

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una ampolla de 5 ml contiene 300 mg de tobramicina como una dosis única.

Excipiente(s) con efecto conocido: sodio: 4,43 mg/ ampolla

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inhalación por nebulizador
Solución límpida, ligeramente amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos

4.2. Posología y forma de administración

Tobramicina se administra para uso por vía inhalatoria y no por vía parenteral.

Posología

La dosis recomendada para adultos y niños es de una ampolla dos veces al día durante 28 días. El intervalo entre las dosis debe aproximarse tanto como sea posible a 12 horas y no ser nunca inferior a 6 horas. Después de 28 días de tratamiento, los pacientes deben interrumpir el tratamiento con Tobramicina durante los siguientes 28 días. Debe mantenerse un ciclo de 28 días de tratamiento activo y 28 días de descanso del tratamiento.

La dosis no se ajusta en función del peso corporal. Todos los pacientes deben recibir una ampolla de Tobramicina (300 mg de tobramicina) dos veces al día.

Ensayos clínicos controlados, llevados a cabo durante un periodo de 6 meses utilizando el siguiente régimen de dosificación de Tobramicina han demostrado que la mejoría en la función pulmonar se mantenía por encima de los niveles basales durante los periodos de descanso de 28 días.

Régimen de dosificación de Tobramicina en ensayos clínicos controlados

| Ciclo 1 | | Ciclo 2 | | Ciclo 3 | |
|--|--------------------------|--|--------------------------|--|--------------------------|
| 28 días | 28 días | 28 días | 28 días | 28 días | 28 días |
| Tobramicina 300 mg dos veces al día más atención médica estándar | Atención médica estándar | Tobramicina 300 mg dos veces al día más atención médica estándar | Atención médica estándar | Tobramicina 300 mg dos veces al día más atención médica estándar | Atención médica estándar |

La seguridad y la eficacia para el manejo a largo plazo de la infección crónica pulmonar debida a *Pseudomonas aeruginosa* han sido valoradas durante 96 semanas (12 ciclos) en ensayos controlados y abiertos, pero no han sido estudiadas en pacientes menores de 6 años, pacientes con volumen respiratorio forzado en un segundo (FEV1) pronosticado de <25% o >75%, o pacientes colonizados 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 todo el tiempo que el médico considere que el paciente está obteniendo un beneficio clínico por la inclusión de tobramicina en su régimen de tratamiento. Si se detecta deterioro clínico del estado pulmonar, debe instaurarse un tratamiento adicional anti-pseudomonas. Estudios clínicos han demostrado que un informe microbiológico indicativo de resistencia al medicamento *in vitro*, no necesariamente excluye un beneficio clínico para el paciente.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

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

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.

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. En la sección 5.1 se describen los datos actualmente disponibles pero no puede establecerse una recomendación sobre la posología.

Forma de administración

Debe vaciarse el contenido de una ampolla en el nebulizador y administrarse por inhalación, durante un periodo de aproximadamente 15 minutos, por medio de un nebulizador de mano reutilizable PARI LC PLUS junto con un compresor adecuado. Son adecuados aquellos compresores que, fijados al nebulizador PARI LC PLUS, generan un flujo de 4-6 l/min y/o una contrapresión de 110-217 kPa. Deben seguirse las instrucciones del fabricante en cuanto al cuidado y uso del nebulizador y del 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. Las pinzas de la nariz pueden ayudar al paciente a respirar por la boca. Los pacientes deben continuar su régimen estándar de fisioterapia respiratoria. El uso de broncodilatadores apropiados debe continuarse cuando se considere clínicamente necesario. Cuando los pacientes estén recibiendo varios tratamientos respiratorios diferentes, se recomienda aplicar éstos en el siguiente orden: broncodilatador, fisioterapia respiratoria, otras especialidades farmacéuticas inhaladas y, finalmente, Tobramicina 300 mg/5 ml.

Máxima dosis diaria tolerada

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

4.3. Contraindicaciones

La administración de Tobramicina está contraindicada en todo paciente con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias generales

Para información sobre embarazo y lactancia, ver sección 4.6.

