

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tobramicina Accord 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.
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

Tratamiento de larga duración de las 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.

4.2. Posología y forma de administración

Tobramicina Accord se administra 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 Accord 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 Accord (300 mg de tobramicina) dos veces al día.

Estudios 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 Accord en estudios clínicos controlados

Ciclo 1		Ciclo 2		Ciclo 3	
28 Días	28 Días	28 Días	28 Días	28 Días	28 Días
Tobramicina 300 mg dos	Atención médica	Tobramicina 300 mg dos	Atención médica	Tobramicina 300 mg dos	Atención médica

veces a día más atención médica estándar	estándar	veces a día más atención médica estándar	estándar	veces a día más atención médica estándar	estándar
---	----------	---	----------	---	----------

La seguridad y la eficacia han sido valoradas durante 96 semanas (12 ciclos) en estudios 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 Accord 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 Accord en su régimen de tratamiento. Si se detecta deterioro clínico del estado pulmonar, debe instaurarse un tratamiento adicional antipseudomonas. 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

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 Accord. 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 Accord en pacientes tras un trasplante de órganos.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Tobramicina Accord 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 Accord 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 Accord.

Máxima dosis diaria tolerada

La dosis máxima diaria tolerada de Tobramicina Accord no ha sido establecida.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa, cualquier aminoglucósido o cualquiera 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 Accord debe ser usado con precaución en pacientes con sospecha o confirmación de disfunción renal, auditiva, vestibular o neuromuscular, o con hemoptisis grave activa.

Monitorización de las concentraciones séricas de tobramicina

Deben monitorizarse las concentraciones séricas de tobramicina en pacientes con sospecha o confirmación de disfunción auditiva o renal. Si existe evidencia de ototoxicidad o nefrotoxicidad en un paciente que recibe tobramicina inhalada por nebulizador, debe suspenderse el tratamiento hasta que la concentración sérica sea inferior a 2 µg/ml.

Deben monitorizarse las concentraciones séricas de tobramicina en pacientes que reciban tratamiento parenteral concomitante con aminoglucósidos (u otros medicamentos que puedan afectar a la excreción renal). Estos pacientes deben ser controlados clínicamente de forma apropiada.

La concentración sérica de tobramicina solo debe monitorizarse a través de venepuntura y no tomando muestras mediante punción en el dedo. Se ha observado que la contaminación de la piel de los dedos con tobramicina puede dar lugar a un falso incremento de 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 Accord 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 Volumen espiratorio forzado en 1 segundo (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 Accord. El broncoespasmo debe ser tratado médicamente de la forma apropiada.

Trastornos neuromusculares

Tobramicina Accord debe ser usado con mucha precaución en pacientes con sospecha o confirmación 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 nebulizada.

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 Accord (180 días de tratamiento con aminoglucósidos nebulizados). Ver también “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 estudios clínicos controlados, el tratamiento con tobramicina nebulizada no produjo ototoxicidad, medida por pérdida de la capacidad auditiva subjetiva o por evaluaciones audiométricas. En los estudios abiertos y en la experiencia obtenida tras la comercialización del producto algunos pacientes con historia de tratamiento intravenoso prolongado con aminoglucósidos previo o concomitante al tratamiento con aminoglucósidos nebulizados, han experimentado una pérdida de la capacidad auditiva. Con frecuencia, los pacientes con pérdida de la capacidad auditiva experimentaron 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 Accord. 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 Accord. La aparición de acúfenos justifica adoptar una actitud prudente por tratarse de un síntoma centinela de ototoxicidad.

Debe procederse con precaución en la prescripción de tobramicina nebulizada a pacientes con sospecha o confirmación de disfunción auditiva o vestibular. Debe considerarse la realización de una evaluación audiométrica si un paciente presenta evidencia de disfunción auditiva o un riesgo aumentado de padecerla.

Si un paciente presenta acúfenos o pérdida de la capacidad auditiva durante el tratamiento con aminoglucósidos, el médico debe considerar realizarle una evaluación audiométrica. Los pacientes que reciban tratamiento parenteral concomitante con aminoglucósidos deben ser monitorizados según sea clínicamente apropiado teniendo en cuenta el riesgo de toxicidad acumulativa.

