

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tobramicină SUN 300 mg soluție pentru nebulizator

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O fiolă a 5 ml conține tobramicină 300 mg ca doză unică.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție pentru inhalare prin nebulizator

Soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie, fără particule vizibile, cu pH 5,5 - 6,5 și osmolalitate cuprinsă între 135 și 285 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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 acordată atenție ghidurilor oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

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

Doze

Doza recomandată pentru adulți și copii este de o fiolă de două ori pe zi timp de 28 de zile. Intervalul între doze trebuie să fie cât mai aproape de 12 ore și nu mai scurt de 6 ore. După 28 de zile de tratament cu tobramicină, pacienții trebuie să facă o pauză în următoarele 28 de zile. Trebuie menținută alternanța de un ciclu de 28 zile de tratament activ și un ciclu de 28 zile de pauză de tratament.

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

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

Dozele tratamentului cu tobramicină în studiile clinice controlate

Ciclul 1		Ciclul 2		Ciclul 3	
28 zile	28 zile	28 zile	28 zile	28 zile	28 zile
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 pentru gestionarea pe termen lung a infecției pulmonare cronice datorate *Pseudomonas aeruginosa* au fost evidențiate 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 volum expirator maxim pe secundă (FEV₁) <25% sau >75% sau la pacienți cu infecții cu *Burkholderia cepacia*.

Tratamentul trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratamentul fibrozei chistice. Tratamentul cu tobramicină trebuie continuat ciclic întreaga perioadă considerată necesară de medic, pentru ca pacientul să beneficieze de includerea tobramicinei în programul lui de tratament. Dacă deteriorarea clinică a statusului pulmonar este evidentă, trebuie luată în considerare administrarea unui tratament anti-*Pseudomonas* în plus. Studiile clinice au relevat că un raport microbiologic care a evidențiat rezistența *in vitro* la medicament nu exclude un beneficiu clinic pentru pacient.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

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

Insuficiență renală

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

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.

După un transplant de organe

Nu există date adecvate privind utilizarea tobramicinei la pacienții care au suferit un transplant de organe.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea utilizării tobramicinei la copiii cu vârsta sub 6 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt prezentate la pct. 5.1, totuși, nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Conținutul unei fiole trebuie golit într-un nebulizator și administrat prin inhalare în aproximativ 15 minute folosind un nebulizator manual reutilizabil, PARI LC PLUS, cu un compresor corespunzător (rată de eliberare a medicamentului 7,2 mg/minut, cantitate de medicament eliberată în total 115 mg, diametru aerodinamic median masic 4,3, distribuția mărimii particulei: D₁₀ 1,7 μm, D₅₀ 4,7 μm, D₉₀ 11,4 μm; doză particule fine 48,8 mg/fiolă, deviație standard geometrică 2,2). Un compresor corespunzător este cel care, atunci când se atașează la nebulizatorul PARI LC PLUS, eliberează un flux de 4-6 l/minut

și/sau o contrapresiune de 110-217 kPa. Trebuie respectate instrucțiunile de utilizare și întreținere a nebulizatorului și a compresorului date de fabricant.

Tobramicina este inhalată în timp ce pacientul stă așezat cu trunchiul în poziție verticală sau în picioare și respiră normal prin piesa bucală a nebulizatorului. Utilizarea unor cleme pentru orificiile 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 clinic necesare. Dacă pacientul primește 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.

Doza maximă tolerată pe zi

Pentru tobramicină nu a fost stabilită doza maximă tolerată pe zi.

4.3 Contraindicații

Administrarea tobramicinei este contraindicată pacienților care au hipersensibilitate cunoscută la aminoglicozide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări generale

Pentru informații în caz de sarcină sau alăptare vezi pct. 4.6.

Tobramicina trebuie folosită 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 plasmatice ale tobramicinei

La pacienții cu disfuncție auditivă sau renală, cunoscută sau suspectată, trebuie să se monitorizeze concentrațiile plasmatice ale tobramicinei. Dacă apare oto- sau nefrotoxicitatea la un pacient căruia i se administrează Tobramicină SUN, tratamentul cu tobramicină trebuie întrerupt până când concentrația plasmatică scade sub 2 μg/ml.