Tobramicina debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes o sospecha de disfunción renal, auditiva, vestibular o neuromuscular, o con hemoptisis grave activa.

Monitorización de las concentraciones séricas de Tobramicina

En pacientes con antecedentes o sospecha de disfunción renal o auditiva se debe monitorizar la concentración sérica de tobramicina. Si en pacientes que están recibiendo Tobramicina se produce

ototoxicidad o nefrotoxicidad, se debe interrumpir el tratamiento con Tobramicina hasta que la concentración sérica descienda por debajo de 2 µg/ml.

En pacientes que reciban concomitantemente tratamiento parenteral con aminoglucósidos (u otras medicaciones que puedan afectar la excreción renal) se debe monitorizar la concentración sérica de tobramicina. Se debe monitorizar clínicamente a estos pacientes de forma apropiada.

La concentración sérica de Tobramicina solo se debe monitorizar a través de venopunción y no tomando muestras mediante punción en el dedo. La contaminación de la piel de los dedos con Tobramicina puede dar un falso aumento en los niveles séricos del medicamento. Esta contaminación no puede evitarse completamente mediante el lavado de manos antes del análisis.

Broncoespasmo

La administración por vía inhalatoria de medicamentos, puede ser causa de broncoespasmo, hecho que también ha sido descrito para la tobramicina nebulizada. La primera dosis de Tobramicina debe administrarse bajo supervisión, y en caso de que el empleo de un broncodilatador forme parte del régimen actual del paciente, este deberá administrarse antes de la nebulización. Debe medirse el FEV1 antes y después de la nebulización. Si existe evidencia 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 evidencia de broncoespasmo en presencia de tratamiento broncodilatador, puede indicar una respuesta alérgica. Si se sospecha de la existencia de una respuesta alérgica, se deberá interrumpir la administración de Tobramicina. El broncoespasmo debe ser tratado médicamente de la forma apropiada.

Trastornos neuromusculares

Tobramicina debe ser usado con mucha precaución en pacientes con antecedentes o sospecha de trastornos neuromusculares, tales como parkinsonismo u otras patologías caracterizadas por miastenia, incluyendo 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 ha asociado nefrotoxicidad con el tratamiento parenteral con aminoglucósidos, no hubo evidencia de ella durante los ensayos clínicos con Tobramicina.

El producto debe ser utilizado con precaución en pacientes con disfunción renal conocida o sospecha de la misma y las concentraciones plasmáticas de Tobramicina deben ser monitorizadas. No se incluyeron en ensayos clínicos pacientes con insuficiencia renal grave, es decir, creatinina plasmática > 2 mg/dl (176,8 µmol/l).

La práctica clínica actual sugiere que debe ser evaluada la función renal basal. Los niveles de urea y creatinina deben ser reevaluados después de cada 6 ciclos completos de tratamiento con Tobramicina (180 días de tratamiento con aminoglucósidos nebulizados).

Ver también más arriba “Monitorización de las concentraciones séricas de Tobramicina”.

Ototoxicidad

Se ha registrado ototoxicidad, tanto auditiva como vestibular, en relación con los aminoglucósidos parenterales. La toxicidad vestibular puede manifestarse como vértigo, ataxia o mareo. En los ensayos clínicos controlados, el tratamiento con Tobramicina no produjo ototoxicidad, medida por pérdida de la capacidad auditiva subjetiva o por evaluaciones audiométricas. En los ensayos abiertos y en la experiencia obtenida tras la comercialización del producto algunos pacientes con antecedentes de tratamiento intravenoso prolongado con aminoglucósidos previo o concomitante al tratamiento con aminoglucósidos nebulizados, han experimentado una pérdida de la capacidad auditiva. Los pacientes con pérdida de la capacidad auditiva, notificaron frecuentemente acúfenos.