Ver también “Monitorización de las concentraciones séricas de tobramicina”.

Hemoptisis

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

Resistencia microbiológica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes colonizados por *Burkholderia cepacia*. En estudios clínicos, algunos pacientes en tratamiento con tobramicina nebulizada 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

No se han realizado estudios de interacciones con tobramicina nebulizada.

En estudios clínicos, los pacientes que tomaron tobramicina inhalada 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.

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

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).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Tobramicina Accord 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 Accord se emplea durante el embarazo, o si durante el tratamiento con Tobramicina Accord la paciente queda embarazada, ésta deberá ser informada acerca del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

La tobramicina sistémica se excreta en la leche materna. Se desconoce si la administración de Tobramicina Accord 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 la tobramicina en lactantes, se deberá decidir entre terminar la lactancia o interrumpir el tratamiento con Tobramicina Accord.

Fertilidad

No se han observado efectos de tobramicina administrada por vía subcutánea en animales sobre la fertilidad del paciente, ya sea hombre o mujer (ver sección 5.3). No existen datos adecuados sobre el efecto de la tobramicina administrada por inhalación y la fertilidad del paciente (hombre o mujer).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Teniendo en cuenta las reacciones adversas comunicadas para el medicamento, es poco probable que la tobramicina administrada por nebulización influya sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se realizaron dos estudios clínicos aleatorizados paralelos, doble ciego, controlados con placebo, de 24 semanas de duración, con tobramicina administrada por nebulización en 520 pacientes con fibrosis quística de entre 6 y 63 años de edad.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 10\%$) en los estudios controlados con placebo sobre tobramicina nebulizada fueron tos, faringitis, tos productiva, astenia, rinitis, disnea, pirexia, alteración pulmonar, cefalea, dolor torácico, esputo incoloro, hemoptisis, anorexia, disminución de la función pulmonar en pruebas, asma, vómitos, dolor abdominal, disfonía, náuseas y pérdida de peso.

La mayor parte de los acontecimientos adversos se registraron con una frecuencia similar o mayor en los pacientes que recibían placebo. La disfonía y los acúfenos fueron los únicos efectos adversos que se registraron en un número significativamente mayor de pacientes tratados con tobramicina administrada por nebulización; 12,8 % en el grupo de tobramicina nebulizada frente a 6,5 % en el grupo de placebo y 3,1 % en el grupo de tobramicina nebulizada frente a 0 % en el grupo de placebo, respectivamente. Estos episodios de acúfenos fueron transitorios y se resolvieron sin necesidad de suspender el tratamiento con tobramicina nebulizada y no se asociaron a pérdidas permanentes de la audición en las pruebas de audiometría. El riesgo de acúfenos no se incrementó con la exposición durante ciclos repetidos a tobramicina nebulizada (ver sección 4.4).

Resumen tabulado de reacciones adversas

En los estudios controlados con placebo de 24 semanas y sus fases de ampliación abiertas con tratamiento activo, un total de 313, 264 y 120 pacientes completaron el tratamiento con tobramicina nebulizada durante 48, 72 y 96 semanas, respectivamente.

La tabla 1 muestra la incidencia de las reacciones adversas surgidas durante el tratamiento, de conformidad con los siguientes criterios: reacciones registradas con una incidencia de $\geq 2\%$ entre los pacientes que recibían tobramicina nebulizada, con una mayor frecuencia en el grupo de tobramicina nebulizada, y evaluadas como relacionadas con el fármaco en $\geq 1\%$ de los pacientes.

