

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bramitob 300 mg/4 ml Solución para inhalación por nebulizador

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Composición cualitativa y cuantitativa

Cada envase (unidosis) de 4 ml contiene 300 mg de tobramicina.  
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inhalación por nebulizador.  
Solución amarillenta transparente.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de infecciones pulmonares crónicas debidas a *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes de 6 años de edad o mayores con fibrosis quística.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Bramitob debe utilizarse sólo por vía inhalatoria y no es adecuado para uso parenteral.

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el tratamiento de la fibrosis quística.

La dosis recomendada para adultos y niños mayores de 6 años es de un envase unidosis (300 mg) dos veces al día (mañana y noche) durante 28 días. El intervalo entre las dosis debe aproximarse tanto como sea posible a 12 horas. Después de 28 días de tratamiento con Bramitob, los pacientes deben interrumpir el tratamiento durante los siguientes 28 días. Se deben mantener ciclos alternos de 28 días de tratamiento activo seguidos de 28 días sin tratamiento (un ciclo de 28 días con tratamiento y un ciclo de 28 días sin tratamiento).

#### Niños menores de 6 años

La eficacia y la seguridad de Bramitob no se han demostrado en pacientes menores de 6 años de edad.

#### Pacientes de edad avanzada

Tobramicina debe usarse con precaución en pacientes de edad avanzada que pueden tener la función renal reducida (ver sección 4.4).

#### Pacientes con insuficiencia renal

Tobramicina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal sospechada o confirmada. La administración de Bramitob debe interrumpirse en caso de nefrotoxicidad hasta que las concentraciones séricas de tobramicina sean inferiores a 2 µg/ml (ver sección 4.4).

### Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario realizar cambios en la dosis de Bramitob en caso de insuficiencia hepática.

La posología no se establece según el peso corporal. Todos los pacientes deben recibir un envase unidosis de Bramitob (300 mg de tobramicina) dos veces al día.

El tratamiento con tobramicina debe continuarse de forma cíclica durante todo el tiempo en que el médico considere que el paciente está obteniendo un beneficio clínico por la inclusión de Bramitob en su régimen de tratamiento. Si el deterioro clínico del estado pulmonar es evidente, debe instaurarse un tratamiento con actividad antipseudomonas adicional.

### Forma de administración

El envase unidosis debe abrirse justo antes de su uso. La solución no utilizada, que no se va a utilizar inmediatamente, debe desecharse y no guardarse para su posterior uso.

La administración de Bramitob debe efectuarse siguiendo los estándares generales de higiene. El instrumento utilizado debe estar limpio y funcionar correctamente; el nebulizador, que es exclusivamente de uso personal, debe mantenerse limpio y desinfectarse regularmente.

Para la limpieza y desinfección del nebulizador, se deben consultar las instrucciones suministradas con el nebulizador.

Dosis máxima diaria tolerada

La dosis máxima diaria tolerada de Bramitob no ha sido establecida.

### **Instrucciones para la apertura del envase:**

- 1) Doblar el envase unidosis en ambas direcciones.
- 2) Separar el envase unidosis de la tira, primero por arriba y luego por el centro.
- 3) Abrir el envase unidosis girando la parte superior en el sentido que indica la flecha.
- 4) Ejercer una presión moderada sobre las paredes del envase unidosis para transferir el fármaco al interior del tubo de vidrio del nebulizador.

El contenido de un envase unidosis (300 mg) se debe vaciar en el nebulizador y administrarse por inhalación durante un período aproximado de 15 minutos utilizando un nebulizador reutilizable PARI LC PLUS equipado con un **compresor PARI TURBO BOY** (velocidad de liberación del fármaco 6,2 mg/min, fármaco total liberado 92,8 mg, mediana del diámetro de la masa aerodinámica: D<sub>10</sub> 0,65 µm, D<sub>50</sub> 3,15 µm, D<sub>90</sub> 8,99 µm) o **PARI LC SPRINT equipado con el compresor PARI BOY Sx** (velocidad de liberación del fármaco 6,7 mg/min, fármaco total liberado 99,8 mg, mediana del diámetro de la masa aerodinámica: D<sub>10</sub> 0,70 µm, D<sub>50</sub> 3,36 µm, D<sub>90</sub> 9,41 µm).