Se ha de tener en cuenta la potencial toxicidad vestibular y coclear de los aminoglucósidos y deben realizarse controles apropiados de la función auditiva durante el tratamiento con Tobramicina. En pacientes con riesgo aumentado de ototoxicidad debido a un tratamiento sistémico con aminoglucósidos previo y prolongado, puede ser necesario considerar una evaluación audiométrica antes de iniciar el tratamiento con Tobramicina. La aparición de acúfenos justifica adoptar una actitud prudente por tratarse de un síntoma centinela de ototoxicidad.

Se debe tener precaución cuando se prescribe Tobramicina a pacientes con antecedentes o sospecha de disfunción auditiva o vestibular. Los médicos deben considerar realizar una evaluación audiométrica para pacientes que muestran alguna evidencia de disfunción auditiva o para aquellos con un mayor riesgo de la misma.

Si un paciente presenta acúfenos o pérdida de la capacidad auditiva durante el tratamiento con aminoglucósidos, el médico debe considerar realizarle una evaluación audiométrica.

Ver también más arriba “Monitorización de las concentraciones séricas de Tobramicina”.

Hemoptisis

La inhalación de soluciones nebulizadas puede provocar tos. En pacientes con hemoptisis grave activa, Tobramicina solo debe ser empleado si se estima que los beneficios del tratamiento superan los riesgos de inducir hemorragias adicionales.

Resistencia microbiológica

En estudios clínicos, algunos pacientes en tratamiento con Tobramicina mostraron un incremento de la Concentración Mínima Inhibitoria de aminoglucósido para las cepas de *P. aeruginosa* estudiadas. Existe un riesgo teórico de que los pacientes en tratamiento con tobramicina nebulizada puedan desarrollar cepas de *P. aeruginosa* resistentes a la tobramicina intravenosa (ver sección 5.1).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debe evitarse el uso concomitante o secuencial de Tobramicina con otras especialidades farmacéuticas con potencial neurotóxico, nefrotóxico u ototóxico. Algunos diuréticos pueden potenciar la toxicidad de los aminoglucósidos alterando las concentraciones del antibiótico en suero y tejidos. Tobramicina no debe ser administrado de forma concomitante con ácido etacrínico, furosemida, urea o manitol intravenoso

La administración simultánea de aminoglucósidos por vía parenteral con los siguientes medicamentos puede ocasionar un incremento de la toxicidad de los primeros:

Amfotericina B, cefalotina, ciclosporina, tacrolimus, polimixinas (riesgo de aumentar la nefrotoxicidad).

Compuestos de platino (riesgo de aumentar la nefrotoxicidad y la ototoxicidad).

Anticolinesterasas, toxina botulínica (efectos neuromusculares).

En ensayos clínicos, los pacientes que tomaron Tobramicina de forma concomitante con dornasa alfa, β -agonistas, corticosteroides inhalados y otros antibióticos antipseudomonas orales o parenterales, mostraron perfiles de efectos adversos similares a los del grupo de control.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Lactancia

Tobramicina sistémica se excreta en la leche materna. Se desconoce si la administración de Tobramicina tendrá como resultado concentraciones de tobramicina en suero lo suficientemente altas como para que ésta sea detectada en la leche materna. Debido a la ototoxicidad y nefrotoxicidad potenciales de tobramicina en lactantes, se deberá decidir entre terminar la lactancia o interrumpir el tratamiento con Tobramicina.

Fertilidad

En los estudios realizados en animales, no se observó efecto sobre la fertilidad en machos o hembras tras la administración subcutánea (ver sección 5.3)

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de tobramicina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. .

4.8. Reacciones adversas

Se realizaron dos ensayos clínicos paralelos, de 24 semanas, aleatorizados, doble-ciego, controlados con placebo, con Tobramicina, en 520 pacientes con fibrosis quística de edades comprendidas entre 6 y 63 años.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 10\%$) en los ensayos controlados con placebo con Tobramicina fueron tos, faringitis, tos productiva, astenia, rinitis, disnea, pirexia, disfunción pulmonar, cefalea, dolor torácico, cambio en la coloración del esputo, hemoptisis, anorexia, disminución de la prueba de la función pulmonar, asma, vómitos, dolor abdominal, disfonía, náuseas y pérdida de peso.

