

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tobramicina Teva 300 mg/5 ml solución para inhalación por nebulizador

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla unidosis de 5 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

Tobramicina está indicada en el tratamiento de larga duración de infecciones pulmonares crónicas debidas a *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes de 6 años de edad o mayores con fibrosis quística (FQ).

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

Tobramicina está indicada en adultos, adolescentes y niños de 6 años de edad o mayores.

4.2. Posología y forma de administración

Tobramicina Teva debe emplearse por vía inhalatoria y no debe administrarse por vía parenteral.

Posología

La dosis diaria recomendada para adultos y niños es de una ampolla dos veces al día durante 28 días, con un intervalo entre las dosis tan próximo como sea posible a 12 horas y no menos de 6 horas. Después de 28 días de tratamiento, los pacientes deben interrumpir el tratamiento con Tobramicina Teva 300 mg/5 ml solución para inhalación por nebulizador durante los siguientes 28 días. Los pacientes deben mantener ciclos alternos de 28 días con tratamiento seguidos de 28 días sin tratamiento. La dosis se ajusta independientemente del peso, por lo cual todos los pacientes deberán recibir una ampolla de tobramicina 300 mg dos veces al día.

Posología en Estudios Clínicos Controlados

Ciclo 1		Ciclo 2		Ciclo 3	
28 días	28 días	28 días	28 días	28 días	28 días
300 mg de tobramicina	Sólo cuidados	300 mg de tobramicina	Sólo cuidados	300 mg de tobramicina	Sólo cuidados

dos veces al día junto con los cuidados estándar	estándar	dos veces al día junto con los cuidados estándar	estándar	dos veces al día junto con los cuidados estándar	estándar
--	----------	--	----------	--	----------

La información obtenida de estudios clínicos controlados tras un periodo de seis meses utilizando los anteriores regímenes posológicos, demostró que la mejoría de la función pulmonar se mantuvo durante el período de 28 días sin tratamiento.

Además, se evaluaron la seguridad y eficacia durante 96 semanas (12 ciclos). La seguridad y eficacia no se evaluaron en pacientes menores de seis años, pacientes con volumen expirado forzado < 25% o > 75% en un segundo (FEV₁) o en pacientes con *Burkholderia cepacia*.

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el tratamiento de la fibrosis quística. El tratamiento con tobramicina debe continuarse de forma cíclica durante el tiempo que el médico considere que el paciente está obteniendo un beneficio clínico por el tratamiento con tobramicina.

Si se detecta deterioro clínico del estado pulmonar, debe considerarse un tratamiento antipseudomonas adicional o alternativo. Datos obtenidos de estudios clínicos indicaron que un examen microbiológico de resistencia al fármaco *in vitro* no se opuso necesariamente al beneficio clínico para el paciente.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No existen datos suficientes en esta población que apoyen una recomendación a favor o en contra de un ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

No existen datos en esta población que apoyen una recomendación a favor o en contra de un ajuste de dosis con tobramicina. Ver asimismo la información sobre nefrotoxicidad en la sección 4.4. e información sobre eliminación en la sección 5.2.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que la tobramicina no se metaboliza, no se espera que la insuficiencia hepática tenga un efecto sobre la exposición a tobramicina.

Pacientes tras un trasplante de órgano

No existen datos adecuados para el uso de tobramicina en pacientes tras un trasplante de órganos.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de tobramicina en niños menores de 6 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Se debe vaciar todo el contenido de la ampolla dentro del nebulizador y debe administrarse mediante inhalación durante un periodo aproximado de 15 minutos utilizando el nebulizador reutilizable PARI LC PLUS equipado con un compresor adecuado. El compresor debe tener una velocidad de liberación del fármaco de 4 a 6 l/min y/o una presión de retorno de 110-217 kPa cuando se coloca en el nebulizador. Es importante seguir las instrucciones del fabricante sobre el cuidado y uso del nebulizador y compresor.