Bramitob se inhala mientras que el paciente está sentado o de pie en posición vertical y respira normalmente a través de la boquilla del nebulizador. Las pinzas de nariz pueden ayudar al paciente a respirar por la boca. El paciente debe continuar con su régimen estándar de fisioterapia respiratoria. El uso de broncodilatadores adecuados debe mantenerse según las necesidades clínicas. En pacientes que reciben varios tratamientos respiratorios diferentes, se recomienda aplicarlos en el orden siguiente: broncodilatador, fisioterapia respiratoria, otros medicamentos inhalados y, por último, Bramitob.

Bramitob no debe mezclarse con otros medicamentos para inhalación.

### **4.3. Contraindicaciones**

La administración de Bramitob está contraindicada en todos los pacientes con hipersensibilidad a la tobramicina, a cualquier otro aminoglucósido o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

También está contraindicada en pacientes que toman diuréticos potentes, como furosemida o ácido etacrínico, ya que han demostrado ser ototóxicos.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### **Advertencias generales**

Tobramicina debe usarse con precaución en pacientes con sospecha o confirmación de alteración renal, auditiva, vestibular o neuromuscular, o con hemoptisis grave activa.

La función renal y del octavo par craneal deben controlarse estrechamente en pacientes con sospecha o confirmación de insuficiencia renal, así como en aquellos cuya función renal es normal al principio pero que desarrollan signos de la misma durante el tratamiento. La evidencia de alteración renal, vestibular y/o auditiva requiere la interrupción del tratamiento o el ajuste de la dosis.

La concentración sérica de tobramicina sólo debe controlarse mediante venopunción y no con muestras de sangre obtenidas mediante punción digital ya que no es un método dosificador validado. Se ha observado que la contaminación de la piel de los dedos durante la preparación y nebulización de la tobramicina puede dar lugar a un falso aumento de los niveles séricos del fármaco. Esta contaminación no puede evitarse completamente con el lavado de manos previo a los análisis.

#### **Broncoespasmo**

La administración por vía inhalatoria de medicamentos puede ser causa de broncoespasmo, hecho que se ha descrito con la tobramicina inhalada. La primera dosis de Bramitob debe administrarse bajo supervisión médica, y en caso de que el empleo de un broncodilatador forme parte del régimen de tratamiento actual del paciente, éste deberá administrarse antes de la nebulización. Debe medirse el VEF<sub>1</sub> (volumen espirado forzado) antes y después de la nebulización. Si existen indicios de broncoespasmo inducido por el tratamiento en un paciente que no reciba un broncodilatador, la prueba debe ser repetida en otra ocasión utilizando un broncodilatador. La aparición de broncoespasmo en presencia de tratamiento con un broncodilatador puede indicar una reacción alérgica. En caso de sospecha de reacción alérgica, debe interrumpirse la administración de Bramitob. El broncoespasmo debe tratarse de manera clínicamente adecuada.

#### **Trastornos neuromusculares**

Tobramicina debe utilizarse con mucha precaución en pacientes con trastornos neuromusculares, tales como parkinsonismo u otras afecciones caracterizadas por miastenia, incluida la miastenia gravis, puesto que los aminoglucósidos pueden agravar la debilidad muscular a causa de su potencial efecto tipo curare sobre la función neuromuscular.

#### **Nefrotoxicidad**

Aunque se ha asociado nefrotoxicidad con el tratamiento parenteral con aminoglucósidos, no se observaron indicios de ella durante los ensayos clínicos con tobramicina. El medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal conocida o sospechada, y deben controlarse las concentraciones séricas de tobramicina, p. ej. se deben realizar controles de los niveles séricos tras dos o tres administraciones para así ajustar la dosis si fuese necesario, y también en intervalos de tres o cuatro días durante el tratamiento. En el caso de cambios en la función renal, se deben realizar controles de los niveles séricos con más frecuencia y la dosis o los intervalos entre dosis deben ajustarse. En los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes con insuficiencia renal grave, es decir, creatinina sérica >2 mg/dl (176,8 µmol/l).