Concentrațiile plasmatice 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 din probe de sânge recoltate prin puncție venoasă și nu prin recoltarea probelor din deget. S-a observat că din cauza contaminării degetelor cu tobramicină în timpul preparării și administrării Tobramicină SUN se pot obține rezultate false ale unor concentrații plasmatice crescute de tobramicină. Această contaminare nu poate fi evitată complet prin spălarea mâinilor înainte de recoltare.

Bronhospasm

Bronhospasmul poate să apară odată cu inhalarea medicamentelor și a fost raportat în cazul nebulizării tobramicinei. Prima doză de tobramicină trebuie administrată sub supraveghere, folosind înaintea nebulizării un bronhodilatator, dacă acesta face parte din schema de tratament curent a pacientului. FEV₁ trebuie măsurat înainte și după nebulizare. Dacă există indicii că tratamentul va provoca un bronhospasm pacientului căruia nu i se administrează un bronhodilatator, testul trebuie repetat cu altă ocazie, folosind de data aceasta un bronhodilatator. Apariția bronhospasmului în prezența tratamentului cu bronhodilatator poate indica un răspuns alergic. Dacă se suspectează un răspuns alergic, administrarea de tobramicină trebuie întreruptă. Bronhospasmul trebuie tratat corespunzător din punct de vedere medical.

Tulburări neuromusculare

Tobramicina trebuie administrată cu mare atenție pacienților cu tulburări neuromusculare cunoscute sau suspectate cum sunt boala Parkinson sau alte afecțiuni caracterizate prin miastenii, inclusiv miastenia gravis, deoarece aminoglicozidele pot agrava slăbiciunea musculară ca urmare a unui potențial efect de tip curarizant asupra funcției neuromusculare.

Nefrotoxicitate

Deși nefrotoxicitatea a fost asociată cu tratamentul parenteral cu aminoglicozide, nu există dovezi privind instalarea nefrotoxicității în cursul studiilor clinice efectuate cu tobramicină.

Medicamentul trebuie administrat cu prudență pacienților cu disfuncții renale suspectate sau cunoscute și este necesară monitorizarea concentrației plasmatice de tobramicină. Pacienții cu afectare renală severă, cum sunt cei care cu valori ale creatininei plasmatice > 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. Concentrațiile plasmatice de uree și creatinină trebuie reevaluate după fiecare 6 cicluri complete de tratament cu tobramicină (180 zile de tratament cu nebulizare a aminoglicozidei). Vezi și punctul „Monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale tobramicinei” 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. În conformitate cu evaluările atât ale sesizărilor pacienților privind pierderea auzului, cât și ale valorilor audiometrice, în cazul administrării tratamentului cu tobramicină în cursul studiilor clinice controlate, nu a apărut ototoxicitate. Așa cum reiese din studiile clinice deschise și din experiența de după punerea pe piață a medicamentului, surditatea s-a instalat la unii pacienți cărora li s-au administrat anterior, pe perioade lungi, aminoglicozide intravenos sau au primit concomitent astfel de antibiotice. Pacienții care suferă de pierderea auzului au raportat frecvent apariția tinitusului. Medicii trebuie să ia în considerare potențialul aminoglicozidelor de a cauza toxicitate vestibulară și cohleară și să efectueze evaluările adecvate funcției auditive pe durata tratamentului cu tobramicină. Înainte de a începe administrarea de tobramicină la pacienții cu risc datorat unui tratament anterior îndelungat, sistemic, cu aminoglicozide, este necesară evaluarea audiologică. Apariția bruscă de tinitus impune prudență, deoarece acesta reprezintă o simptomatologie de debut a ototoxicității.

Se recomandă precauție la prescrierea de tobramicină pacienților cu disfuncție auditivă sau vestibulară, cunoscută sau suspectată. Medicii trebuie să aibă în vedere o evaluare audiologică a pacienților care prezintă orice semne ale disfuncției auditive sau care prezintă un risc crescut de apariție a disfuncției auditive.

