

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TOBI 300 mg/5 ml soluție pentru inhalare prin nebulizator

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție pentru inhalare prin nebulizator

Soluție limpede gălbuie

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 peste 6 ani.

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

4.2 Doze și mod de administrare

TOBI se administrează prin inhalare. 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 TOBI, pacienții trebuie să facă o pauză în următoarele 28 de zile. Trebuie repetat un nou 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 TOBI (300 mg de tobramicină) de două ori pe zi.

Studiile clinice controlate efectuate pe o perioadă de 6 luni, în care s-a utilizat TOBI 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 TOBI în studiile clinice controlate

Ciclul 1		Ciclul 2		Ciclul 3	
28 zile	28 zile	28 zile	28 zile	28 zile	28 zile
TOBI 300 mg De două ori pe zi plus asistență standard	Asistență standard	TOBI 300 mg De două ori pe zi plus asistență standard	Asistență standard	TOBI 300 mg De două ori pe zi plus asistență standard	Asistență standard

Siguranța și eficacitatea medicamentului 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 FC.

Tratamentul cu TOBI trebuie continuat ciclic întreaga perioadă considerată necesară de medic, pentru ca pacientul să beneficieze de includerea TOBI 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.

Populații speciale

Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani)

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

Pacienți cu insuficiență renală

Nu există date privind această grupă de pacienți pentru a susține o recomandare pentru sau împotriva ajustării dozei TOBI. Vă rugăm consultați și informațiile privind nefrotoxicitatea de la pct. 4.4 și informațiile 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 după transplant de organe

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea utilizării TOBI la copii cu vârsta sub 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

Conținutul unei fiole trebuie golit într-un nebulizator. Administrarea se face prin inhalare în aproximativ 15 minute folosind un nebulizator manual reutilizabil, PARI LC PLUS, cu un compresor corespunzător. Un compresor corespunzător este cel 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.

Tobi este inhalat în timp ce pacientul stă așezat cu trunchiul vertical sau în picioare 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 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 TOBI.

Doza maximă tolerată /pe zi

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, 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.

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

Monitorizarea concentrațiilor plasmaticice ale tobramicinei

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

Concentrațiile plasmaticice 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 datorită contaminării degetelor cu tobramicină în timpul preparării și administrării TOBI se pot obține rezultate false ale unor concentrații plasmaticice 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 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 o reacție alergică. În acest caz administrarea de TOBI trebuie întreruptă. Bronhospasmul trebuie tratat corespunzător.

Tulburări neuromusculare

TOBI trebuie administrat cu mare atenție pacienților cu tulburări neuromusculare, cunoscute sau suspectate, cum ar fi: boala Parkinson sau alte afecțiuni caracterizate prin miastenie, inclusiv *miastenia gravis*, deoarece aminoglicozida poate agrava hipotonia musculară datorită 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 pentru TOBI.

Medicamentul trebuie administrat cu prudență pacienților cu disfuncții renale suspectate sau cunoscute și este necesară monitorizarea concentrației plasmatică de tobramicină. Pacienții cu afectare renală severă, cum sunt cei care au 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 creatinina trebuie reevaluate după fiecare 6 cicluri de tratament cu TOBI (180 zile de tratament cu nebulizare a aminoglicozidei).

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. În conformitate cu evaluările atât a sesizărilor pacienților privind pierderea auzului, cât și a valorilor audiometrice, în cazul administrării tratamentului cu TOBI 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 exercita efect toxic la nivelul aparatului acustico-vestibular și să acorde atenția necesară pentru estimarea funcției auditive pe durata tratamentului cu TOBI. Înainte de a începe administrarea de TOBI la pacienții cu risc datorat unui tratament anterior îndelungat cu aminoglicozide, este 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 TOBI la pacienții cu disfuncție auditivă sau vestibulară, cunoscută sau suspectată. Medicii trebuie să aibă în vedere o evaluare a funcției auditive a pacienților, care să aducă orice dovezi ale disfuncției auditive, sau la pacienții care prezintă un risc crescut de apariție a disfuncției auditive.

Risc de ototoxicitate din cauza variantelor de ADN mitocondrial

Au fost raportate cazuri de ototoxicitate asociată administrării de aminoglicozide la pacienți cu anumite variante ale genei ARNr 12S codificate mitocondrial (*MT-RNR1*), în special varianta m.1555A>G. Ototoxicitatea a apărut la unii pacienți chiar și atunci când aceștia aveau valorile serice ale aminoglicozidelor în intervalul recomandat. În cazul unor antecedente pe linie maternă de ototoxicitate cauzată de utilizarea aminoglicozidelor sau de prezența a unei variante cunoscute de ADN mitocondrial la pacient, poate fi necesar să se ia în considerare tratamente alternative aminoglicozidelor, exceptând cazul în care riscul crescut de pierdere definitivă a auzului este depășit de severitatea infecției și de absența terapiilor alternative sigure și eficiente.

