami diagnostici	Test della funzionalità polmonare diminuito	Rara

In studi aperti e nell'esperienza post-marketing alcuni pazienti, con una storia di precedente uso prolungato o concomitante di aminoglicosidi somministrati per via endovenosa, hanno riportato perdita dell'udito (vedi par. 4.4)

Gli aminoglicosidi per via parenterale sono stati associati ad ipersensibilità, ototossicità e nefrotossicità (vedere paragrafi 4.3 "Controindicazioni" e 4.4 "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego").

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo "www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili".

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Per somministrazione inalatoria la tobramicina ha una ridotta biodisponibilità sistemica. I sintomi da sovradosaggio di aerosol possono comprendere grave raucedine.

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

In caso di somministrazione per errore di ACTITOB per via endovenosa è possibile che si presentino segni e sintomi di un sovradosaggio di tobramicina parenterale che comprendono capogiri, tinnito, vertigini, perdita di capacità uditiva, difficoltà respiratoria e/o blocco neuromuscolare e danno renale.

Trattamento

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antibiotici aminoglicosidici, Codice ATC: J01GB01

La tobramicina è un antibiotico aminoglicosidico prodotto dallo *Streptomyces tenebrarius*. La sostanza agisce principalmente interferendo con la sintesi delle proteine, 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 di tobramicina non sono appropriati per la somministrazione inalatoria del medicinale. L'escreato di pazienti affetti da fibrosi cistica possiede un'azione inibitoria nei confronti dell'attività biologica locale degli aminoglicosidici

somministrati per via inalatoria. Ciò richiede concentrazioni nell'escreato di tobramicina nebulizzata da dieci a venticinque volte superiori alla MIC (Concentrazione Minima Inibente), rispettivamente per l'inibizione della crescita e per l'attività battericida nei confronti di *P. aeruginosa*. In studi clinici controllati, il 90% dei pazienti trattati con tobramicina ha raggiunto concentrazioni nell'escreato 10 volte superiori alla più alta MIC per *P. aeruginosa* e l'84% dei pazienti trattati con tobramicina ha raggiunto un valore pari a 25 volte la MIC più elevata. 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 mancanza dei breakpoints di sensibilità per la via di somministrazione inalatoria, deve essere posta cautela nel definire i microrganismi come sensibili o non sensibili alla tobramicina somministrata per via inalatoria.

In studi clinici con tobramicina nebulizzata, la maggior parte dei pazienti (88%) con isolati di *P. aeruginosa* con MIC basali per la tobramicina $<128 \mu\text{g/mL}$ hanno mostrato un miglioramento nella funzionalità polmonare in seguito al trattamento con tobramicina. In pazienti con isolati di *P. aeruginosa* con valori basali di MIC $\geq 128 \mu\text{g/mL}$ è meno probabile ottenere una risposta clinica.

In base a dati in vitro e/o dall'esperienza ottenuta negli studi clinici, ci si può aspettare la seguente risposta terapeutica dagli organismi associati a infezioni polmonari in pazienti affetti da fibrosi cistica:

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>

In studi clinici il trattamento con tobramicina ha mostrato un piccolo ma chiaro aumento nelle concentrazioni minime inibitorie di tobramicina, amikacina e gentamicina per gli isolati di *P. aeruginosa* testati. Ogni 6 mesi aggiuntivi di trattamento hanno determinato aumenti incrementali di entità simile a quelli osservati nei sei mesi di studi controllati. Il meccanismo prevalente di resistenza agli aminoglicosidi, riscontrato negli isolati di *P. aeruginosa* da infezione cronica di pazienti affetti da fibrosi cistica, è l'impermeabilità, definita come mancanza generale di sensibilità a tutti gli aminoglicosidi. *P. aeruginosa* isolati da pazienti affetti da fibrosi cistica hanno anche dimostrato resistenza adattativa all'aminoglicoside, caratterizzata da riconversione a sensibilità alla sospensione del trattamento.

Altre informazioni

In studi clinici controllati, il trattamento con ACTITOB effettuato a cicli alterni come descritto precedentemente ha condotto a un miglioramento della

funzionalità polmonare, con mantenimento dei risultati al di sopra dei valori basali per la durata della terapia e nei 28 giorni successivi.

Negli studi clinici con tobramicina non ci sono dati in pazienti di età inferiore ai 6 anni.