La práctica clínica actual recomienda que se debe evaluar la función renal basal. Además, la función renal debe ser reevaluada periódicamente, mediante controles regulares de las concentraciones de urea y creatinina al menos cada 6 ciclos completos de tratamiento con tobramicina (tratamiento de 180 días con tobramicina inhalada). Si existen indicios de nefrotoxicidad, debe interrumpirse el tratamiento con tobramicina hasta que su concentración sérica mínima sea inferior a 2 µg/ml. Posteriormente, el tratamiento con tobramicina puede reanudarse según criterio médico. Los pacientes que estén recibiendo un tratamiento parenteral concomitante con aminoglucósidos deben ser cuidadosamente controlados debido al riesgo de toxicidad acumulativa.

El control de la función renal es especialmente importante en pacientes de edad avanzada, en los que la función renal puede estar disminuida sin que ello sea evidente en los resultados de las pruebas de detección habituales, como urea plasmática o creatinina sérica. La determinación del aclaramiento de creatinina puede resultar de mayor utilidad.

La orina debe examinarse para detectar cualquier aumento de la excreción de proteínas, células y cilindros. La creatinina sérica o el aclaramiento de creatinina (con preferencia sobre la urea plasmática) deben medirse de forma periódica.

### **Ototoxicidad**

Se ha comunicado ototoxicidad, en forma de toxicidad auditiva y vestibular con el uso de aminoglucósidos parenterales. La toxicidad vestibular puede manifestarse como vértigo, ataxia o mareos.

Durante los estudios clínicos controlados con tobramicina, se observaron hipoacusia y vértigo moderados, mientras que con otras tobramicinas nebulizadas conteniendo medicamentos con toxicidad auditiva, en los estudios clínicos controlados no se identificaron quejas de pérdida de audición ni por evaluaciones audiométricas.

En estudios abiertos y en la experiencia post-comercialización con tobramicina inhalada, se han descrito casos de pérdida de la capacidad auditiva en algunos pacientes con historia previa o concomitante de tratamiento intravenoso prolongado con aminoglucósidos.

El médico debe considerar la posibilidad de que los aminoglucósidos puedan causar toxicidad vestibular y coclear, por lo que debe valorar la función auditiva a lo largo de todo el período de tratamiento con Bramitob. En pacientes con riesgo aumentado de ototoxicidad debido a un tratamiento sistémico con aminoglucósidos previo y prolongado, puede ser necesario realizar valoraciones audiométricas antes de iniciar el tratamiento con tobramicina. Ante la aparición de señales de acúfenos se debe actuar con precaución, puesto que constituyen un síntoma de ototoxicidad. Si el paciente refiere acúfenos o pérdida de la capacidad auditiva durante el tratamiento con aminoglucósidos, el médico debe considerar la necesidad de realizar pruebas auditivas. En pacientes en terapia continuada y cuando sea posible, se recomienda realizar audiometrías seriadas, especialmente si se trata de pacientes de alto riesgo de ototoxicidad. Los pacientes que estén recibiendo un tratamiento parenteral concomitante con aminoglucósidos deben ser controlados de forma clínicamente apropiada, teniendo en cuenta el riesgo de toxicidad acumulativa.

### **Hemoptisis**

La inhalación de soluciones nebulizadas puede provocar tos. Sólo se permite el uso de Bramitob inhalado en pacientes con hemoptisis grave activa en caso de que los beneficios del tratamiento se consideren superiores a los riesgos de producir una hemorragia adicional.

### **Resistencia microbiana**

En estudios clínicos, algunos pacientes tratados con tobramicina inhalada mostraron un incremento de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) del aminoglucósido frente a las cepas de *P. aeruginosa*

estudiadas. Existe un riesgo teórico de que los pacientes tratados con tobramicina inhalada puedan desarrollar cepas de *P. aeruginosa* resistentes a la tobramicina intravenosa (ver sección 5.1, “Propiedades farmacodinámicas”). En ensayos clínicos no existen datos en pacientes con infecciones por *Burkholderia cepacia*.