La mayoría de reacciones adversas se notificaron con una frecuencia similar o superior en pacientes que recibieron placebo. Las únicas reacciones adversas notificadas por un número significativamente mayor de pacientes tratados con Tobramicina, fueron disfonía (12,8% Tobramicina vs 6,5% placebo) y acúfenos (3,1% Tobramicina vs 0% placebo). Estos episodios de acúfenos fueron transitorios y se resolvieron sin interrupción del tratamiento con Tobramicina, y no se asociaron con una pérdida permanente de la capacidad auditiva en las pruebas audiométricas. El riesgo de acúfenos no aumentó con los ciclos repetidos de exposición a Tobramicina (ver sección 4.4, Ototoxicidad)

Resumen tabulado de reacciones adversas

En los ensayos de 24 semanas controlados con placebo y sus extensiones abiertas con tratamiento activo, un total de 313, 264 y 120 pacientes completaron el tratamiento con Tobramicina durante 48, 72 y 96 semanas respectivamente.

La tabla 1 proporciona la incidencia de reacciones adversas aparecidas con el tratamiento, de acuerdo con el siguiente criterio: notificadas con una incidencia de $\geq 2\%$ para pacientes que reciben Tobramicina, producidas en un mayor porcentaje en el brazo de Tobramicina, y valoradas como relacionadas con el fármaco en $\geq 1\%$ de pacientes.

Las reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clasificación de órganos del sistema, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada intervalo de frecuencia, se describen en orden decreciente de gravedad. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa está basada en la siguiente convención (CIOMS III): 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 ($< 1/10.000$), incluyendo notificaciones aisladas.

Tabla 1 Reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos

| Reacciones adversas | Categoría de frecuencia |
|--|--------------------------------|
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| Alteración pulmonar | Muy frecuente |
| Rinitis | Muy frecuente |
| Disfonía | Muy frecuente |
| Cambio en la coloración del esputo | Muy frecuente |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Malestar | Frecuente |
| Exploraciones complementarias | |
| Disminución de la prueba de la función pulmonar | Muy frecuente |
| Trastornos del oído y del laberinto | |
| Acúfenos | Frecuente |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |
| Mialgia | Common |
| Infecciones e infestaciones | |
| Laringitis | Frecuente |

Debido a que la duración de la exposición a Tobramicina aumentó a lo largo de los dos ensayos de extensión abiertos, la incidencia de tos productiva y de disminución de la prueba de la función pulmonar aparece incrementada; sin embargo, la incidencia de disnea disminuye. En general, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con la clasificación de órganos del sistema MedDRA disminuye con el incremento de la exposición a Tobramicina: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, Trastornos gastrointestinales, y Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.

Reacciones adversas derivadas de informes espontáneos

Las reacciones adversas notificadas espontáneamente que se presentan a continuación, se notifican voluntariamente y no siempre es posible establecer una frecuencia fidedigna o una relación causal con el fármaco.

Trastornos del oído y del laberinto

Pérdida de la capacidad auditive

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Hipersensibilidad, prurito, urticaria, erupción cutánea

Trastornos del sistema nervioso

Afonía, dysgeusia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Broncoespasmo, dolor orofaríngeo

En ensayos abiertos y en la experiencia postcomercialización, algunos pacientes con antecedentes de uso previo o concomitante prolongado de aminoglucósidos intravenosos, han sufrido pérdida de la capacidad auditiva (ver sección 4.4). Los aminoglucósidos parenterales han sido asociados con hipersensibilidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad (ver secciones 4.3, 4.4).

Notificación 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 de Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

4.9. Sobredosis

La administración por inhalación tiene como resultado una baja biodisponibilidad sistémica de tobramicina. Los síntomas de sobredosis con el aerosol pueden incluir ronquera grave.

