

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tobramicină Via pharma 300 mg/5 ml soluție de inhalat prin nebulizator

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare fiolă a 5ml conține tobramicină 300 mg ca doză unică.  
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție de inhalare prin nebulizator  
Soluție limpede, ușor gălbuie, lipsită de particule vizibile  
pH 4,0 – 5,0  
Osmolaritate: 150-200 mOsm/Kg

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tobramicină Via pharma este indicată pentru tratamentul de lungă durată al infecțiilor pulmonare cronice produse de *Pseudomonas aeruginosa* în fibroza chistică (FC), la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste.

Trebuie avute în vedere ghidurile oficiale de utilizare corespunzătoare a antibioticelor.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Doza recomandată pentru adulți și copii este de o fiolă de două ori pe zi timp de 28 de zile. Intervalul dintre doze trebuie să fie cât mai aproape de 12 ore și nu mai scurt de 6 ore. După 28 de zile de tratament, pacienții trebuie să oprească terapia cu Tobramicină Via pharma pentru următoarele 28 de zile. Trebuie menținut un ciclu de 28 zile de tratament și 28 zile de pauză.

Dozele nu se modifică în funcție de greutatea corporală. Toți pacienții trebuie să primească câte o fiolă de Tobramicină Via pharma (300 mg de tobramicină) de două ori pe zi.

Tratamentul trebuie inițiat de un medic cu experiență în managementul fibrozei chistice.

##### *Durata tratamentului*

Tratamentul cu Tobramicină Via pharma trebuie continuat sub formă de cicluri de tratament atât timp cât medicul consideră că pacientul are beneficii clinice în urma includerii Tobramicină Via pharma în schema lor de tratament.

Dacă deteriorarea clinică a statusului pulmonar este evidentă, trebuie luată în considerare administrarea adițională a unui tratament anti-*Pseudomonas*. A se vedea, de asemenea, informațiile referitoare la beneficiile clinice și tolerabilitate la pct. 4.4, 4.8 și 5.1.

##### Grupe speciale de pacienți

#### *Pacienți vârstnici (cu vârsta $\geq 65$ de ani)*

Există date insuficiente privind această grupă de pacienți pentru a susține o recomandare pentru ajustarea sau împotriva ajustării dozei de Tobramicină Via pharma.

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

Nu există date la această grupă de pacienți pentru a susține o recomandare pentru ajustarea sau împotriva ajustării dozei de Tobramicină Via pharma. Vă rugăm consultați și informațiile privind nefrotoxicitatea de la pct. 4.4 și cele privind eliminarea de la pct. 5.2.

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Nu au fost efectuate studii la pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece tobramicina nu este metabolizată, nu se anticipează niciun efect al insuficienței hepatice asupra expunerii la tobramicină.

#### *Pacienți post transplant de organ*

Nu există date adecvate privind utilizarea de Tobramicină Via pharma la pacienții care au efectuat un transplant de organ.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea utilizării Tobramicină Via pharma la copii cu vârsta mai mică de 6 ani, nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

#### Mod de administrare

Tobramicină Via pharma se administrează prin inhalare și nu este pentru uz parenteral.

Conținutul unei fiole trebuie golit într-un nebulizator și apoi administrat prin inhalare în aproximativ 15 minute folosind un nebulizator manual reutilizabil, PARI LC Plus, cu un compresor corespunzător. Compresoarele corespunzătoare sunt acelea care, atunci când se atașează la nebulizatorul PARI LC Plus, eliberează un flux de 4-6 l/min și/sau o contrapresiune de 110-217 kPa. Trebuie respectate instrucțiunile de utilizare și întreținere a nebulizatorului și a compresorului date de fabricant.

Tobramicină Via pharma este inhalată în timp ce pacientul stă așezat sau în picioare, cu trunchiul vertical și respiră normal prin piesa bucală a nebulizatorului. Pensarea orificiilor nazale poate ajuta pacientul să respire pe gură. Pacientul trebuie să-și continue programul standard de fizioterapie toracică. Utilizarea bronhodilatatoarelor adecvate trebuie continuată atât timp cât se consideră că sunt necesare. Dacă pacientul utilizează mai multe tratamente pentru tractul respirator, se recomandă ca ele să fie administrate în următoarea ordine: bronhodilatator, fizioterapie toracică, alte medicamente inhalatorii și la final Tobramicină Via pharma.

Doza maximă tolerată /pe zi

Nu a fost stabilită doza maximă tolerată pe zi pentru Tobramicină Via pharma.

#### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare aminoglicozid sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Atenționări generale

Pentru informații referitoare la sarcină sau alăptare vezi pct. 4.6.

Tobramicină Via pharma trebuie folosit cu atenție de pacienții care sunt suspectați sau se cunoaște că au disfuncții renale, auditive, vestibulare sau neuromusculare, sau în cazuri de hemoptizii active severe.