Dacă pacientul reclamă tinitus sau pierderea auzului în cursul tratamentului cu aminoglicozide, medicul curant trebuie să evalueze simptomatologia prin teste audiometrice.

Vezi și punctul „Monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale tobramicinei” de mai sus.

Hemoptizia

Inhalarea soluției nebulizate poate produce un reflex de tuse. Administrarea de tobramicină la pacienți cu hemoptizie activă severă trebuie inițiată numai dacă se consideră că beneficiile terapeutice sunt mai mari decât riscul de a provoca o hemoragie ulterioară.

Rezistența microbiană

În cadrul studiilor clinice, la unii pacienți tratați cu tobramicină, s-a evidențiat o creștere a concentrației minime inhibitorii a aminoglicozidei pentru izolatele de *P. aeruginosa* testate. Teoretic, există riscul ca pacienții tratați cu tobramicină nebulizată să dezvolte 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 au fost efectuate studii privind interacțiunile cu tobramicină.

În studiile clinice, pe pacienți tratați concomitent cu tobramicină și dornază alfa, β -agoniști sau glucocorticoizi pe cale inhalatorie și alte antibiotice anti-pseudomonas cu administrare orală sau parenterală, s-au remarcat reacții adverse (profil de siguranță) care erau similare celor din grupul de control.

Trebuie să se evite administrarea concomitentă și/sau secvențială de tobramicină cu alte medicamente cu potențial neurotoxic, nefrotoxic sau ototoxic. Anumite diuretice pot crește toxicitatea aminoglicozidelor prin creșterea concentrației de antibiotic din plasmă și țesuturi. Tobramicina nu trebuie administrată concomitent cu acid etacrinic, furosemid, uree sau manitol intravenos.

Alte medicamente pentru care s-a raportat că pot crește potențialul toxic al aminoglicozidelor administrate parenteral sunt următoarele:

- Amfotericină B, cefalotină, ciclosporină, tacrolimus, polimixină (risc de creștere a nefrotoxicității);
- Derivații de platină (risc de creștere a nefrotoxicității și ototoxicității);
- Anticolinesteraze, toxină botulinică (efecte neuromusculare).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Tobramicina nu trebuie folosită 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 femei gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte teratogene produse de tobramicină (vezi pct. 5.3 Date preclinice de siguranță). Totuși, aminoglicozidele pot afecta fătul (de exemplu surditate congenitală) când se realizează concentrații sistemice mari la femeia gravidă. Dacă tobramicina este folosită în cursul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă pe parcursul tratamentului cu tobramicină, 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 produce o concentrație plasmatică suficient de mare de tobramicină astfel încât să fie detectată în laptele matern. Datorită potențialului ototoxic și nefrotoxic al tobramicinei la copii, trebuie decis dacă se va încheia alăptarea sau se va întrerupe tratamentul cu tobramicină.

Fertilitatea

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

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

Pe baza datelor raportate privind reacțiile adverse este puțin probabil ca tobramicina să influențeze capacitatea 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 săptămâni, privind tobramicina, la 520 pacienți cu fibroză chistică și vârste cuprinse între 6 și 63 ani.

Cele mai frecvente ($\geq 10\%$) reacții adverse raportate în cadrul studiilor placebo-controlate privind tobramicina au fost tuse, faringită, tuse productivă, astenie, rinită, dispnee, pirexie, tulburare pulmonară, cefalee, durere toracică, spută decolorată, hemoptizie, anorexie, valori scăzute ale testelor funcției pulmonare, astm, 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 tinitus au fost unicele reacții adverse raportate de majoritatea pacienților tratați cu tobramicină: (12,8% tobramicină față de 6,5% în grupul placebo) și respectiv (3,1% tobramicină față de 0% în grupul placebo). Episoadele de tinitus au fost trecătoare și s-au remis fără a se întrerupe tratamentul cu tobramicină; conform audiogramelor acestea nu au fost asociate cu pierderea permanentă a auzului. Riscul apariției de tinitus nu a crescut în cazul administrării de tobramicină în cicluri repetate (vezi pct. 4.4 Ototoxicitate).