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

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

La toxicidad aguda debe ser tratada con la retirada inmediata de Tobramicina y deben efectuarse pruebas de la función renal basal. La determinación de las concentraciones séricas de tobramicina en suero puede ser de utilidad en el control de la sobredosis. En caso de sobredosis 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: Aminoglucósidos antibacterianos, código ATC: J01GB01

Mecanismo de acción

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 cubierta de la célula y la eventual muerte de la misma. Es bactericida a concentraciones iguales o ligeramente superiores a las concentraciones 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 nebulizados. Esto requiere que la concentración de tobramicina aerosolizada en el esputo sea entre diez y veinticinco veces mayor que la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) para la supresión del crecimiento de *P. aeruginosa* y la actividad bactericida, respectivamente. En los ensayos clínicos controlados el 97% de los pacientes que recibieron Tobramicina alcanzaron concentraciones en el esputo 10 veces mayores que la CMI para *P. aeruginosa* cultivada del paciente, y el 95% 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 valor crítico parenteral.

Sensibilidad

A falta de valores críticos de sensibilidad convencionales para la vía de administración por nebulización, se debe proceder con precaución al definir los organismos como sensibles o no sensibles a tobramicina nebulizada. Sin embargo, los ensayos clínicos con Tobramicina mostraron que un informe microbiológico indicando la resistencia a los fármacos in vitro no necesariamente excluye un beneficio clínico para el paciente.

La mayoría de los pacientes con cepas de *P. aeruginosa* con valores basales de CMI de tobramicina $< 128 \mu\text{g/ml}$ experimentaron una mejoría de la función pulmonar tras el tratamiento con Tobramicina. Los pacientes con aislados de *P. aeruginosa* con una CMI basal $< 128 \mu\text{g/ml}$ es menos probable que muestren una respuesta clínica. Sin embargo, siete de los 13 pacientes (54%) de los ensayos controlados con placebo que adquirieron cepas con $\text{CMI} \geq 128 \mu\text{g/ml}$ mientras usaban Tobramicina experimentaron una mejoría de la función pulmonar.

Durante la duración de 96 semanas en total de los ensayos de extensión, la CMI₅₀ de tobramicina para *P. aeruginosa* aumentó de 1 a 2 $\mu\text{g/ml}$ y la CMI₉₀ aumentó de 8 a 32 $\mu\text{g/ml}$.

En base a los datos de los ensayos in vitro y/o de la experiencia de los ensayos clínicos, se puede esperar que los organismos asociados con infecciones pulmonares en FQ responderán 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 ensayos clínicos mostró un pequeño pero claro aumento en las Concentraciones Mínimas Inhibitorias de tobramicina, amikacina y gentamicina para las cepas de *P. aeruginosa* estudiadas. Cada periodo adicional de 6 meses de tratamiento, dió como resultado un incremento de CMI similar al observado en el periodo de seis meses de los ensayos controlados. El mecanismo de resistencia a aminoglucósidos más prevalente, observado en *P. aeruginosa* aislada de pacientes con FQ crónicamente infectados, es la impermeabilidad, definida por una pérdida general de sensibilidad a todos los aminoglucósidos. Los aislados 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 evidencia de que los pacientes tratados durante 18 meses con Tobramicina tuvieran un riesgo mayor de *adquirir B. cepacia, S. maltophilia* ó *A. xilosoxidans*, hecho que sería de esperar en pacientes no tratados con Tobramicina. Las especies de *Aspergillus* fueron aisladas con más frecuencia de los esputos de pacientes tratados con Tobramicina; sin embargo, las secuelas clínicas como la aspergillosis 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.