Tobramicina se inhala mientras que el paciente está sentado o de pie en posición vertical y respira normalmente a través de la boquilla del nebulizador. El uso de pinzas de nariz puede ayudar al paciente a respirar por la boca. Cuando esté tomando tobramicina, es importante que el paciente continúe con su fisioterapia respiratoria habitual. El uso de broncodilatadores adecuados debe mantenerse según las necesidades clínicas. En pacientes que reciben varios tratamientos respiratorios diferentes, se recomienda aplicarlos en el siguiente orden: broncodilatador, fisioterapia respiratoria, otros medicamentos inhalados y, por último, tobramicina.

Dosis máxima diaria tolerada

La dosis máxima diaria tolerada de tobramicina no se ha establecido.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o a cualquier otro aminoglucósido.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias generales

Para información sobre fertilidad, embarazo y lactancia, ver sección 4.6.

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

Monitorización de las concentraciones séricas de tobramicina

Se deben controlar las concentraciones séricas de tobramicina en pacientes con disfunción auditiva o renal conocida o sospechada. Si un paciente en tratamiento con tobramicina presenta signos de ototoxicidad o nefrotoxicidad, debe interrumpirse el tratamiento con tobramicina hasta que la concentración sérica descienda por debajo de 2 µg/ml.

Se deben controlar las concentraciones séricas de tobramicina en pacientes que estén recibiendo simultáneamente tratamiento con aminoglucósidos por vía parenteral (o cualquier medicación que afecte a la excreción renal). Estos pacientes deben ser clínicamente monitorizados.

La concentración sérica de tobramicina sólo debe medirse en muestras de sangre mediante venopunción. 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 inhalación de tobramicina puede producir broncoespasmo, así como con otros medicamentos inhalados. La primera dosis de tobramicina debe administrarse bajo supervisión, después de utilizar un broncodilatador si éste forma parte del régimen actual del paciente. Se debe medir el FEV1 antes y después de la inhalación. Si existe evidencia de broncoespasmo inducido por el tratamiento en un paciente que no recibe broncodilatador, se debe evaluar de nuevo en otra ocasión utilizando un broncodilatador. Si el broncoespasmo aparece utilizando un broncodilatador, puede ser sospecha de una reacción alérgica y se debe interrumpir el tratamiento con tobramicina. El broncoespasmo debe tratarse de forma adecuada desde el punto de vista médico.

Trastornos neuromusculares

Tobramicina debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con trastornos neuromusculares como la enfermedad de Parkinson o miastenia gravis, ya que los aminoglucósidos pueden agravar la debilidad muscular a causa de su potencial efecto de tipo curare sobre la función neuromuscular.

Nefrotoxicidad

Aunque se han asociado casos de nefrotoxicidad con el uso de aminoglucósidos por vía parenteral, no se observó nefrotoxicidad durante los ensayos clínicos con tobramicina.

El medicamento se debe usar con precaución en pacientes con disfunción renal conocida o sospechada y se deben controlar las concentraciones séricas de tobramicina. Los pacientes con insuficiencia renal, con una concentración de creatinina sérica > 2 mg/dl ($176,8$ μ mol/L), no fueron incluidos en los estudios clínicos.

Se debe evaluar la función renal basal. Se deben evaluar de nuevo los niveles de urea y creatinina después de cada 6 ciclos completos de tratamiento con tobramicina (180 días de tratamiento con aminoglucósidos inhalados). Si un paciente presenta signos de nefrotoxicidad, debe interrumpirse el tratamiento con tobramicina hasta que la concentración sérica descienda por debajo de 2 μ g/ml. Se debe controlar a los pacientes que estén recibiendo simultáneamente tratamiento con aminoglucósidos por vía como corresponda desde el punto de vista clínico, teniendo en cuenta el riesgo de toxicidad acumulativa.