##### Monitorizarea concentrațiilor plasmatiche de tobramicină

La pacienții cu disfuncție auditivă sau renală, cunoscută sau suspectată, trebuie să se monitorizeze concentrațiile plasmatiche ale tobramicinei. Dacă apare oto- sau nefrotoxicitate la un pacient căruia i se

administrează Tobramicină Via pharma, tratamentul cu tobramicină trebuie întrerupt până când concentrația plasmatică scade sub 2 µg/ml. Concentrațiile plasmatică ale tobramicinei trebuie monitorizate la pacienții cărora li se administrează tratament concomitent parenteral cu aminoglicozide (sau alte medicamente care pot afecta eliminarea pe cale renală). Acești pacienți trebuie monitorizați după cum este adecvat din punct de vedere clinic. Concentrația plasmatică a tobramicinei va fi monitorizată doar din probe de sânge recoltate prin puncție venoasă și nu prin recoltarea probelor din deget care este o metodă de determinare nevalidată. S-a observat că contaminarea degetelor cu tobramicină în timpul preparării și administrării tobramicină poate duce la rezultate fals-crescute ale concentrațiilor plasmatică de tobramicină. Această contaminare nu poate fi evitată complet prin spălarea mâinilor înainte de recoltare.

#### Bronhospasm

Poate să apară bronhospasm odată cu inhalarea medicamentelor și a fost raportat în cazul nebulizării tobramicinei. Prima doză de Tobramicină Via pharma trebuie administrată sub supraveghere, folosind înaintea nebulizării un bronhodilatator, dacă acesta face parte din schema de tratament curent a pacientului. VEMS (volumul expirator maxim pe secundă) trebuie măsurat înainte și după nebulizare. Dacă există indicii de bronhospasm indus de tratament la un pacient căruia nu i se administrează un bronhodilatator, testul trebuie repetat cu altă ocazie folosindu-se un bronhodilatator. Apariția bronhospasmului în prezența tratamentului cu bronhodilatator poate indica o reacție alergică. Dacă se suspectează o reacție adversă, administrarea de Tobramicină Via pharma trebuie întreruptă. Bronhospasmul trebuie tratat medical corespunzător.

#### Tulburări neuromusculare

Tobramicină Via pharma trebuie administrat cu mare atenție pacienților cu tulburări neuromusculare precum boala Parkinson sau alte afecțiuni caracterizate prin miastenie, inclusiv miastenien gravis, deoarece aminoglicozidele pot agrava hipotonia musculară din cauza unui potențial efect de tip curarizant asupra funcției neuromusculare.

#### Nefrotoxicitate

Deși nefrotoxicitatea a fost asociată cu tratamentul parenteral cu aminoglicozide, nu au existat dovezi privind nefrotoxicitatea în cursul studiilor clinice efectuate cu tobramicină administrată pe cale inhalatorie.

Medicamentul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu disfuncții renale suspectate sau cunoscute și trebuie monitorizată concentrația plasmatică de tobramicină. Pacienții cu insuficiență renală gravă, cum sunt cei cu valori ale creatininei plasmatică > 2 mg/dl (176,8 µmol/l) nu au fost incluși în studiile clinice.

Practica clinică curentă impune evaluarea funcțiilor renale înainte de începerea tratamentului.

Concentrația plasmatică de uree și creatinină trebuie reevaluate după fiecare 6 cicluri complete de tratament cu Tobramicină Via pharma (180 zile de tratament cu nebulizare de aminoglicozidă).

Vezi și punctul „Monitorizarea concentrațiilor plasmatică de tobramicină” de mai sus.

#### Ototoxicitate

Ototoxicitatea, care se manifestă atât la nivelul componentei acustice, cât și la nivel vestibular, a fost raportată în cazul administrării aminoglicozidelor pe cale parenterală. Efectul toxic la nivel vestibular se poate manifesta prin vertij, ataxie sau amețeli. Ototoxicitatea, măsurată prin sesizări de pierdere a auzului sau prin valori audiometrice, nu a apărut în cursul studiilor clinice controlate, cu tobramicină administrată pe cale inhalatorie prin nebulizator. În studiile clinice deschise și în experiența de după punerea pe piață, unii pacienți cu istoric de utilizare îndelungată, anterioară sau concomitentă a aminoglicozidelor pe cale intravenoasă, au prezentat pierderea auzului. Pacienții care aveau pierdere a auzului au raportat frecvent apariția tinitusului. Medicii trebuie să ia în considerare potențialul aminoglicozidelor de a determina toxicitate vestibulară și cohleară și să efectueze evaluări corespunzătoare ale funcției auditive pe durata tratamentului cu Tobramicină Via pharma. Înainte de a începe administrarea de Tobramicină Via pharma la pacienții cu risc predispus, datorat tratamentului îndelungat, efectuat anterior cu aminoglicozide administrate pe cale sistemică, poate fi necesară evaluarea statusului aparatului auditiv. Apariția bruscă de tinitus, impune prudență deoarece acesta reprezintă o simptomatologie de debut a ototoxicității.