Para más información relacionada con la administración durante el embarazo y la lactancia, ver sección 4.6 “Embarazo y lactancia”.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Debe evitarse el uso concurrente o secuencial de Bramitob con otros medicamentos con potencial nefrotóxico u ototóxico. Algunos diuréticos pueden potenciar la toxicidad del aminoglucósido alterando la concentración antibiótica en suero y tejidos. Bramitob no debe administrarse de forma concomitante con furosemida, ácido etacrínico, urea o manitol intravenoso y oral.

Otros medicamentos que han demostrado incrementar la potencial toxicidad de los aminoglucósidos administrados vía parenteral son:

- amfotericina B, cefalotina, ciclosporina, tacrolimus, polimixinas (riesgo nefrotóxico aumentado), compuestos de platino (riesgo nefro y ototóxico incrementados).
- medicamentos anticolinesterásicos, toxina botulínica: la combinación con tobramicina debe evitarse debido a sus efectos neuromusculares.

#### Otros:

En estudios clínicos, los pacientes que recibieron tobramicina inhalada de forma concomitante con dornasa alfa, mucolíticos,  $\beta$ -agonistas, corticosteroides inhalados y otros antibióticos con actividad antipseudomonas orales o parenterales, mostraron acontecimientos adversos similares a los pacientes del grupo control.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Bramitob no debe emplearse durante el embarazo o la lactancia, a no ser que los beneficios para la madre superen los riesgos para el feto o el recién nacido.

#### Embarazo

No hay datos suficientes sobre el uso de tobramicina administrada por inhalación en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican que la tobramicina ejerza efectos teratogénicos (ver sección 5.3 “Datos preclínicos”). Sin embargo, los aminoglucósidos pueden producir daños en el feto (por ejemplo, sordera congénita) cuando se alcanzan concentraciones sistémicas elevadas en mujeres embarazadas. Si Bramitob se emplea durante el embarazo, o si durante el tratamiento con Bramitob la paciente queda embarazada, ésta debe ser informada acerca del riesgo potencial para el feto.

#### Lactancia

La tobramicina sistémica se excreta en la leche materna. Se desconoce si la tobramicina inhalada da lugar a concentraciones de tobramicina en suero lo suficientemente altas como para que sea detectada en la leche materna. Debido al riesgo potencial de ototoxicidad y nefrotoxicidad de la tobramicina en lactantes, se debe decidir entre terminar la lactancia o interrumpir el tratamiento con Bramitob.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria. De acuerdo a las reacciones adversas notificadas, se prevé que la tobramicina no va a producir efectos sobre la capacidad para conducir y manejar máquinas. No obstante, se debe advertir a los pacientes que van a conducir o manejar maquinaria sobre la posible aparición de mareos y/o vértigo.

#### 4.8. Reacciones adversas

En estudios clínicos controlados (4) y no controlados (1) con Bramitob (565 pacientes tratados), los acontecimientos adversos más frecuentes fueron los relativos al aparato respiratorio (tos y disfonía). Las reacciones adversas comunicadas en los ensayos clínicos (ver a continuación) se clasifican como: frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ).

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección micótica, candidiasis oral	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Poco frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo, hipoacusia, sordera neurosensorial (ver sección 4.4)	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos, disfonía	Frecuente
	Reducción del Volumen Espiratorio Forzado, disnea, estertores, hemoptisis, dolor orofaríngeo, tos productiva	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Hipersecreción salival, glositis, dolor abdomen superior, náuseas	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, dolor torácico, sequedad de las mucosas	Poco frecuente
Exploraciones complementarias	Transaminasas elevadas	Poco frecuente

En estudios clínicos controlados con otros medicamentos conteniendo tobramicina nebulizada, los únicos efectos adversos notificados en significativamente más pacientes tratados con tobramicina fueron disfonía y acúfenos; (13% tobramicina vs. 7% control) y (3% tobramicina vs. 0% control) respectivamente. Estos episodios de acúfenos fueron transitorios y se resolvieron sin necesidad de discontinuar el tratamiento con tobramicina, y no se asociaron con pérdida de audición en las pruebas de audiograma. El riesgo de acúfenos no incrementó con ciclos repetidos de exposición a tobramicina.