Ototoxicidad

La ototoxicidad se manifiesta como toxicidad auditiva y toxicidad vestibular y se ha notificado con aminoglucósidos parenterales. En estudios clínicos controlados con pacientes que recibían tratamiento con tobramicina no se notificó audiotoxicidad, medida por pérdida de audición o evaluación audiométrica. En estudios abiertos y en la experiencia post-comercialización, algunos pacientes con un tratamiento previo o concomitante con aminoglucósidos parenterales sufrieron pérdida de audición. Pacientes con pérdida frecuente de la capacidad auditiva notificaron tinnitus. La toxicidad vestibular puede manifestarse por vértigo, ataxia o mareos. El médico debe considerar el potencial de los aminoglucósidos para causar toxicidad vestibular o coclear, y debe considerar realizar al paciente una evaluación audiométrica durante el tratamiento con tobramicina. En pacientes con un factor de riesgo con predisposición a sufrir ototoxicidad debido a un tratamiento previo con aminoglucósidos, puede ser necesario considerar una evaluación audiométrica antes de iniciar el tratamiento con tobramicina.

Los tinnitus pueden ser un síntoma precursor de ototoxicidad, por lo tanto la aparición de este síntoma requiere precaución. Si un paciente presenta tinnitus o pérdida de la capacidad auditiva durante el tratamiento, el médico debe considerar realizarle una evaluación audiométrica. Los pacientes que recibieron un tratamiento concomitante con aminoglucósidos deben ser controlados de forma apropiada teniendo en cuenta el riesgo de toxicidad.

Se debe prestar precaución cuando se prescriba tobramicina a pacientes con disfunción auditiva o vestibular conocida o sospechada. El médico debe considerar realizar una evaluación audiométrica en pacientes con alguna evidencia de disfunción auditiva, o aquellos con un factor de riesgo predisponente.

Hemoptisis

Con el uso de medicamentos inhalados puede aparecer tos. El uso de tobramicina en pacientes con hemoptisis clínicamente significativa debe realizarse o continuarse únicamente si los beneficios del tratamiento se considera que superan los riesgos de inducción de hemorragias posteriores.

Resistencia microbiológica

Algunos pacientes en tratamiento con tobramicina mostraron un incremento de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de los aminoglucósidos para las cepas de *P. aeruginosa* estudiadas. Existe un riesgo potencial en pacientes que reciben tratamiento de tobramicina inhalada, de desarrollar cepas de *P. aeruginosa* resistentes a la tobramicina por vía intravenosa (ver sección 5.1).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción con Tobramicina Teva.

En los pacientes que reciben tobramicina junto con alfa dornasa, β -agonistas, corticosteroides inhalados y otros antibióticos anti-pseudomonales por vía oral y parenteral, demostraron un perfil de efecto adverso similar a aquellos del grupo control.

No se recomienda el uso concurrente y/o secuencial de tobramicina con otros medicamentos con potencial nefrotóxico u ototóxico. Algunos diuréticos pueden aumentar la toxicidad de los aminoglucósidos alterando las concentraciones antibióticas en suero y tejido. En particular, tobramicina no debe administrarse junto con furosemida, urea o manitol.

Amfotericina B, cefalotina, ciclosporina, tacrolimus y polimixinas incrementan la toxicidad potencial de aminoglucósidos administrados parenteralmente.

Los compuestos de platino pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad.

Las anticolinesterasas y la toxina botulínica aumentan los efectos neuromusculares.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Tobramicina no debe ser utilizada durante el embarazo o la lactancia salvo que los beneficios para la madre superen los riesgos para el feto o el recién nacido.

Fertilidad

En estudios en animales no se observó efecto sobre la fertilidad en machos y hembras tras la administración subcutánea (ver sección 5.3).