Rezumat al reacțiilor adverse sub formă de tabel

În cadrul studiilor 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 cu durata de 48, 72, respectiv 96 săptămâni.

Tabelul 1 prezintă incidența reacțiilor adverse determinate de tratament în funcție de următoarele criterii: raportate cu o incidență $\geq 2\%$ la pacienții cărora li s-a administrat tobramicină, care au apărut cu o frecvență mai mare în brațul de tratament cu tobramicină 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) foarte rare ($< 1/10000$), inclusiv raportări izolate.

Tabelul 1 Reacții adverse provenite din studiile clinice

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

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

Reacții adverse provenite din raportări spontane

Reacțiile adverse raportate spontan, prezentate mai jos, sunt raportate în mod voluntar și nu este întotdeauna posibil să se stabilească cu certitudine frecvența lor sau relația cauzală cu expunerea la medicament.

Tulburări ale sistemului nervos

Afonie, disgeuzie

Tulburări acustice și vestibulare

Pierderea auzului

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Bronhospasm, durere orofaringiană, cantitate crescută de spută, durere toracică

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Hipersensibilitate, prurit, urticarie, erupții cutanate tranzitorii

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Scăderea apetitului

Așa cum reiese din studiile clinice deschise și din experiența de după punerea pe piață a medicamentului, surditatea s-a instalat la unii pacienți cărora li s-au administrat anterior, pe perioade lungi, aminoglicozide intravenos sau au primit concomitent astfel de antibiotice (vezi 4.4). Administrarea parenterală de aminoglicozide a fost asociată cu reacții de hipersensibilitate, ototoxicitate și nefrototoxicitate (vezi 4.3, 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după aprobarea medicamentului are un rol important. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștilor în domeniul sănătății li se cere să raporteze orice reacții adverse suspectate prin intermediul sistemului

național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro/>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1,
București 011478-RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

4.9 Supradozaj

Administrarea prin inhalare a tobramicinei are ca rezultat biodisponibilitatea sistemică redusă a acesteia. Simptomele supradozajului cu aerosol pot include disfonie severă.

În caz de ingestie accidentală de tobramicină, este foarte puțin probabilă o intoxicație, deoarece tobramicina este foarte puțin absorbită la nivelul tractului gastro-intestinal intact.

În caz de administrare greșită pe cale intravenoasă, pot să apară semnele și simptomele supradozajului cu tobramicină administrată parenteral care se manifestă prin: amețeli, tinitus, vertij, pierderea acuității auditive, tulburări respiratorii și/sau bloc neuro-muscular și afectare renală.

Intoxicația acută trebuie tratată prin oprirea imediată a administrării de tobramicină și efectuarea analizelor de bază ale funcției 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 tobramicinei sau a altor substanțe.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice aminoglicozidice, alte aminoglicozide, codul ATC: J01GB01

Mecanismul de acțiune

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

Puncte critice

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

În fibroza chistică (FC), sputa exercită o acțiune de inhibare a activității biologice locale a aminoglicozidelor administrate prin nebulizare. Acest fapt impune ca valoarea concentrațiilor de tobramicină sub formă de aerosol să fie, în spută, de 10 și 25 ori mai mare decât concentrația minimă inhibitoare (CMI), pentru suprimarea creșterii *P. aeruginosa* și, respectiv, exercitarea activității bactericide. În studiile clinice controlate, la 97% din pacienții care au primit tobramicină s-au constatat în spută concentrații de 10 ori mai mari decât cele mai mari concentrații minime inhibitorii (CMI) pentru *P. aeruginosa* cultivat de la pacient, iar la 95% din pacienții care primeau tobramicină s-a ajuns la valori de 25 de ori mai mari decât cele mai mari CMI. Beneficiul clinic este totuși obținut la majoritatea pacienților ale căror tulpini au valori ale CMI mai mari decât punctele critice.