Las reacciones adversas al medicamento registradas en los ensayos clínicos se muestran según las categorías de órgano o sistema del MedDRA. En cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las más frecuentes en primer lugar. Las reacciones adversas se

presentan por orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia. Además, se asigna la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa utilizando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1 Reacciones adversas en ensayos clínicos

Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
----------------------------	--------------------------------

Infecciones e infestaciones

Laringitis	Frecuente
------------	-----------

Trastornos del oído y del laberinto

Acúfenos	Frecuente
----------	-----------

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Alteración pulmonar	Muy frecuente
---------------------	---------------

Rinitis	Muy frecuente
---------	---------------

Disfonía	Muy frecuente
----------	---------------

Alteración de la coloración del esputo	Muy frecuente
--	---------------

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Mialgia	Frecuente
---------	-----------

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Malestar	Frecuente
----------	-----------

Exploraciones complementarias

Disminución de la prueba de función pulmonar	Muy frecuente
--	---------------

Dado que la duración de la exposición a tobramicina nebulizada aumentó durante los dos estudios de ampliación abiertos, la incidencia de tos productiva y disminución de la prueba de función pulmonar pareció aumentar; por el contrario, la incidencia de disfonía pareció disminuir. Globalmente, la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con las siguientes clases de órgano, aparato o sistema (SOC) del MedDRA se redujo con el aumento de la exposición a tobramicina nebulizada: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, trastornos gastrointestinales y trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.

Reacciones adversas notificadas espontáneamente

Las reacciones adversas notificadas espontáneamente que se presentan a continuación se notificaron de forma voluntaria y no siempre ha sido posible establecer de forma fiable su frecuencia o la relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del oído y del laberinto

Pérdida de la capacidad auditiva

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Hipersensibilidad, prurito, urticaria y erupción cutánea

Trastornos del sistema nervioso

Afonía y disgeusia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Broncoespasmo y dolor orofaríngeo

En los estudios 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 han experimentado pérdida de la capacidad auditiva (ver sección 4.4). Los aminoglucósidos parenterales se han asociado a 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 tiene como resultado 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 Accord, 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 de Tobramicina Accord por vía intravenosa pueden darse signos y síntomas de sobredosificación 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 Accord 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 sobredosificación. En caso de sobredosificación debe considerarse la posibilidad de que existan interacciones medicamentosas debidas a alteraciones en la eliminación de Tobramicina Accord 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 valores críticos 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 y la actividad bactericida de *P. aeruginosa*, respectivamente. En los ensayos clínicos controlados el 97% de los pacientes que recibieron tobramicina nebulizada 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 la tobramicina nebulizada. Sin embargo, los estudios clínicos sobre tobramicina nebulizada han demostrado que un informe microbiológico indicativo de resistencia al medicamento *in vitro* no necesariamente excluye un beneficio clínico para el paciente.

La mayor parte de los pacientes 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 nebulizada. Los pacientes con aislados de *P. aeruginosa* con una CMI basal ≥ 128 µg/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 CMI ≥ 128 µg/ml mientras usaban tobramicina nebulizada experimentaron una mejoría de la función pulmonar.

A lo largo de las 96 semanas de duración de los estudios de ampliación, la MIC₅₀ de tobramicina para *P. aeruginosa* aumentó de 1 a 2 µg/ml y la MIC₉₀ aumentó de 8 a 32 µg/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 Accord 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 nebulizada en los estudios clínicos mostró un aumento pequeño pero claro 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 estudios 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 nebulizada tuvieran un riesgo mayor de adquirir *B. cepacia*, *S. maltophilia* ó *A. xylosoxidans*, hecho que sería de esperar en pacientes no tratados con tobramicina nebulizada. Las especies de *Aspergillus* fueron aisladas con más frecuencia de los esputos de pacientes tratados con tobramicina nebulizada; 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 nebulizada. 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 recidiva 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 nebulizada con un régimen de dosificación superior a 28 días de tratamiento continuo, no está aprobado.

Eficacia clínica

Se realizaron dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos, controlados con placebo, de 24 semanas de duración y diseño idéntico (estudio 1 y estudio 2) en pacientes con fibrosis quística y *P. aeruginosa*. En estos estudios participaron 520 sujetos que presentaban un FEV₁ basal de entre el 25 % y el 75 % del valor normal pronosticado. Se excluyó a los pacientes menores de 6 años, a los que presentaban niveles basales de creatinina >2 mg/dl y a los que presentaban *Burkholderia cepacia* aislada en el esputo. En el curso de estos estudios clínicos, 258 pacientes recibieron tratamiento con tobramicina nebulizada en un régimen ambulatorio utilizando un nebulizador de mano reutilizable PARI LC PLUS™ con un compresor DeVilbiss® Pulmo-Aide®.