Embarazo

No existen datos suficientes sobre el uso de tobramicina vía inhalatoria en mujeres embarazadas. Estudios en animales no indican que la tobramicina ejerza un efecto teratogénico (ver sección 5.3). Sin embargo, los aminoglucósidos pueden causar daño fetal incluyendo sordera congénita cuando se alcanzan concentraciones sistémicas elevadas en mujeres embarazadas. Tobramicina no debe utilizarse durante el embarazo salvo que sea claramente necesario, es decir, cuando los beneficios para la madre superen los riesgos para el feto. Las pacientes que usen tobramicina durante el embarazo, o se queden embarazadas mientras estén tomando tobramicina, deben ser informadas del peligro potencial para el feto.

Lactancia

La tobramicina se excreta en la leche materna tras la administración sistémica. Se desconoce si la tobramicina administrada por inhalación alcanzará concentraciones séricas suficientemente altas para ser detectadas en la leche materna. Debido a la posible ototoxicidad y nefrotoxicidad en lactantes, se debe tomar la decisión de terminar la lactancia o de interrumpir el tratamiento con tobramicina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Tobramicina Teva 300 mg/5 ml solución para inhalación por nebulizador sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante

4.8. Reacciones adversas

En ensayos clínicos controlados, sólo se notificaron efectos adversos como disfonía y tinnitus en un número mayor de pacientes tratados con tobramicina frente al grupo control (13% pacientes tratados con tobramicina frente al 7% grupo control) y (3% pacientes tratados con tobramicina frente al 0% grupo control), respectivamente. Los episodios de tinnitus fueron transitorios y se resolvieron sin interrumpir el tratamiento con tobramicina. La aparición de tinnitus no se asoció a la pérdida de audición en la evaluación audiométrica. El riesgo de tinnitus no aumentó con los ciclos repetidos de tratamiento con tobramicina.

No se pueden excluir reacciones adversas adicionales, algunas de las cuales son secuelas frecuentes de una enfermedad subyacente, pero que tienen una relación causal a la tobramicina: cambio de color del esputo, infección del tracto respiratorio, mialgia, pólipos nasales y otitis media.

Frecuencia estimada: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

MedDRA- Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia y Síntoma
Infecciones e infestaciones	Raros: Laringitis Muy raros: Candidiasis oral, Infección fúngica
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raros: Linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raros: Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raros: Anorexia
Trastornos del sistema nervioso	Raros: Mareos, dolor de cabeza, afonía Muy raros: Somnolencia
Trastornos del oído y del laberinto	Raros: Tinnitus, pérdida de audición Muy raros: trastorno del oído, dolor del oído
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes: Disfonía, disnea, tos, faringitis. Raros: broncoespasmo, molestias torácicas, tos productiva, trastorno pulmonar, hemoptisis,

	epistaxis, rinitis, asma Muy raros: Hiperventilación, hipoxia, sinusitis
Trastornos gastrointestinales	Raros: Disgeusia, náuseas, dolor orofaríngeo, vómitos Muy raros: diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raros: erupción cutánea Muy raros: urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raros: dolor de espalda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raros: astenia, pirexia, dolor torácico, dolor Muy raros: Malestar
Exploraciones complementarias	Raros: descenso de la función pulmonar

En estudios abiertos controlados y en experiencia post-comercialización, algunos pacientes con antecedentes de uso previo o concomitante de aminoglucósidos intravenosos experimentaron una pérdida de la audición (ver sección 4.4). Los aminoglucósidos parenterales se han asociado con hipersensibilidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad (ver secciones 4.3 y 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

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 Tobramicina Teva solución para inhalador, no es probable que se produzca intoxicación, ya que la tobramicina se absorbe escasamente en el tracto gastrointestinal.

En el caso de administración inadvertida por vía intravenosa de Tobramicina Teva solución para inhalación por nebulizador pueden darse signos y síntomas de sobredosis similares a los de la tobramicina administrada por vía parenteral, como mareo, tinnitus, vértigo, pérdida auditiva, trastornos respiratorios y/o bloqueo neuromuscular e insuficiencia renal.

En el caso de toxicidad aguda, debe ser tratada con la interrupción inmediata de tobramicina 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 tobramicina o de otros medicamentos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos aminoglucósidos; Código ATC: J01GB01

Mecanismo de acción

La 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 la muerte de la misma. Es bactericida a concentraciones iguales o ligeramente superiores a las inhibitorias.