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 plasmatică de tobramicină” de mai sus.

Hemoptizia

Inhalarea soluției nebulizate poate produce un reflex de tuse. Administrarea de TOBI la pacienți cu hemoptizie activă severă nu este recomandată, decât dacă se consideră că beneficiile terapeutice sunt mai mari decât riscul de a provoca o hemoragie.

Rezistența microbială

În cadrul studiilor clinice, la unii pacienți tratați cu TOBI, s-a evidențiat o creștere a Concentrației Minime Inhibitorii (MIC) a aminoglicozidei pentru izolate 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 s-au efectuat studii privind interacțiunile cu TOBI.

În studiile clinice, pe pacienți tratați concomitent cu TOBI 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 TOBI cu alte medicamente cu potențial neurotoxic, nefrotoxic sau ototoxic. Anumite diuretice pot crește toxicitatea aminoglicozidelor prin creșterea concentrației de antibiotic din plasmă și țesuturi. TOBI nu trebuie administrat concomitent cu acid etacrinic, furosemid, uree sau manitol administrat 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).
- Anticolinesterazice, toxină botulinică (efecte neuromusculare).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

TOBI 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 femei însărcinate. 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 se realizează concentrații sistemice mari la femeia însărcinată. Dacă TOBI este folosit în cursul sarcinii sau dacă pacienta rămâne însărcinată pe parcursul tratamentului cu TOBI, 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 TOBI 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 să se decidă dacă se va întrerupe alăptarea sau tratamentul cu TOBI.

Fertilitate

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

TOBI nu are nici o influență sau are influență neglijabilă 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 săptămâni, privind TOBI, 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 TOBI au fost tuse, faringită, tuse productivă, astenie, rinită, 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. În cadrul studiilor clinice controlate, disfonia și tinitus au fost unicele reacții adverse raportate de majoritatea pacienților tratați cu TOBI: 12,8 TOBI față de 6,5% în grupul de control și respectiv, 3,1% TOBI față de 0% în grupul placebo. Episoadele de tinitus au fost trecătoare și s-au remis fără a se

întrerupe tratamentul cu TOBI; conform audiogramelor acestea nu au fost asociate cu pierderea permanentă a auzului. Riscul apariției de tinitus nu a crescut în cazul administrării de TOBI 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 TOBI 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 de $\geq 2\%$ la pacienții cărora li s-a administrat TOBI, care au apărut cu o frecvență mai mare în brațul de tratament TOBI 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 corespunzătoare de frecvență pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție (CIOMS III): 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 ($< 1/10000$).

Tabelul 1 Reacții adverse provenite din studiile clinice

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

Deoarece durata expunerii la TOBI 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. Pe total, incidența reacțiilor adverse conform MedDRA pe aparate, organe și sisteme (SOC) a scăzut odată cu creșterea expunerii la TOBI: tulburările respiratorii, toracice și mediastinale, tulburările gastrointestinale și tulburările generale și la locul de administrare.

Reacții adverse provenite din raportări spontane și cazuri din literatura de specialitate (frecvență necunoscută)

Următoarele reacții adverse au fost derivate din experiența de după punerea pe piață cu TOBI prin intermediul raportărilor spontane și al cazurilor din literatura de specialitate. Deoarece aceste reacții sunt raportate în mod voluntar de o populație de dimensiuni incerte, nu este posibil să se estimeze în mod corect frecvența acestora care este, prin urmare, considerată necunoscută. Reacțiile adverse sunt enumerate pe

aparate, sisteme și organe în MedDRA. În cadrul fiecărui aparat, sistem și organ, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări acustice și vestibulare

Pierderea 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, cantitate crescută de spută, durere toracică

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Apetit alimentar scăzut

Așa cum reiese din studiile clinice deschise și din experiența de după punerea pe piață a medicamentului, pierderea auzului 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 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

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 TOBI, 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 acustice, tulburări respiratorii și/sau bloc neuro-muscular și afectare renală.