Se recomandă precauție la prescrierea Tobramicină Via pharma la pacienții cu disfuncție auditivă sau vestibulară, cunoscută sau suspectată. Medicii trebuie să aibă în vedere o evaluare a funcției auditive a pacienților care indică orice dovezi ale disfuncției auditive, sau care prezintă un risc crescut de apariție a disfuncției auditive.

Dacă un pacient raportează apariția tinitusului sau pierderea auzului în cursul tratamentului cu aminoglicozide, medicul trebuie să ia în considerare trimiterea acestuia la o evaluare audiologică. Pacienții care primesc concomitent aminoglicozide pe cale parenterală, trebuie monitorizați clinic în mod corespunzător, luând în considerare riscul de toxicitate cumulativă.

Vezi și punctul „Monitorizarea concentrațiilor plasmaticice de tobramicină” de mai sus.

#### Hemoptizia

Inhalarea soluției nebulizate poate produce un reflex de tuse. Administrarea de Tobramicină Via pharma la pacienți cu hemoptizie activă gravă trebuie luată în considerare doar dacă se consideră că beneficiile terapeutice depășesc riscul de a provoca o hemoragie suplimentară.

#### Rezistența microbiană

Siguranța și eficacitatea nu a fost studiată la pacienții cu tulpini de *Burkholderia cepacia*.

În cadrul studiilor clinice, la unii pacienți tratați cu tobramicină pe cale inhalatorie prin nebulizator, s-a evidențiat o creștere a Concentrației Minime Inhibitorii (CMI) a aminoglicozidei pentru izolate testate de *P. aeruginosa*. Există un risc teoretic ca pacienții tratați cu tobramicină pe cale inhalatorie prin nebulizator pot dezvolta izolate de *P. aeruginosa* rezistente la tobramicina administrată intravenos (vezi pct. 5.1).

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii de interacțiuni medicamentoase cu Tobramicină Via pharma.

În studiile clinice, la pacienți tratați concomitent cu tobramicină pe cale inhalatorie prin nebulizator și dornază alfa, beta-agoniști, glucocorticoizi pe cale inhalatorie sau alte antibiotice anti-pseudomonas și administrare orală sau parenterală, au prezentat un profil al reacțiilor adverse similar cu a celor din grupul de control.

Trebuie să se evite administrarea concomitentă și/sau secvențială de Tobramicină Via pharma cu alte medicamente cu potențial neurotoxic, nefrototoxic sau ototoxic. Unele diuretice pot crește toxicitatea aminoglicozidelor prin modificarea concentrației de antibiotic din plasmă și țesuturi. Tobramicină Via pharma nu trebuie administrat concomitent cu furosemid, uree sau manitol.

Alte medicamente pentru care s-a raportat că pot crește potențialul toxic al aminoglicozidelor administrate parenteral includ: amfotericină B, cefalotină, ciclosporină, tacrolimus, polimixine (risc de creștere a nefrotoxicității); derivați de platină (risc de creștere a nefrotoxicității și a ototoxicității); anticolinesterazice, toxină botulinică (efecte neuromusculare).

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Tobramicină Via pharma nu trebuie folosit în cursul sarcinii sau al alăptării decât dacă beneficiile pentru mamă depășesc riscul pentru făt sau sugar.

#### Sarcina

Nu există informații adecvate privind administrarea prin inhalare a tobramicinei la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte teratogene produse de tobramicină (vezi pct. 5.3). Totuși aminoglicozidele pot afecta fătul (de exemplu surditate congenitală) când sunt atinse concentrații sistemice mari la femeia gravidă. În cazul în care Tobramicină Via pharma este folosită în cursul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă pe parcursul tratamentului cu Tobramicină Via pharma, ea trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru făt.

#### Alăptarea

Tobramicina este excretată din circulația sistemică în laptele matern. Nu se știe dacă administrarea de Tobramicină Via pharma produce o concentrație plasmatică suficient de mare de tobramicină astfel încât să fie detectată în laptele matern. Din cauza potențialului ototoxic și nefrotoxic al tobramicinei la copii, trebuie să se decidă dacă se va întrerupe alăptarea sau tratamentul cu Tobramicină Via pharma.

#### Fertilitatea

În cadrul studiilor la animale, nu s-a observat niciun efect asupra fertilității masculine sau feminine după administrarea subcutanată (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Pe baza reacțiilor adverse raportate, se presupune că este puțin probabil ca tobramicina administrată pe cale inhalatorie prin nebulizator să aibă o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### **Rezumatul profilului de siguranță**

Au fost efectuate două studii clinice paralele, randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, cu durata de 24 de săptămâni, cu tobramicină soluție pentru inhalare prin nebulizator, la 520 pacienți cu fibroză chistică cu vârste cuprinse între 6 și 63 ani.