Mecanismo de resistencia

La resistencia a la tobramicina puede ocurrir mediante varios mecanismos: alteración de la subunidad del ribosoma de la bacteria; alteración del transporte de tobramicina dentro de la célula; e inactivación de tobramicina mediante varias enzimas como enzimas para adenilización, fosforilación y acetilación. También puede tener lugar una resistencia cruzada con otros aminoglucósidos.

Puntos de corte

Los puntos de corte son establecidos para el uso sistémico de tobramicina y no deben aplicarse para su administración mediante vía inhalatoria. Según el CPMP/EWP/558/95 rev.1, EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Version 1.1 2010) define los siguientes puntos de corte de Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) para tobramicina.

<i>Enterobacteriaceae</i>	S \leq 2 mg/L, R $>$ 4 mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp.	S \leq 4 mg/L, R $>$ 4 mg/L
<i>Acinetobacter</i> spp.	S \leq 4 mg/L, R $>$ 4 mg/L
<i>Staphylococcus</i> spp.	S \leq 1 mg/L, R $>$ 1 mg/L
Especies no relacionadas	S \leq 2 mg/L, R $>$ 4 mg/L

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies y la información local sobre resistencias es recomendable, sobre todo cuando se tratan infecciones graves. Cuando sea necesario, se debe buscar consejo, si la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad del medicamento sea cuestionable en algunos tipos de infecciones.

Los organismos asociados con infecciones pulmonares en fibrosis quística (FQ) que se puede esperar que respondan al tratamiento con tobramicina inhalada son los siguientes:

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>

Información de estudios clínicos

El esputo de la fibrosis quística muestra una acción inhibitoria sobre la actividad biológica local de los aminoglucósidos inhalados. Esto requiere que las concentraciones de tobramicina en el esputo después de la inhalación sea entre diez y veinticinco veces mayor que la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) para la supresión del crecimiento y la actividad bactericida de *P. aeruginosa*, respectivamente. En el estudio controlado con activo, el 97% de los pacientes en tratamiento con tobramicina inhalada alcanzaron concentraciones en el esputo 10 veces más alto del CMI de *P. aeruginosa* cultivada del paciente y el 95% de los pacientes que recibieron tobramicina inhalada alcanzaron 25 veces la CMI máxima. El beneficio clínico sigue siendo alcanzado en la mayoría de los pacientes con cepas cultivadas con valores de CMI por encima del punto de corte parenteral.

En ausencia de puntos de corte de sensibilidad convencionales para la vía de administración inhalada, deberá tenerse precaución al definir los organismos como sensibles o no sensibles a la tobramicina inhalada. Sin embargo, estudios clínicos han demostrado que un informe microbiológico indicativo de resistencia al medicamento *in vitro*, no necesariamente excluye un beneficio clínico para el paciente.

La mayoría de los pacientes con cepas de *P. aeruginosa* con una CMI basal <128 µg/ml mostraron una mejoría de la función pulmonar tras el tratamiento con tobramicina inhalada. Los pacientes con cepas de *P. aeruginosa* con una CMI basal ≥128 µg/ml es menos probable que muestren una respuesta clínica. Sin embargo, en estudios controlados con placebo siete de 13 pacientes (54%) con cepas con una CMI ≥128 µg/ml que recibieron tratamiento con tobramicina mejoraron su función pulmonar.

Durante el periodo completo de las 96 semanas que duraron los estudios de extensión, la CIM₅₀ de tobramicina frente a *P. aeruginosa* aumentó de 1 a 2 µg/ml y la CIM₉₀ incrementó de 8 a 32 µg/ml.

En estudios clínicos, 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 sensibles cuando se retira el antibiótico.

Otra información

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.

No existen datos clínicos suficientes sobre la seguridad y eficacia en niños < 6 años de edad.