Sensibilitate

În absența unor puncte critice convenționale privind sensibilitatea în cazul administrării prin nebulizare, sunt necesare precauții în definirea organismelor ca fiind sensibile sau insensibile la tobramicina nebulizată. Cu toate acestea, studiile clinice privind tobramicina 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 pentru tobramicină CMI <128 µg/ml, s-a evidențiat o ameliorare a funcției pulmonare ca urmare a tratamentului cu tobramicină. La pacienții cu izolate de *P. aeruginosa* și care au avut CMI ≥ 128 µg/ml la început, 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 CMI ≥ 128 µg/ml, au prezentat o ameliorare a funcției pulmonare în cursul tratamentului cu tobramicină.

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 s-a arătat că organismele asociate cu infecții pulmonare în fibroza chistică ar putea să răspundă la tratamentul cu tobramicină, după cum urmează:

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

Conform studiilor clinice, tratamentul cu tobramicină a evidențiat o mică, dar clară creștere a concentrației minime inhibitorii a tobramicinei, amikacinei și gentamicinei pentru izolatele 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 fibroză chistică cu infecție în stadiu cronic este impermeabilitatea, definită ca o pierdere generală a sensibilității la toate aminoglicozidele. S-a arătat, de asemenea, că izolatele de *P. aeruginosa* de la pacienți cu fibroză chistică dezvoltă rezistență adaptativă la aminoglicozide, dar redevin sensibile când administrarea antibioticului este oprită.

Alte informații

Nu există dovezi că pacienții tratați cu tobramicină 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. Speciile de *Aspergillus* sunt mult mai frecvent obținute din sputa pacienților tratați cu tobramicină; totuși, consecințe clinice, cum ar fi: 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. După 28 zile, pacienții sunt randomizați 1:1 fie pentru a înceta (n=45), fie pentru a li se administra tratamentul pentru alte 28 zile (n=43).

Rezultatul primar este timpul median până la recurența *P. aeruginosa* (orice tulpină), care a fost de 26,1, respectiv 25,8 luni la grupele la care s-a administrat medicamentul timp de 28, 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 cu un regim de dozare mai lung de 28 de zile de tratament continuu nu este aprobată.

Într-un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, 51 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și mai puțin de 7 ani cu un diagnostic confirmat de FC și o colonizare în stadiu incipient cu *P. aeruginosa* (definită ca: fie prima cultură pozitivă globală, fie prima cultură pozitivă după un istoric de cel puțin 1 an de culturi negative) au fost tratați cu tobramicină sau placebo, ambele inhalate printr-un nebulizator (PARI LC Plus) de două ori pe zi timp de 28 de zile. Pacienții care au fost tratați cu terapie anti-pseudomonală în anul precedent au fost excluși. Un total de 26 de pacienți au fost randomizați pentru a primi tobramicină și 25 de pacienți pentru placebo. Rezultatul primar s-a bazat pe proporția pacienților liberi de infecția cu *P. aeruginosa* evaluată prin cultura tamponului de spută / gât după finalizarea unei perioade de tratament de 28 de zile, care a fost de 84,6% (22 din 26 de pacienți) pentru grupul cu tobramicină și 24% (6 din 25 de pacienți) pentru grupul placebo (p <0,001). Frecvența, tipul și severitatea evenimentelor adverse observate la copiii cu vârsta <7 ani au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al tobramicinei.

Utilizarea tobramicinei nu este indicată la copii cu vârsta <6 ani (vezi pct. 4.2 Doze și mod de administrare).

Eficacitate clinică

Au fost efectuate două studii clinice identice ca protocol, dublu-orb, 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, cu o valoare inițială a FEV₁ 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 în ambulator, folosind un nebulizator manual reutilizabil PARI LC PLUS, cu compresor DeVilbiss® Pulmo-Aide®.

În cadrul fiecărui studiu, pacienții tratați cu tobramicină au prezentat o ameliorare semnificativă a funcției pulmonare și o reducere semnificativă a numărului de unități formatoare de colonii de *P. aeruginosa* (UFC) în spută, pe durata perioadelor de administrare a medicamentului. Valoarea medie FEV₁ 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 au avut mai puține zile de spitalizare și, în medie, au avut nevoie de mai puține zile de antibiotice anti-Pseudomona cu administrare parenterală, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo.