Cele mai frecvente ( $\geq 10\%$ ) reacții adverse raportate în cadrul studiilor placebo-controlate cu tobramicină soluție pentru inhalare prin nebulizator au fost: tuse, faringită, tuse productivă, astenie, rinită, febră, tulburare pulmonară, cefalee, durere toracică, spută decolorată, hemoptizie, anorexie, valori scăzute ale testelor funcției pulmonare, astm bronșic, vărsături, durere abdominală, disfonie, greață și pierdere în greutate.

Majoritatea evenimentelor au fost raportate la frecvențe similare sau mai mari la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Disfonia și tinitusul au fost unicele reacții adverse raportate de un număr semnificativ mai mare de pacienți tratați cu tobramicină soluție de inhalat prin nebulizator; 12,8% pentru tobramicină soluție de inhalat prin nebulizator față de 6,5% în grupul de control și respectiv 3,1% pentru tobramicină soluție de inhalat prin nebulizator față de 0% în grupul placebo. Episoadele de tinitus au fost trecătoare și s-au remis fără a se întrerupe tratamentul cu tobramicina soluție de inhalat prin nebulizator, și nu au fost asociate cu pierderea permanentă a auzului la audiogramele efectuate. Riscul apariției de tinitus nu a crescut în cazul administrării în cicluri repetate a tobramicinei soluție de inhalat prin nebulizator (vezi pct. 4.4 „Ototoxicitate”).

##### **Rezumat al reacțiilor adverse sub formă de tabel**

În cadrul studiilor clinice placebo-controlate, cu durata de 24 săptămâni, și în cadrul studiilor extinse deschise privind tratamentul activ, un total de 313, 264 și 120 pacienți a finalizat tratamentul cu tobramicină soluție de inhalat prin nebulizator, pe o durată de 48, 72 și respectiv 96 de săptămâni.

Tabelul 1 prezintă incidența reacțiilor adverse determinate de tratament în funcție de următoarele criterii: raportate cu o incidență de  $\geq 2\%$  la pacienții cărora li s-a administrat tobramicină soluție de inhalat prin nebulizator, care au apărut cu o frecvență mai mare în brațul de tratament cu tobramicină soluție de inhalat prin nebulizator și care au fost evaluate ca fiind determinate de medicament la  $\geq 1\%$  dintre pacienți.

Reacțiile adverse provenite din studiile clinice sunt enumerate conform clasificării MedDRA pe aparate organe și sisteme. În cadrul fiecărei clase de aparate, organe și sisteme, reacțiile adverse sunt enumerate după frecvență, cu cele mai frecvente prezentate primele. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Suplimentar, categoria de frecvență corespunzătoare care utilizează următoarea convenție (CIOMS III) este menționată pentru fiecare reacție adversă: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ );

rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 1 Reacții adverse provenite din studiile clinice**

<b>Reacții adverse</b>	<b>Categoria de frecvență</b>
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Tulburare pulmonară	Foarte frecvent
Rinită	Foarte frecvent
Disfonie	Foarte frecvent
Decolorarea sputei	Foarte frecvent
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Stare generală de rău	Frecvent
<b>Investigații diagnostice</b>	
Valori scăzute ale testelor funcției pulmonare	Foarte frecvente
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	
Tinitus	Frecvent
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Mialgie	Frecvent
<b>Infecții și infestări</b>	
Laringită	Frecvent

Deoarece durata expunerii la tobramicină soluție de inhalat prin nebulizator a crescut pe durata celor două studii extinse deschise, incidența tusei productive și a scăderii valorilor funcției pulmonare a părut să crească; cu toate acestea, incidența disfoniei a părut să scadă. Per total, incidența reacțiilor adverse corelate la următoarele clase MedDRA de aparate, organe și sisteme (SOC), a scăzut odată cu creșterea expunerii la tobramicină soluție de inhalat prin nebulizator: tulburări respiratorii, toracice și mediastinale, tulburări gastrointestinale și tulburări generale și la locul de administrare.

#### **Reacții adverse provenite din raportări spontane**

Următoarele reacții adverse prezentate mai jos, au fost raportate în mod voluntar și nu este întotdeauna posibil să se estimeze în mod corect frecvența acestora sau relația cauzală a acestora cu expunerea la medicament.