En un ensayo abierto no controlado, 88 pacientes con FQ (37 pacientes entre 6 meses y 6 años, 41 pacientes entre 6 y 18 años y 10 pacientes mayores de 18 años), con infección temprana (no crónica) por *P*

aeruginosa se trataron durante 28 días con tobramicina. Después de 28 días, los pacientes se aleatorizaron 1:1 a interrumpir el tratamiento (n=45) o a recibir otros 28 días de tratamiento (n=43).

La variable principal era el tiempo medio de recurrencia de *P. aeruginosa* (cualquier cepa) que fue de 26,1 y 25,8 meses para los grupos de 28 días y 56 días, respectivamente. Se observó que el 93% y 92% de los pacientes estaban libres de infección por *P. aeruginosa* 1 mes después de finalizar el tratamiento en los grupos de 28 días y 56 días, respectivamente. El uso de tobramicina con un régimen de dosificación superior a 28 días de tratamiento continuo, no está aprobado.

Eficacia clínica

Dos estudios idénticamente diseñados, doble ciegos, distribuidos al azar, controlados por grupo paralelo con placebo, durante 24 semanas (Estudio 1 y Estudio 2) se llevaron a cabo en pacientes que padecían fibrosis quística con *P. aeruginosa* para apoyar el registro original, que tuvo lugar en 1999. Dichos estudios incluyeron a 520 sujetos que tenían un VEF₁ inicial de entre el 25% y el 75% de su valor normal previsto. Se excluyeron los individuos menores de seis años o que tenían una creatinina basal > 2 mg / dl o a los que se les había aislado *Burkholderia cepacia* del esputo. En estos estudios clínicos, 258 pacientes ambulatorios recibieron tratamiento con tobramicina utilizando un nebulizador reutilizable PARI LC PLUS™ manual con un compresor DeVilbiss® Pulmo-Aide®.

En cada estudio, los pacientes tratados con tobramicina experimentaron mejoras significativas en la función pulmonar y una reducción significativa en el número de unidades formadoras de colonias (UFC) de *P. aeruginosa* en el esputo durante los periodos con el fármaco. El FEV₁ medio permaneció por encima de los valores iniciales en los periodos de descanso farmacológico de 28 días, aunque la mayoría de las veces recayó un poco. La densidad bacteriana del esputo retornó a la línea basal durante los periodos sin el fármaco. Las reducciones en la densidad bacteriana del esputo fueron más pequeñas en cada ciclo sucesivo.

Los pacientes tratados con tobramicina fueron hospitalizados durante menos días y requirieron menos días de tratamiento con antibiótico parenteral activo contra *Pseudomonas*, comparado con los pacientes tratados con placebo.

En extensiones de los estudios abiertos 1 y 2, hubo 396 pacientes de los 464 que completaron cualquiera de los dos estudios de 24 semanas con doble enmascaramiento. En total, 313, 264 y 120 pacientes completaron el tratamiento con tobramicina durante 48, 72 y 96 semanas respectivamente. La tasa de disminución de la función pulmonar fue significativamente menor después del inicio del tratamiento con tobramicina que la observada entre los pacientes que recibieron placebo durante el periodo de tratamiento aleatorizado con doble enmascaramiento. La pendiente estimada en el modelo de regresión de la disminución de la función pulmonar fue de -6,52% durante el tratamiento enmascarado con placebo y de -2,53% durante el tratamiento con tobramicina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tobramicina es una molécula catiónica polar que no atraviesa fácilmente las membranas epiteliales. Se espera que la exposición sistémica a la tobramicina tras la inhalación provenga de la absorción pulmonar de la fracción de la dosis administrada en los pulmones, puesto que la tobramicina no se absorbe de forma apreciable cuando se administra por vía oral. La biodisponibilidad de la tobramicina puede variar a causa de las diferencias individuales en el rendimiento del nebulizador y de la patología de las vías respiratorias.