Otros efectos adversos, algunos de ellos secuelas frecuentes de trastornos subyacentes, pero donde la relación causal con tobramicina no puede ser excluida fueron: esputo descolorido, infección del tracto respiratorio, mialgia, pólipos nasales y otitis media.

Además, los datos acumulativos de los estudios post-comercialización con productos conteniendo tobramicina inhalada muestran las reacciones adversas siguientes (misma clasificación de frecuencia notificada anteriormente):

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia</b>
Infecciones e infestaciones	Laringitis	Rara
	Infección micótica, candidiasis oral	Muy rara
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfadenopatía	Muy rara
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	Muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea, afonía	Rara
	Somnolencia	Muy rara
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos, pérdida auditiva (ver sección 4.4)	Rara
	Alteraciones del oído, otalgia	Muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos, faringitis, disfonía, disnea	Poco frecuente
	Broncoespasmo, malestar en el pecho, trastorno pulmonar, hemoptisis, epistaxis, rinitis, asma, tos productiva	Rara
	Hiperventilación, hipoxia, sinusitis	Muy rara
Trastornos gastrointestinales	Disgeusia úlceras bucales, vómitos, náuseas	Rara
	Diarrea, dolor abdominal	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Rara
	Urticaria, prurito	Muy rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Muy rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, fiebre, dolor torácico, dolor, náuseas	Rara
	Malestar	Muy rara
Exploraciones complementarias	Pruebas de función pulmonar disminuidas	Rara

En estudios abiertos y en experiencia post-comercialización, algunos pacientes con historia de uso prolongado de aminoglucósidos intravenosos previo o concomitante han experimentado pérdida de audición (ver 4.4).

Los aminoglucósidos parenterales se han asociado a hipersensibilidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad (ver secciones 4.3 “Contraindicaciones” y 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano Website: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)

## **4.9. Sobredosis**

### **Síntomas**

La administración por inhalación da lugar a una baja biodisponibilidad sistémica de la tobramicina. Los síntomas de sobredosificación con el aerosol pueden incluir ronquera grave.

En el caso de ingestión accidental de Bramitob, no es probable que se produzca intoxicación, ya que la tobramicina se absorbe escasamente en el tracto gastrointestinal normal.

En el caso de administración inadvertida por vía intravenosa de Bramitob pueden darse signos y síntomas de sobredosificación similares a los de la tobramicina administrada por vía parenteral, como mareo, acúfenos, vértigo, pérdida auditiva, trastornos respiratorios y/o bloqueo neuromuscular e insuficiencia renal.

### **Tratamiento**

La toxicidad aguda debe ser tratada con la interrupción inmediata de Bramitob y deben efectuarse pruebas de la función renal basal. La determinación de las concentraciones séricas de tobramicina puede ser de utilidad en el control de la sobredosificación. En caso de sobredosificación debe considerarse la posibilidad de que existan interacciones medicamentosas debidas a alteraciones en la eliminación de Bramitob o de otros medicamentos.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos aminoglucósidos; Código ATC: J01GB01

Tobramicina es un antibiótico aminoglucósido producido por *Streptomyces tenebrarius*. Actúa fundamentalmente interrumpiendo la síntesis de proteínas, lo que conduce a la alteración de la permeabilidad de la membrana celular, la rotura progresiva de la pared de la célula y, finalmente, la muerte de la misma. La tobramicina es bactericida a concentraciones iguales o ligeramente superiores a las inhibitorias.

### **Puntos de corte**

Los puntos de corte de sensibilidad establecidos para la administración parenteral de tobramicina son inapropiados para su administración mediante aerosol. El esputo en la fibrosis quística (FQ) muestra una acción inhibitoria sobre la actividad biológica local de los aminoglucósidos inhalados. Esto requiere que la concentración de la tobramicina aerosolizada en el esputo sea entre diez y veinticinco veces mayor que la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) para la inhibición del crecimiento de *P. aeruginosa* y la actividad bactericida, respectivamente. En ensayos clínicos controlados, el 90 % de los pacientes que recibieron

tobramicina alcanzaron concentraciones en el esputo 10 veces la CMI más alta para *P. aeruginosa* cultivada del paciente, y el 84 % de ellos alcanzaron 25 veces la CMI más alta. No obstante, se obtuvo un beneficio clínico en una mayoría de pacientes, en los que se cultivaron cepas con valores de CMI por encima del punto de corte parenteral.