#### **Tulburări acustice și vestibulare**

Pierdere a auzului

#### **Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat**

Hipersensibilitate, prurit, urticarie, erupții cutanate tranzitorii

#### **Tulburări ale sistemului nervos**

Afonie, disgeuzie

#### **Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale**

Bronhospasm, durere orofaringiană

În studiile clinice deschise și în experiența de după punerea pe piață, unii pacienți cu istoric de utilizare îndelungată, anterioară sau concomitentă a aminoglicozidelor pe cale intravenoasă, au prezentat pierderea auzului (vezi pct. 4.4). Administrarea parenterală de aminoglicozide a fost asociată cu reacții de hipersensibilitate, ototoxicitate și nefrotoxicitate (vezi 4.3, 4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la: Agenția Națională a Medicamentelor și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### 4.9 Supradozaj

Administrarea prin inhalare determină o biodisponibilitatea sistemică redusă a tobramicinei. Simptomele supradozajului cu aerosoli pot include disfonie severă.

În caz de ingestie accidentală de Tobramicină Via pharma, este foarte puțin probabilă toxicitatea, deoarece tobramicina este foarte puțin absorbită de la nivelul tractului gastro-intestinal intact.

În caz de administrare greșită de Tobramicină Via pharma pe cale intravenoasă, pot să apară semne și simptome de supradozaj cu tobramicină administrată parenteral care includ: amețeli, tinitus, vertij, pierdere a acuității acustice, tulburări respiratorii și/sau bloc neuro-muscular și afectare renală. Intoxicația acută trebuie tratată prin oprirea imediată a administrării de Tobramicină Via pharma și testarea funcțiilor renale. Verificarea concentrației plasmatice de tobramicină poate fi utilă pentru monitorizarea supradozajului. În caz de supradozaj, trebuie luată în considerare posibilitatea unor interacțiuni cu medicamente care modifică eliminarea Tobramicină Via pharma, sau cu alte medicamente.

### 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene pentru uz sistemic, antibiotice aminoglicozidice, alte aminoglicozide, codul ATC: J01GB01

##### Mecanism de acțiune

Tobramicina este un antibiotic aminoglicozidic produs de *Streptomyces tenebrarius*. Acționează prin afectarea sintezei proteice ducând la modificarea permeabilității membranei celulare, distrugerea progresivă a învelișului celular și eventual la moartea celulelor. Are acțiune bactericidă în concentrații egale sau puțin mai mari decât concentrațiile inhibitoare.

##### *Valori critice*

Valorile critice stabilite pentru sensibilitatea microbiană în cazul administrării parenterale de tobramicină nu sunt adecvate pentru aprecierea administrării substanței sub formă de aerosol.

În fibroza chistică, sputa exercită o acțiune de inhibare a activității biologice locale a aminoglicozidelor administrate prin inhalare cu nebulizator. Acest fapt impune ca valoarea concentrațiilor de tobramicină provenită din aerosoli, în spută, să fie de 10 și 25 ori mai mare decât Concentrația Minimă Inhibitorie (MIC), pentru suprimarea creșterii *P. aeruginosa* și, respectiv, pentru exercitarea activității bactericide. În studiile clinice controlate, la 97% din pacienții care au primit tobramicină soluție pentru inhalare prin nebulizator, s-au constatat în spută concentrații de 10 ori mai mari decât cele mai mari Concentrații Minime Inhibitorii (MIC) pentru *P. aeruginosa* cultivat de la pacient, și la 95% dintre pacienții cărora li s-a administrat tobramicină soluție de inhalat prin nebulizator, s-a ajuns la valori de 25 de ori mai mari decât cel mai mare MIC. Beneficiul clinic este totuși obținut la majoritatea pacienților ale căror tulpini au valori ale MIC mai mari decât valorile critice obținute cu administrarea parenterală.

##### *Sensibilitate microbiologică*

În absența unor valori critice convenționale privind sensibilitatea în cazul administrării pe cale inhalatorie prin nebulizare, sunt necesare precauții în definirea organismelor ca fiind sensibile sau rezistente la tobramicina administrată prin inhalare cu nebulizator. Cu toate acestea, studiile clinice cu tobramicină soluție pentru inhalare prin nebulizator, au evidențiat faptul că un raport microbiologic care a indicat rezistența *in vitro* la medicament nu a exclus neapărat beneficiul clinic pentru pacient.

La majoritatea pacienților cu izolate de *P. aeruginosa* și care au avut la început CMI pentru tobramicină <128 µg/ml, s-a evidențiat o ameliorare a funcțiilor respiratorii ca urmare a tratamentului cu acest medicament. La pacienții cu izolate de *P. aeruginosa* și care au avut la început MIC ≥ 128 µg/ml, probabilitatea de a se manifesta un răspuns clinic este mai mică. Totuși, în studiile controlate cu placebo, 7 din 13 pacienți (54%) cu izolate cu MIC ≥ 128 µg/ml, au prezentat o ameliorare a funcțiilor respiratorii în cursul tratamentului cu tobramicină soluție pentru inhalare prin nebulizator.

Pe durata integrală de 96 de săptămâni a studiilor de extensie, CMI50 a tobramicinei pentru *P. aeruginosa* a crescut de la 1 la 2 µg/ml, iar CMI90 a crescut de la 8 la 32 µg/ml.