Concentraciones en el esputo: Diez minutos después de la inhalación de la primera dosis de 300 mg de tobramicina, la concentración media de tobramicina en el esputo fue de 1,237 µg/g (intervalo: 35 a 7,414

µg/g). La tobramicina no se acumula en el esputo. Después de 20 semanas de tratamiento con el régimen de tobramicina, la concentración media de tobramicina en el esputo 10 minutos después de la inhalación fue de 1,154 µg/g (intervalo: 39 a 8,085 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 tobramicina por pacientes con FQ, fue de 0,95 µg/ml (intervalo: límite inferior de cuantificación a 3,62 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). Por comparación, las concentraciones máximas después de la administración intravenosa o intramuscular de una dosis única de tobramicina de 1,5 a 2 mg / kg varían en el intervalo de 4 a 12 mg / ml.

Distribución

Tras la administración, tobramicina permanece concentrada fundamentalmente en las vías respiratorias. Menos del 10% de la tobramicina se une a las proteínas séricas.

Biotransformación

La tobramicina no se metaboliza y se excreta fundamentalmente inalterada en la orina.

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 del compuesto inalterado. La semivida terminal aparente de tobramicina en suero tras la inhalación de una dosis única de 300 mg de tobramicina fue de 3 horas en pacientes con fibrosis quística.

Cabe esperar que la función renal afecte la exposición a tobramicina, sin embargo no se dispone de datos ya que los pacientes con concentraciones de creatinina sérica de 2 mg / dl (176,8 mmol / l) o superiores y con concentraciones de urea en sangre (BUN) de 40 mg / dl o superiores no fueron incluidos en los ensayos clínicos.

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos revelan que los riesgos principales para los seres humanos, según los estudios de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, o toxicidad para la reproducción, consistieron en toxicidad renal y ototoxicidad. En estudios de toxicidad a dosis repetidas, los órganos diana son los riñones y las funciones vestibular/coclear. En general, se ha observado toxicidad a niveles sistémicos de tobramicina más altos que los alcanzables por inhalación a la dosis clínica recomendada.

Los estudios de carcinogenicidad con tobramicina inhalada no aumentaron la incidencia de ninguna variedad de tumor. La tobramicina no mostró potencial genotóxico en una batería de ensayos de genotoxicidad.

No se han llevado a cabo estudios de toxicidad sobre la función reproductora con tobramicina inhalada. 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 altas dosis produjo toxicidad materna y abortos, pero no mostró indicios de signos teratogénicos. La ototoxicidad no fue evaluada en la descendencia durante los estudios de toxicidad preclínica durante la etapa de reproducción con tobramicina.

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

La administración subcutánea de hasta 100 mg/kg de tobramicina no afectó al comportamiento de apareamiento ni empeoró la fecundidad en ratas machos o hembras.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio

Agua para preparaciones inyectables

Ácido sulfúrico (para ajuste de pH)

Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

3 años.

La bolsa de aluminio (intacta o abierta) no se debe conservar a temperatura superior a 25°C, durante un máximo de 28 días. Una vez abierto el contenido de la ampolla debe utilizarse inmediatamente (ver sección 6.6).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

La solución de tobramicina es ligeramente 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

Tobramicina solución para nebulizador se suministra en ampollas unidosis de polietileno de baja densidad de 5 ml.

En una bolsa de aluminio se empaquetan y sellan 4 ampollas. Cada envase consta de 14 (56 ampollas), 28 (112 ampollas) ó 42 (168 ampollas) bolsas de aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento es una preparación acuosa estéril, no pirogénica para un solo uso. Como está libre de conservantes, el contenido total de la ampolla debe ser utilizado inmediatamente después de la apertura. Las ampollas abiertas nunca deben ser almacenadas para su reutilización.

El medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TEVA PHARMA, S.L.U.
Anabel Segura, 11 Edificio Albatros B, 1ª Planta
28108 Alcobendas (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

75.612

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

Marzo 2012/Junio 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2015