Non c'è evidenza che i pazienti sottoposti fino a 18 mesi di trattamento con tobramicina siano più a rischio di acquisizione di *B. cepacia*, *S. maltophilia* o *A. xylosoxidans*, di quanto ci si possa aspettare per i pazienti non trattati con tobramicina. Nell'escreato dei pazienti trattati con tobramicina sono state riscontrate più frequentemente specie di *Aspergillus*; tuttavia, sequele cliniche come l'Aspergillosi allergica broncopolmonare (ABPA) sono state riscontrate raramente e con frequenza simile a quella del gruppo di controllo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

In seguito a somministrazione orale soltanto lo 0.3-0.5% del farmaco compare nelle urine, a prova dell'assorbimento sistemico. Dopo somministrazione per nebulizzazione a 6 pazienti affetti da fibrosi cistica, la biodisponibilità media assoluta era circa il 9.1% della dose. L'assorbimento sistemico della tobramicina è molto ridotto, quando viene somministrata per inalazione mediante aerosol, con un assorbimento limitato del farmaco inalato nel sistema circolatorio; si stima che approssimativamente il 10% della quantità di farmaco inizialmente nebulizzato si depositi nei polmoni e che il restante 90% o rimanga nel nebulizzatore o si accumuli nel tratto oro-faringeo e venga deglutito, oppure venga espirato nell'atmosfera.

Concentrazioni nell'escreato: dieci minuti dopo l'inalazione della prima dose da 300 mg di ACTITOB, la concentrazione media di tobramicina nell'escreato è di 695.6 µg/g (intervallo: da 36 a 2638 µg/g). Tobramicina non si accumula nell'escreato; dopo 20 settimane di terapia con il regime di ACTITOB, la concentrazione media di tobramicina nell'escreato 10 minuti dopo l'inalazione è di 716.9 µg/g (intervallo: da 40 a 2530 µg/g). È stata osservata un'elevata variabilità nella concentrazione di tobramicina nell'escreato. Due ore dopo l'inalazione, la concentrazione nell'escreato diminuisce approssimativamente al 14% dei livelli di tobramicina misurati 10 minuti dopo l'inalazione.

Concentrazione nel siero: la concentrazione mediana di tobramicina nel siero dopo un'ora dall'inalazione di una dose singola da 300 mg di ACTITOB da parte di un paziente affetto da fibrosi cistica è di 0.68 µg/mL (intervallo: da 0.06 µg/mL a 1.89 µg/mL). Dopo 20 settimane di terapia con il regime di tobramicina, la concentrazione mediana di tobramicina nel siero un'ora dopo la dose è di 1.05 µg/mL (intervallo: da sotto il limite di quantificazione a 3.41 µg/mL).

Eliminazione

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

In seguito a somministrazione intravenosa, la tobramicina assorbita a livello sistemico è eliminata principalmente per filtrazione glomerulare. L'emivita di eliminazione della tobramicina dal siero è approssimativamente di 2 ore. Meno del 10% di tobramicina è legata alle proteine plasmatiche.

La tobramicina somministrata ma non assorbita viene probabilmente eliminata principalmente nell'escreato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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 alle dosi utilizzate in terapia per via inalatoria.

In studi preclinici, la somministrazione di tobramicina per via inalatoria fino a 28 giorni consecutivi ha determinato modesti segni di irritazione a livello del tratto respiratorio, non specifici e completamente reversibili (alla sospensione del trattamento), e segni di tossicità renale evidenti alle dosi più alte.

Non sono stati effettuati studi di tossicologia riproduttiva con tobramicina somministrata per via inalatoria, ma la somministrazione sottocute durante l'organogenesi e nella prima fase dello sviluppo fetale di dosi fino a 100 mg/Kg/die, nel ratto, non si è rivelata teratogena.

Nel coniglio dosi di 20-40 mg/Kg s.c. hanno provocato tossicità materna e aborti, ma senza evidenza di effetti teratogeni.

Tenendo conto dei dati disponibili sugli animali non si può escludere un rischio di tossicità (ototossicità) a livelli di esposizione prenatale.

In diversi test in vitro e in vivo la tobramicina non è risultata mutagena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio
acido solforico
idrossido di sodio
acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Il contenuto dell'intero contenitore monodose va utilizzato immediatamente dopo la sua apertura.

Il periodo di validità indicato si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

In-use shelf life: le buste contenenti ACTITOB possono essere conservate (intatte o aperte) fino a 25°C per un periodo massimo di 3 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare tra +2 e +8° C (in frigorifero). Conservare nel contenitore originale, per proteggere dalla luce.

La soluzione del contenitore monodose di ACTITOB è normalmente di colore da lievemente giallo a giallo; si potrebbero osservare alcune variazioni di colore che non indicano una perdita di attività del medicinale se lo stesso è conservato in modo corretto.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

ACTITOB viene fornito in contenitori monodose da 4 ml di polietilene, in buste sigillate contenenti ciascuna 4 contenitori monodose.

Astucci da 16, 28 e 56 contenitori monodose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Monouso.

Utilizzare immediatamente dopo la prima apertura del contenitore monodose. Il contenitore monodose e i rifiuti derivati dal medicinale devono essere gettati immediatamente dopo l'uso.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Master Pharma s.r.l., Via G. Chiesi 1 - PARMA

8. NUMERO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

16 contenitori monodose: 036649010

28 contenitori monodose: 036649022

56 contenitori monodose: 036649034

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

23 Marzo 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA di

Agenzia Italiana del Farmaco