## Sensibilidad

A falta de puntos de corte de sensibilidad convencionales para la vía de administración inhalatoria, se debe proceder con precaución al definir los microorganismos como sensibles o no sensibles a la tobramicina inhalada.

En estudios clínicos con tobramicina inhalada, la mayoría de pacientes (88 %) con cepas de *P. aeruginosa* con valores basales de CMI de tobramicina < 128 µg/ml experimentaron una mejoría de la función pulmonar tras el tratamiento con tobramicina. Los pacientes con cepas de *P. aeruginosa* con una CMI basal  $\geq 128$  µg/ml es menos probable que muestren una respuesta clínica.

De acuerdo a los datos de los ensayos *in vitro* y/o a la experiencia en ensayos clínicos, se puede esperar que los organismos causantes de infección pulmonar en pacientes con fibrosis quística (FQ) respondan al tratamiento con tobramicina como sigue:

Sensible	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
No sensible	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>

El tratamiento con el régimen de tobramicina en los estudios clínicos mostró un pequeño pero claro aumento en la Concentración Mínima Inhibitoria de tobramicina, amikacina y gentamicina para las cepas de *P. aeruginosa* estudiadas. Cada período adicional de 6 meses de tratamiento dio como resultado un incremento similar en magnitud al observado en el período de seis meses de los estudios controlados. El mecanismo de resistencia a aminoglucósidos más común, observado en cepas de *P. aeruginosa* de pacientes con FQ crónicamente infectados, es la impermeabilidad, definida como una pérdida general de sensibilidad a todos los aminoglucósidos. Las cepas de *P. aeruginosa* de pacientes con FQ han demostrado también presentar una resistencia a aminoglucósidos adaptativa caracterizada porque las bacterias vuelven a ser susceptibles cuando se retira el antibiótico.

## Otra información

En estudios clínicos controlados, el tratamiento con Bramitob aplicado en ciclos alternativos, tal como se ha descrito anteriormente, dio lugar a una mejoría en la función pulmonar, cuyos resultados se mantuvieron por encima del valor basal durante el tratamiento y los períodos de 28 días de descanso del tratamiento.

En los estudios clínicos con tobramicina no hay datos en pacientes menores de 6 años.

No hubo indicios de que los pacientes tratados durante 18 meses con tobramicina tuvieran un riesgo mayor de adquirir *B. cepacia*, *S. maltophilia* o *A. xylosoxidans*, en comparación con lo que sería de esperar en pacientes no tratados con tobramicina. Las especies de *Aspergillus* fueron aisladas con más frecuencia del esputo de pacientes tratados con tobramicina; sin embargo, las secuelas clínicas como la Aspergilosis

Broncopulmonar Alérgica (ABPA) se presentaron de forma rara y con una frecuencia similar a la del grupo control.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Tras administración oral, sólo un 0,3–0,5 % del fármaco aparece en la orina como muestra de absorción sistémica. Tras administración por vía inhalatoria en 6 pacientes con fibrosis quística, la biodisponibilidad media absoluta fue de aproximadamente 9,1 % de la dosis. La absorción sistémica de tobramicina es muy baja cuando se administra en aerosol por vía inhalatoria, con una captación limitada del fármaco inhalado en la circulación sistémica. Se estima que aproximadamente un 10 % de la masa del fármaco inicialmente inhalado se deposita en los pulmones y el 90 % restante, o bien permanece en el nebulizador, o bien impacta en la orofaringe y es tragada, o bien es exhalada a la atmósfera.