En ambos estudios, los pacientes tratados con tobramicina nebulizada experimentaron una mejoría significativa en la función pulmonar y una reducción significativa del número de unidades formadoras de colonias (UFC) de *P. aeruginosa* en esputo durante los periodos de tratamiento farmacológico. El FEV₁ se

mantuvo por encima de los niveles basales durante los periodos de descanso del tratamiento farmacológico de 28 días, aunque en la mayor parte de los casos mostró algún grado de regresión. La densidad bacteriana en esputo regresó a los niveles basales durante los periodos de descanso del tratamiento. La reducción de la densidad bacteriana en esputo fue menor en cada ciclo sucesivo.

De media, los pacientes tratados con tobramicina nebulizada experimentaron menos días de hospitalización y requirieron menos días de tratamiento con antibióticos antipseudomonas parenterales en comparación con los pacientes del grupo de placebo.

En los periodos de ampliación abiertos del estudio 1 y el estudio 2 participaron 396 pacientes de los 464 que habían completado uno de los dos estudios doble ciego de 24 semanas. En total, 313, 264 y 120 pacientes completaron el tratamiento con tobramicina nebulizada durante 48, 72 y 96 semanas, respectivamente. La tasa de reducción de la función pulmonar fue significativamente inferior tras el inicio del tratamiento con tobramicina nebulizada en relación a lo observado entre los pacientes que recibieron placebo durante el periodo de tratamiento aleatorizado doble ciego. La pendiente estimada en el modelo de regresión de la reducción de la función pulmonar fue del -6,52 % durante el periodo de tratamiento doble ciego y del -2,53 % durante el tratamiento con tobramicina nebulizada ($p = 0,0001$).

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 nebulizada sea resultado de la absorción pulmonar de la fracción de dosis liberada a los pulmones, ya que la tobramicina no es absorbida de una manera apreciable cuando se administra por vía oral. La biodisponibilidad de la tobramicina nebulizada 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 nebulizada, la concentración media de tobramicina en el esputo fue de 1.237 $\mu\text{g/g}$ (rango: de 35 a 7.414 $\mu\text{g/g}$). La tobramicina no se acumula en el esputo; después de 20 semanas de tratamiento con el régimen de tobramicina nebulizada, 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 nebulizada por pacientes con FQ, fue de 0,95 $\mu\text{g/ml}$ (rango: inferior al límite de cuantificación- 3,62 $\mu\text{g/ml}$). Después de 20 semanas de tratamiento con el regimen de tobramicina nebulizada la concentración media de tobramicina en suero 1 hora después de la administración fue de 1,05 $\mu\text{g/ml}$ (rango: inferior al límite 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 nebulizada, tobramicina permanece concentrada principalmente en las vías aéreas. Menos del 10 % de tobramicina se une a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación

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

Eliminación

La eliminación de la 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 nebulizada fue de 3 horas en pacientes con fibrosis quística.

Se espera que la función renal afecte a la exposición a la 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 nebulizada, se elimina probablemente en el esputo expectorado de forma principal.

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 para la reproducción 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 40 mg/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 ajuste de pH

Nitrógeno

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

36 meses.

Para una sola dosis. El contenido total de la ampolla debe utilizarse inmediatamente después de su apertura (ver sección 6.6). Desechar solución sobrante.

6.4. Precauciones especiales de conservación

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

Una vez sacado de la nevera, o si la refrigeración no es posible, los envases de Tobramicina Accord (intactos o abiertos) pueden conservarse hasta un máximo de 25°C durante 28 días.

Normalmente la solución de Tobramicina Accord 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 Accord se presenta en ampollas unidosis de polietileno de baja densidad, de 5 ml. Un envase exterior contiene un total de 56 ampollas que incluyen 8 bolsas de lámina sellada. Cada bolsa contiene 7 ampollas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Tobramicina Accord 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 desechar la solución que no se utilice. Nunca deben guardarse las ampollas abiertas para su reutilización.

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

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n
Edificio Est, 6ª planta
08039 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Enero de 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2023

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