În baza rezultatelor testelor *in vitro* și/sau din studiile clinice, se poate aștepta ca organismele asociate cu infecții pulmonare în FC ar putea să răspundă la tratamentul cu tobramicină soluție de inhalat prin nebulizator, după cum urmează:

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

Tratamentul cu tobramicină soluție de inhalat prin nebulizator a determinat în studiile clinice, o creștere mică dar clară a CMI a tobramicinei, amikacinei și a gentamicinei pentru izolatele testate de *P. aeruginosa*. Fiecare ciclu adițional de 6 luni de tratament a dus la o creștere treptată similară ca mărime cu cea observată în cele 6 luni de studii controlate. Mecanismul principal al rezistenței la aminoglicozide, remarcat la izolate de *P. aeruginosa* de la pacienții cu FC cronică cu infecție, este impermeabilitatea, definită ca o pierdere generală a sensibilității la toate aminoglicozidele. S-a arătat, de asemenea, că izolatele de *P. aeruginosa* de la pacienții cu FC dezvoltă rezistență adaptativă la aminoglicozide caracterizată prin reversie către sensibilitate când administrarea antibioticului este oprită.

#### *Informații suplimentare*

Nu există dovezi că pacienții tratați cu tobramicină soluție de inhalat prin nebulizator pe o perioadă de până la 18 luni au fost expuși la un risc mai mare de a dobândi *B. Cepacia*, *S. maltophilia* sau *A. xylosoxidans*, decât s-ar aștepta pentru pacienții netratați cu tobramicină soluție de inhalat prin nebulizator. Speciile de *Aspergillus* au fost mai frecvent izolate din sputa pacienților tratați cu tobramicină soluție de inhalat prin nebulizator; totuși consecințe clinice, precum aspergilloza bronhopulmonară alergică (ABPA) au fost raportate rar și cu aceeași frecvență ca la grupul de control.

Sunt insuficiente datele privind siguranța și eficacitatea clinică la copii cu vârsta sub 6 ani.

În cadrul unui studiu necontrolat, deschis, 88 pacienți cu FC (37 pacienți cu vârsta între 6 luni și 6 ani, 41 pacienți cu vârsta între 6 și 18 ani și 10 pacienți cu vârsta peste 18 ani), cu infecție cu *P. aeruginosa*, în stadiu incipient (non-cronică), au fost tratați timp de 28 zile cu tobramicină soluție de inhalat prin nebulizator. După 28 zile, pacienții au fost randomizați 1:1 fie pentru a înceta (n=45), fie pentru a li se administra tratamentul pentru alte 28 zile (n=43).



Criteriul primar este timpul median până la recurența infecției cu *P aeruginosa* (orice tulpină) care a fost de 26,1 și respectiv de 25,8 luni la grupele la care s-a administrat medicamentul timp de 28 și respectiv 56 zile. S-a descoperit că 93%, respectiv 92% dintre pacienți nu erau infectați cu *P aeruginosa* la 1 lună de la sfârșitul tratamentului în grupele la care s-a administrat medicamentul timp de 28, respectiv 56 zile. Utilizarea tobramicinei soluție de inhalat prin nebulizator într-o schemă de administrare mai lungă de 28 zile de tratament continuu nu este aprobată.

### *Eficacitate clinică*

Au fost efectuate două studii clinice identice ca protocol, dublu-orbe, randomizate, placebo-controlate, cu grupe paralele, cu durata de 24 săptămâni (Studiul 1 și Studiul 2), la pacienți cu fibroză chistică cu *P. aeruginosa* pentru a susține înregistrarea originală din 1999. Aceste studii au inclus 520 pacienți, care aveau o valoare inițială VEMS între 25% și 75% din valoarea lor normală anticipată. Au fost excluși pacienții cu vârsta sub șase ani sau cu o valoare inițială a creatininei de > 2 mg/dL sau cărora li s-a izolat din spută *Burkholderia cepacia*. În aceste studii clinice, 258 pacienți au primit tratament cu tobramicină soluție de inhalat prin nebulizator în ambulator, folosind un nebulizator manual reutilizabil PARI LC PLUS™, cu compresor DeVilbiss® Pulmo-Aide®.

În cadrul fiecărui studiu, pacienții tratați cu tobramicină soluție de inhalat prin nebulizator au prezentat o ameliorare semnificativă a funcției pulmonare și o reducere a numărului de unități formatoare de colonii de *P. aeruginosa* (CFU) în spută, pe durata perioadelor de administrare a medicamentului. Valoarea medie VEMS a rămas peste valoarea inițială în perioadele de 28 de zile în care nu s-a administrat medicamentul deși, în majoritatea ocaziilor, aceasta a revenit la valoarea inițială. Densitatea bacteriană din spută a revenit la valoarea inițială în perioadele în care nu s-a administrat medicamentul. Reducerile densității bacteriene din spută au fost mai mici la fiecare ciclu succesiv.