Intoxicația acută trebuie tratată prin oprirea imediată a administrării de TOBI 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 Tobi, sau cu alte substanțe.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibiotice Aminoglicozidice,
Cod ATC: J01G B01

Mecanism de acțiune

Tobramicina este un antibiotic aminoglicozidic produs de *Streptomyces tenebrarius*. Antibioticul acționează 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, sputa exercită o acțiune de inhibare a activității biologice locale a aminoglicozidelor administrate prin nebulizare. Acest fapt impune ca valoarea concentrațiilor de tobramicină care se administrează sub formă de aerosol să fie, în spută, de 10 și 25 ori mai mare decât Concentrația Minimă Inhibitoare (MIC), pentru suprimarea creșterii *P. aeruginosa* și, respectiv, exercitarea activității bactericide. În studiile clinice controlate, la 97% din pacienții care au primit TOBI 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% a pacienților care primeau TOBI s-a ajuns la valori ale de 25 de ori mai mari decât MIC. Beneficiul clinic este totuși obținut la majoritatea pacienților ale căror tulpini au valori ale MIC 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 TOBI 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 MIC < 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 MIC ≥ 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 MIC ≥ 128 μg/ml, au prezentat o ameliorare a funcțiilor respiratorii în cursul tratamentului cu TOBI.

Pe durata integrală de 96 de săptămâni a studiilor de extensie, MIC₅₀ a tobramicinei pentru *P. aeruginosa* a crescut de la 1 la 2 μg/ml, iar MIC₉₀ 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 TOBI, 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 TOBI 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 este impermeabilitatea, definită ca o pierdere generală a sensibilității la toate aminoglicozidele. S-a arătat, de asemenea, că izolatele de *P. aeruginosa* dezvoltă rezistență adaptativă la aminoglicozide, dar redevin sensibile când administrarea antibioticului este oprită.

Alte informații

Nu există dovezi că pacienții tratați cu TOBI 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 TOBI. Speciile de *Aspergillus* sunt mult mai frecvent obținute din sputa pacienților tratați cu TOBI, 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 TOBI. 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). Criteriul 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 TOBI cu un regim de dozare mai lung 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, 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 TOBI în ambulator, folosind un nebulizator manual reutilizabil PARI LC PLUS™, cu compresor DeVilbiss® Pulmo-Aide®.

În cadrul fiecărui studiu, pacienții tratați cu TOBI 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 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 TOBI 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 TOBI timp de 48, 72, respectiv 96 săptămâni. Rata declinului funcției pulmonare a fost semnificativ mai mică după inițierea tratamentului cu TOBI 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 TOBI (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 inhalare rezultă din absorbția fracției din doză care ajunge la plămâni deoarece tobramicina nu este absorbită în măsură mare pe cale orală. Biodisponibilitatea TOBI 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 TOBI, 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 TOBI, 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 TOBI la pacienți cu fibroză chistică a fost de 0,95 μg/ml [variind sub limita de

cantitate (BLQ) -3,62g/ml]. După 20 de săptămâni de terapie cu TOBI, concentrația medie a tobramicinei în plasmă la o oră de la administrarea dozei a fost de 1,05 µg/ml (între: BLQ-3,41µg/ml).

Distribuție

După administrarea TOBI, tobramicina rămâne concentrată, în principal, la nivelul căilor aeriene. Mai puțin de 10% din cantitatea de tobramicină este legată de proteinele plasmatică.

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 TOBI 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 40 mg/dl sau peste nu au fost incluși în studiile clinice.

După administrarea de TOBI, tobramicina neabsorbită este probabil eliminată, în special, prin sputa expectorată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Pe baza studiilor farmacologice de siguranță, 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 carcinogenicitate privind tobramicina administrată pe cale inhalatorie nu cresc incidența niciunui tip de tumoare. 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, apă pentru preparate injectabile, acid sulfuric și hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului.

6.2 Incompatibilități

TOBI nu trebuie diluat sau amestecat cu alt medicament în nebulizator.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Conținutul fiolei trebuie folosit imediat ce a fost deschisă (vezi pct. 6.6)

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

După ce este scos din frigider sau dacă refrigerarea lui nu mai este posibilă, TOBI poate fi păstrat la temperaturi sub 25°C cel mult 28 de zile.

Soluția TOBI, de regulă, este gălbuie; câteodată culoarea se modifică fără ca aceasta să indice însă modificarea activității dacă produsul a fost păstrat conform indicațiilor.

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 4 plicuri din aluminiu; fiecare plic conține 7 fiole gemene din polietilenă de joasă densitate a 5 ml soluție pentru inhalare prin nebulizator

Cutie cu 8 plicuri din aluminiu; fiecare plic conține 7 fiole gemene din polietilenă de joasă densitate a 5 ml soluție pentru inhalare prin nebulizator

Cutie cu 12 plicuri din aluminiu; fiecare plic conține 7 fiole gemene din polietilenă de joasă densitate a 5 ml soluție pentru inhalare prin nebulizator

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

TOBI este o soluție sterilă, apirogenă, apoasă, pregătită pentru o singură doză. 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 re folosire.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN,
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8377/2015/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2004

Data reînnoirii – Noiembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2023