### Distribución

*Concentraciones en el esputo:* Diez minutos después de la inhalación de la primera dosis de 300 mg de Bramitob, la concentración media de tobramicina en el esputo fue de 695,6 µg/g (intervalo: 36 a 2.638 µg/g). La tobramicina no se acumula en el esputo. Después de 20 semanas de tratamiento con el régimen de Bramitob, la concentración media de tobramicina en el esputo 10 minutos después de la inhalación fue de 716,9 µg/g (intervalo: 40 a 2.530 µg/g). Se observó una gran variabilidad en las concentraciones de tobramicina en el esputo. Dos horas después de la inhalación, las concentraciones en el esputo descendieron hasta aproximadamente el 14 % de los niveles de tobramicina medidos a los 10 minutos de la inhalación.

*Concentraciones séricas:* La mediana de la concentración sérica de tobramicina, 1 hora después de la inhalación de una dosis única de 300 mg de Bramitob por pacientes con FQ, fue de 0,68 µg/ml (intervalo: 0,06 a 1,89 µg/ml). Después de 20 semanas de tratamiento con el régimen de tobramicina, la mediana de la concentración sérica de tobramicina 1 hora después de la administración fue de 1,05 µg/ml (intervalo: límite inferior de cuantificación a 3,41 µg/ml).

### Eliminación

La eliminación de la tobramicina administrada por vía inhalatoria no ha sido estudiada.

Tras la administración intravenosa, la tobramicina absorbida sistémicamente se elimina principalmente por filtración glomerular. La semivida de eliminación de la tobramicina del suero es de aproximadamente 2 horas. Menos del 10 % de la tobramicina se une a las proteínas del plasma.

La tobramicina no absorbida tras su administración, es probable que se elimine principalmente en el esputo expectorado.

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad a dosis repetidas, los órganos diana son los riñones y las funciones vestibular/coclear. En general, se observan signos y síntomas de nefrotoxicidad y ototoxicidad a niveles sistémicos de tobramicina más altos que los alcanzables por inhalación a la dosis clínica recomendada.

En estudios preclínicos, la administración de tobramicina inhalada durante 28 días consecutivos mostró signos ligeros, inespecíficos y totalmente reversibles (en terapia de discontinuación) de irritación del tracto respiratorio, y signos de toxicidad renal a las dosis más altas.

No se han llevado a cabo estudios de toxicidad sobre la función reproductora con tobramicina inhalada, pero la administración subcutánea de dosis de hasta 100 mg/kg/día durante la organogénesis en ratas no resultó ser teratogénica. En conejos, la administración subcutánea de dosis de 20–40 mg/kg produjo toxicidad materna y abortos, pero no mostró indicios de signos teratogénicos.

Teniendo en cuenta los datos disponibles de animales, no se puede descartar un riesgo de toxicidad (por ejemplo, ototoxicidad) a niveles de exposición prenatal.

Tobramicina no mostró ser genotóxica.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Cloruro de sodio

Ácido sulfúrico

Hidróxido de sodio

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2. Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos en el nebulizador.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años.

Una vez abierto el envase unidosis por primera vez debe utilizarse inmediatamente.

Período de validez en uso: las bolsas (intactas o abiertas) de Bramitob pueden conservarse por debajo de 25 °C hasta un máximo de 3 meses.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar en el embalaje original para proteger de la luz.

Normalmente, la solución del envase unidosis de Bramitob es amarillenta, pero puede observarse alguna variación del color, lo cual no indica pérdida de actividad si el producto se ha almacenado como se recomienda.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

El medicamento se presenta en envases unidosis de polietileno de 4 ml, en bolsas selladas que contienen 4 envases unidosis.

Presentaciones: 4, 16, 28 y 56 envases unidosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Para un solo uso.

Utilizar inmediatamente después de abrir por primera vez el envase unidosis. Desechar inmediatamente el envase unidosis utilizado.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Chiesi España, S.A.U.

Plaça d'Europa, 41-43, Planta 10

08908 L'Hospitalet de Llobregat

Barcelona (España)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

68.621

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Primera autorización: 28 de marzo de 2007

Renovación: Septiembre de 2011

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Enero 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>

Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR incluido en el prospecto y en el cartonaje. También puede acceder a esta información en la siguiente dirección de internet: <https://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verPresentaciones&codigo=68621>