Pacienții tratați cu tobramicină soluție de inhalat prin nebulizator au avut mai puține zile de spitalizare și, în medie, au avut nevoie de mai puține zile de antibiotice anti-Pseudomonas cu administrare parenterală, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo.

În studiile extinse deschise la studiile 1 și 2, 396 pacienți din 464 au finalizat oricare dintre cele două studii dublu-orbe, cu durata de 24 săptămâni. În total, 313, 264 și 120 pacienți au finalizat tratamentul cu tobramicină soluție de inhalat prin nebulizator timp de 48, 72, respectiv 96 săptămâni. Rata declinului funcției pulmonare a fost semnificativ mai mică după inițierea tratamentului cu tobramicină soluție de inhalat prin nebulizator decât cea observată la pacienții cărora li s-a administrat placebo în perioada de tratament randomizat, dublu-orb. Curba estimată din modelul de regresie a declinului funcției pulmonare a fost de -6,52% în timpul tratamentului orb cu placebo și -2,53% în timpul tratamentului cu tobramicină soluție de inhalat prin nebulizator (p=0,0001).

Studiile clinice controlate efectuate pe o perioadă de 6 luni, în care s-a utilizat tobramicină conform schemei terapeutice de mai jos, au evidențiat că ameliorarea funcțiilor pulmonare s-a menținut peste statusul inițial în perioadele de 28 de zile de pauză.

### ***Dozele tratamentului cu tobramicină în studiile clinice controlate***

<b>Ciclul 1</b>		<b>Ciclul 2</b>		<b>Ciclul 3</b>	
<b>28 zile</b>	<b>28 zile</b>	<b>28 zile</b>	<b>28 zile</b>	<b>28 zile</b>	<b>28 zile</b>
Tobramicină 300 mg de două ori pe zi plus asistență standard	Asistență standard	Tobramicină 300 mg de două ori pe zi plus asistență standard	Asistență standard	Tobramicină 300 mg de două ori pe zi plus asistență standard	Asistență standard

Siguranța și eficacitatea medicamentului au fost evaluate prin studii clinice controlate și deschise, desfășurate pe perioade de până la 96 de săptămâni (12 cicluri), dar nu s-au efectuat studii la pacienți cu vârsta sub 6 ani, la pacienți cu VEMS <25% sau presupus >75% sau la pacienți cu infecții cu *Burkholderia cepacia*.

Studiile clinice au relevat că un raport microbiologic care evidențiază rezistența *in vitro* la medicament nu exclude neapărat un beneficiu clinic pentru pacient.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Tobramicina este o moleculă cationică polară care nu traversează ușor membranele epiteliale. Se anticipează că expunerea sistemică la tobramicină după inhalare prin nebulizator rezultă din absorbția pulmonară a fracției din doza care ajunge la plămâni deoarece tobramicina nu este absorbită într-o măsură semnificativă clinic pe cale orală. Biodisponibilitatea tobramicinei soluție de inhalat prin nebulizator poate varia din cauza diferențelor individuale privind performanța nebulizatorului utilizat și patologia căilor respiratorii.

### Concentrația din spută

După zece minute de la inhalarea primei doze de 300 mg de tobramicină soluție de inhalat prin nebulizator, concentrația medie a tobramicinei în spută a fost de 1,237 μg/g (între: 35 până la 7,414 μg/g). Tobramicina nu se acumulează în spută; după 20 de săptămâni de terapie cu tobramicină soluție de inhalat prin nebulizator, concentrația medie de tobramicină în spută, la 10 minute de la inhalare, a fost de 1,154 μg/g (între: 39 până la 8,085 μg/g). S-a observat o mare variabilitate a concentrațiilor de tobramicină în spută. După două ore de la inhalare, concentrația de tobramicină din spută a scăzut cu aproximativ 14% din concentrația măsurată la 10 minute după inhalare.

### Concentrația plasmatică

Concentrația medie de tobramicină din plasmă după o oră de la inhalarea unei singure doze a 300 mg de tobramicină soluție de inhalat prin nebulizator la pacienți cu FC a fost de 0,95 μg/ml [variind sub limita de cantitate (SLC) -3,62g/ml]. După 20 de săptămâni de terapie cu tobramicină soluție de inhalat prin nebulizator, concentrația medie a tobramicinei în plasmă la o oră de la administrarea dozei a fost de 1,05 μg/ml (între: SLC-3,41μg/ml). Comparativ, concentrațiile plasmatice maxime după administrarea intravenoasă sau musculară a unei singure doze de tobramicină de 1,5-2mg/kg variază în mod obișnuit de la 4 la 12 μg/mL.