În studiile extinse deschise la Studiile 1 și 2 au participat 396 pacienți dintre cei 464 care au finalizat oricare dintre cele două studii dublu-orb, cu durata de 24 săptămâni. În total, 313, 264 și 120 pacienți au finalizat tratamentul cu tobramicină timp de 48, 72, respectiv 96 săptămâni. Rata declinului funcției pulmonare a fost semnificativ mai mică după inițierea tratamentului cu tobramicină 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 (p=0,0001).

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 inhalarea de tobramicină rezultă din absorbția pulmonară a fracției din doză care ajunge la plămâni, deoarece tobramicina nu este absorbită în măsură mare la administrarea pe cale orală. Biodisponibilitatea tobramicinei poate varia din cauza diferențelor individuale privind performanța nebulizatorului și a patologiei căilor respiratorii.

Concentrația din spută

După zece minute de la inhalarea primei doze de 300 mg de tobramicină, 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, 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 la pacienți cu fibroză chistică a fost de 0,95 µg/ml (variind sub limita de cantitate [SLC] – 3,62 µg/ml). După 20 de săptămâni de terapie cu tobramicină, concentrația medie a tobramicinei în plasmă la o oră de la administrarea dozei a fost de 1,05 µg/ml (între: SLC- 3,41 µg/ml). Pentru comparație, concentrațiile maxime după administrarea intravenoasă sau intramusculară a unei doze unice de tobramicină de 1,5 - 2 mg/kg variază în mod obișnuit între 4 și 12 µg/ml.

Distribuție

După administrarea de tobramicină, aceasta rămâne concentrată, în principal, la nivelul căilor respiratorii. Mai puțin de 10% din cantitatea de tobramicină este legată de proteinele plasmatic.

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 terminal de înjumătățire plasmatică al tobramicinei din plasmă după inhalarea unei doze unice de 300 mg de tobramicină 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 plasmatică 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, 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 și 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 plasmatică 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 carcinogenitate 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/zi la șobolan și a dozei maxime tolerate de 20 mg/kg/zi la iepure, în perioada organogenezei, nu a avut efect teratogen. Teratogenitatea nu a putut fi estimată la iepure 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 de toxicitate asupra funcției 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 și nu a determinat afectarea fertilității la șobolanii masculi sau femele.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile
Acid sulfuric (E513) (pentru ajustare pH)
Hidroxid de sodiu (E524) (pentru ajustare pH)
Nitrogen (E941)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente în nebulizator.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

De unică folosință. Conținutul fiolei trebuie folosit imediat ce a fost deschisă (vezi pct. 6.6) Conținutul rămas trebuie aruncat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi între 2 °C - 8°C. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

După ce sunt scoase din frigider sau dacă refrigerarea acestora nu este posibilă, pungile de Tobramicină SUN (intacte sau deschise) pot fi păstrate la temperaturi de maxim 25°C cel mult 28 de zile.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Tobramicină SUN 300 mg soluție pentru nebulizator este ambalat în fiole gata de utilizat din polietilenă de joasă densitate, conținând 5 ml de soluție pentru nebulizator. Fiolele sunt ambalate în pungi, iar fiecare pungă conține 4 fiole pentru tratamentul pentru 2 zile.

Ambalaje cu 56, 112 sau 168 de fiole.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția din fiolă trebuie folosită în întregime imediat după deschiderea acesteia și orice cantitate care rămâne nefolosită trebuie îndepărtată. Fiolele deschise nu trebuie păstrate în vederea reutilizării.

Soluția Tobramicină SUN, de regulă, este incoloră până la ușor gălbuie, însă culoarea poate varia câteodată și poate deveni un galben mai închis, fără ca aceasta să indice însă modificarea activității, dacă medicamentul a fost păstrat conform indicațiilor.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14250/2022/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2017
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2022