En un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, 51 pacientes con edades entre tres meses hasta menos de 7 años, con un diagnóstico confirmado de FQ y con colonización temprana con *P. aeruginosa* (definida como: o bien el primer cultivo positivo o el primer cultivo positivo después de un año con antecedentes de cultivos negativos) se trataron con Tobramicina 300mg/5ml o placebo ambos inhalados empleando un nebulizador (PARI LC Plus®) dos veces al

día durante 28 días. Se excluyó a los pacientes que habían recibido tratamiento anti-pseudomonas durante el año anterior. Un total de 26 pacientes fueron incluidos aleatoriamente en el grupo que recibió Tobramicina y 25 pacientes recibieron placebo. La variable principal se basó en la proporción de pacientes libres de colonización por *P.aeruginosa* evaluada mediante un cultivo del esputo/exudado faríngeo después de finalizar el periodo de 28 días de tratamiento y fue de 84,6% (22 de 26 pacientes) para el grupo tratado con Tobramicina y 24% (6 de 25 pacientes) para el grupo con placebo ($p<0,01$).

La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas observadas en niños menores de 7 años fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido para Tobramicina.

El uso de Tobramicina no está indicado en niños menores de 6 años de edad (ver sección 4.2 Posología y forma de administración).

Eficacia clínica

Se realizaron dos ensayos clínicos de 24 semanas, de diseño idéntico, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, de grupos paralelos (Ensayo 1 y Ensayo 2), en pacientes con fibrosis quística por *P. aeruginosa*, para apoyar el registro original que tuvo lugar en 1999. En estos ensayos participaron 520 pacientes que presentaban un FEV1 basal de entre el 25% y el 75% de su valor normal previsto. Se excluyeron los pacientes menores de 6 años de edad, los que presentaban una creatinina basal de > 2 mg/dl o a los que se les aisló *Burkholderia cepacia* en el esputo. En estos ensayos clínicos, 258 pacientes recibieron tratamiento ambulatorio con Tobramicina utilizando un nebulizador de mano reutilizable PARI LC PLUS® junto con un compresor DeVilbiss® Pulmo-Aide®.

En cada ensayo, los pacientes tratados con Tobramicina experimentaron una mejoría significativa de la función pulmonar y una reducción significativa en el número de unidades formadoras de colonias (UFCs) de *P. aeruginosa* en el esputo durante los periodos con tratamiento. La FEV1 media permaneció por encima del valor basal en los periodos de 28 días sin tratamiento, aunque revirtió en la mayoría de ocasiones. La densidad bacteriana del esputo volvió al valor basal durante los periodos sin tratamiento. Las reducciones en la densidad bacteriana del esputo fueron inferiores en cada ciclo sucesivo. Los pacientes tratados con Tobramicina experimentaron menos días de hospitalización y necesitaron como media menos días de antibióticos anti-pseudomonas vía parenteral, comparado con pacientes tratados con placebo.

En las extensiones abiertas a los ensayos 1 y 2, participaron 396 pacientes de los 464 que completaron cualquiera de los dos ensayos doble ciego de 24 semanas. 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 inferior tras el inicio de tratamiento con Tobramicina en relación a la observada entre los pacientes que recibieron placebo durante el periodo de tratamiento aleatorizado doble ciego. La pendiente estimada en el modelo de regresión de la disminución de la función pulmonar fue de -6,52% durante el tratamiento ciego con placebo y de -2,53% durante el tratamiento con Tobramicina ($p=0,0001$).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tobramicina es una molécula polar catiónica que no atraviesa fácilmente las membranas epiteliales. Se espera que la exposición sistémica a tobramicina después de la inhalación de Tobramicina, sea resultado de la absorción pulmonar de la fracción de dosis liberada a los pulmones, ya que tobramicina no es absorbida de una manera apreciable cuando se administra por vía oral. La biodisponibilidad de Tobramicina puede variar debido a las diferencias individuales en el rendimiento del nebulizador y a la patología aérea.