### Distribuție

După administrarea de tobramicină soluție de inhalat prin nebulizator, tobramicina rămâne concentrată, în principal, la nivelul căilor aeriene. Mai puțin de 10% din cantitatea de tobramicină este legată de proteinele plasmatice.

### Metabolizare

Tobramicina nu este metabolizată și este, în principal, eliminată nemodificată în urină.

### Eliminare

Nu a fost studiată eliminarea tobramicinei administrate pe cale inhalatorie.

După administrarea intravenoasă, tobramicina este eliminată, în principal, prin filtrarea glomerulară a compusului nemodificat. Timpul aparent de înjumătățire plasmatică al tobramicinei după inhalarea unei doze unice de 300 mg de tobramicină soluție de inhalat prin nebulizator a fost de 3 ore la pacienții cu fibroză chistică.

Se anticipează că funcția renală va afecta expunerea la tobramicină, cu toate acestea, nu sunt disponibile date deoarece pacienții cu valori ale creatininei plasmatice de 2 mg/dL (176,8 μmol/l) sau peste sau ale ureei sanguine de 40 mg/dl sau peste nu au fost incluși în studiile clinice.

După administrarea de tobramicină soluție de inhalat prin nebulizator, tobramicina neabsorbită este probabil eliminată, în special, prin sputa expectorată.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Pe baza studiilor farmacologice de siguranță, de toxicitate cu doze repetate, de genotoxicitate sau de toxicitate asupra funcției de reproducere, datele non-clinice au evidențiat că principalele riscuri pentru om sunt nefrotoxicitatea și ototoxicitatea. În studiile de toxicitate cu doze repetate, organele țintă pentru efectul toxic au fost rinichii și aparatul acustico-vestibular. În general, toxicitatea apare la concentrații plasmatiche de tobramicină realizate în cazul administrării acesteia pe cale sistemică care sunt mai mari decât cele atinse după administrarea substanței prin inhalare la dozele recomandate clinic.

Studiile de carcinogenicitate privind tobramicina administrată pe cale inhalatorie nu cresc incidența niciunui tip de tumoră. Tobramicina nu a evidențiat niciun potențial genotoxic în seria de teste privind genotoxicitatea.

Nu există studii de toxicitate asupra funcției de reproducere în care să fi fost administrată tobramicina prin inhalare, dar administrarea subcutanată a dozelor de 100 mg/kg și zi la șobolan și a dozei maxime tolerate de 20 mg/kg și zi la iepure, în perioada organogenezei, nu a avut efect teratogen. Teratogenitatea nu a putut fi estimată la iepuri la doze parenterale mai mari (mai mari sau egale cu 40 mg/kg/zi), deoarece acestea provoacă toxicitate maternă și avort. Ototoxicitatea nu a fost evaluată la pui în timpul studiilor non-clinice privind funcția de reproducere efectuate cu tobramicină. Având în vedere datele disponibile privind riscul toxicității la animale (de exemplu ototoxicitate) nu se poate exclude un anumit risc în cazul expunerii în perioada prenatală.

Administrarea subcutanată de până la 100 mg/kg de tobramicină nu a afectat comportamentul de împerechere sau nu a determinat afectarea fertilității la șobolani masculi sau femele.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților:**

Clorură de sodiu  
Acid sulfuric (pentru ajustarea pH-ului)  
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor privind compatibilitatea, Tobramicină Via pharma nu trebuie diluat sau amestecat în nebulizator cu niciun alt medicament.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

Pentru unică folosință. Conținutul unei singure fiole trebuie utilizat imediat după deschidere (vezi pct. 6.6). A se arunca orice cantitate rămasă neutilizată.

După scoaterea din frigider, sau dacă refrigerarea nu este disponibilă, pungile cu fiole de Tobramicină Via pharma (deschise sau intacte) pot fi depozitate până la 25°C timp de până la 28 de zile.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2-8°C).

Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere a medicamentului, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Tobramicină Via pharma este disponibil în fiole de unică folosință, din polietilenă de densitate joasă, a câte 5 ml soluție. O cutie conține 56 de fiole dispuse în 8 pungi sigilate. Fiecare pungă conține 7 fiole.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Tobramicină Via pharma este o soluție sterilă, apirogenă, apoasă, pentru o singură utilizare. Deoarece nu conține conservanți, soluția din fiolă trebuie folosită în întregime imediat după deschiderea acesteia și orice cantitate care rămâne nefolosită trebuie îndepărtată. Fiolele deschise nu trebuie păstrate pentru refolosire.

Soluția de Tobramicină Via pharma este în mod normal gălbuie, dar pot fi observate unele variații în culoare, ceea ce nu indică pierderea activității dacă medicamentul a fost păstrat conform recomandărilor.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în concordanță cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UAB Via pharma  
J. Galvydžio str. 5, LT-08236 Vilnius  
Lituania

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13868/2021/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări -August 2016  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2021

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2021