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 $\mu\text{g/g}$ (rango: de 35 a 7.414 $\mu\text{g/g}$). 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 $\mu\text{g/g}$ (rango: de 39 a 8.085 $\mu\text{g/g}$). 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 concentración media de tobramicina en suero, 1 hora después de la inhalación de una dosis única de 300 mg de Tobramicina por pacientes con FQ, fue de 0,95 $\mu\text{g/ml}$ (rango: límite inferior de cuantificación; 3,62 $\mu\text{g/ml}$). Después de 20 semanas de tratamiento con el régimen de Tobramicina la concentración media de tobramicina en suero 1 hora después de la administración fue de 1,05 $\mu\text{g/ml}$ (rango: límite inferior de cuantificación-3,41 $\mu\text{g/ml}$). Para comparación, la concentración máxima tras la administración intravenosa o intramuscular de una dosis única de tobramicina de 1,5 a 2 mg/kg osciló normalmente entre 4 y 12 $\mu\text{g/ml}$.

Distribución

Tras la administración de Tobramicina, tobramicina permanece concentrada principalmente en las vías aéreas. Menos del 10% de tobramicina se une a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo o Biotransformación

Tobramicina no se metaboliza y se excreta principalmente inalterada en la orina.

Eliminación

La eliminación de tobramicina administrada por inhalación no ha sido estudiada.

Tras la administración intravenosa, tobramicina se elimina principalmente por filtración glomerular como 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.

Se espera que la función renal afecte a la exposición a tobramicina, sin embargo, no hay datos disponibles ya que no se incluyeron en los ensayos clínicos pacientes con valores de creatinina sérica = 2 mg/dl (176,8 $\mu\text{mol/l}$) o valores de nitrógeno ureico en sangre = 40 mg/dl.

La tobramicina no absorbida tras la administración de Tobramicina, se elimina probablemente en el esputo expectorado de forma principal Distribution

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos revelan que el principal riesgo para los humanos, basándose en estudios de seguridad farmacológica, de toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad o de toxicidad para la reproducción, consiste en toxicidad renal y ototoxicidad. En estudios de toxicidad a dosis repetidas, los órganos diana de toxicidad 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.

En los estudios de carcinogenicidad con tobramicina inhalada no se observaron incrementos en la incidencia de ninguna variedad de tumores. Tobramicina no mostró potencial genotóxico en una batería de ensayos de genotoxicidad.

No se han llevado a cabo estudios de toxicidad reproductiva con tobramicina administrada por inhalación, pero la administración subcutánea a dosis de 100 mg/kg/día en ratas y la dosis máxima tolerada de 20 mg/kg/día en conejos, durante la organogénesis, no resultó ser teratogénica. La teratogenicidad no pudo ser evaluada a dosis parenterales más altas (superiores o iguales a 40mg/kg/día) en conejos, ya que éstas inducen toxicidad materna y aborto. Durante los estudios no clínicos de toxicidad reproductiva con tobramicina no se evaluó la ototoxicidad en la descendencia. Teniendo en cuenta los datos disponibles en 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 el comportamiento de apareamiento ni provocó un deterioro de la fertilidad en ratas macho o hembra.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio

Agua para preparaciones inyectables

Ácido sulfúrico e hidróxido de sodio para ajustar el pH

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

5 años.

Para dosis única. El contenido total de la ampolla debe utilizarse inmediatamente después de su apertura (ver sección 6.6).

Desechar el contenido sobrante.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Normalmente la solución Tobramicina es ligeramente amarilla, pero puede observarse alguna variación del color, lo cual no indica pérdida de actividad si el producto ha sido almacenado de la manera recomendada.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tobramicina se presenta en ampollas unidosis de polietileno de baja densidad, de 5 ml. Un envase exterior contiene un total de 56, 112 ó 168 ampollas que incluyen 4, 8 ó 12 bolsas de lámina sellada de aluminio, conteniendo cada una 7 ampollas envasada en una bandeja de plástico.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Tobramicina es una preparación acuosa estéril, apirógena, para un solo uso. Como no contiene conservantes, debe utilizarse inmediatamente todo el contenido de la ampolla una vez abierta y descartarse la solución que no se utilice. Nunca deben guardarse las ampollas abiertas para su reutilización.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Altan Pharmaceuticals, S.A.

C/ Cólquide, N° 6, Portal 2, 1ª Planta, Oficina F.

Edificio Prisma,

Las Rozas, 28230 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Agosto 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2019