

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 como una dosis única.

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 pacientes con fibrosis quística (FQ) de 6 años de edad o mayores para el tratamiento de larga duración de 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 Teva debe emplearse por vía inhalatoria y no debe administrarse 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 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

300 mg de tobramicina dos veces al día más atención médica estándar	atención médica estándar	300 mg de tobramicina dos veces al día más atención médica estándar	atención médica estándar	300 mg de tobramicina dos veces al día más atención médica estándar	Atención médica estándar
---	--------------------------	---	--------------------------	---	--------------------------

La seguridad y 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 1 segundo (FEV₁) pronosticado de < 25% o > 75%, 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 la inclusión de tobramicina 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. 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

Debe vaciarse el contenido de la ampolla en el nebulizador y debe administrarse por inhalación durante un periodo aproximado de 15 minutos utilizando el nebulizador reutilizable PARI LC PLUS equipado con un compresor adecuado. Son adecuados aquellos compresores que, fijados al nebulizador PARI LC PLUS,

generan un flujo de 4 a 6 L/min y/o una contrapresión de 110-217 kPa. Debe seguirse 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. Las pinzas de la nariz pueden ayudar al paciente a respirar por la boca. Los pacientes deben continuar con 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 aplicarlos en el siguiente orden: broncodilatador, fisioterapia respiratoria, otras especialidades farmacéuticas inhaladas 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 cualquier otro aminoglucósido o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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 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 lugar a un falso aumento de los niveles séricos del fármaco. 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. Se debe medir el FEV1 antes y

después de la nebulización. Si existe evidencia de broncoespasmo inducido por el tratamiento en un paciente que no recibe broncodilatador, la prueba debe ser repetida en otra ocasión, utilizando un broncodilatador. Si se sospecha de la existencia de una reacción alérgica, se deberá interrumpir el tratamiento con tobramicina. El broncoespasmo debe tratarse de forma adecuada desde el punto de vista médico.

Trastornos neuromusculares

Tobramicina debe utilizarse 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

Se han notificado casos de nefrotoxicidad con el uso de aminoglucósidos por vía parenteral. No se observó nefrotoxicidad durante los ensayos clínicos con tobramicina, sin embargo, se han notificado casos de lesión renal aguda (LRA) en postcomercialización con el uso de tobramicina inhalada (ver sección 4.8).

Este 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).

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

Ototoxicidad

Se ha notificado ototoxicidad, tanto auditiva como vestibular, en relación con los aminoglucósidos parenterales. La toxicidad vestibular puede manifestarse como vértigo, ataxia o mareo. En estudios clínicos controlados, el tratamiento con tobramicina no produjo ototoxicidad, medida por pérdida de la capacidad auditiva subjetiva o por evaluaciones audiométricas. En estudios abiertos y en la experiencia post-comercialización, algunos pacientes con antecedentes de tratamiento parenteral prolongado con aminoglucósidos previo o concomitante al tratamiento con aminoglucósidos nebulizados, han experimentado una pérdida de capacidad auditiva. Pacientes con pérdida frecuente de la capacidad auditiva notificaron acúfenos. El médico debe considerar el potencial de los aminoglucósidos para causar toxicidad vestibular y 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 sistémico previo y prolongado con aminoglucósidos, 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 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.

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

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

En estudios clínicos, 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 teórico que los pacientes en tratamiento con tobramicina nebulizada puedan 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.

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

No se recomienda el uso concurrente y/o secuencial de tobramicina con otros medicamentos con potencial neurotóxico, nefrotóxico u ototóxico. Algunos diuréticos pueden aumentar la toxicidad de los aminoglucósidos alterando las concentraciones antibióticas en suero y tejido. Tobramicina no debe administrarse 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 nefrotoxicidad).

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

Anticolinesterasas, toxina botulínica (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.

Embarazo

No existen datos suficientes sobre el uso de tobramicina administrada por inhalación a 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 (por ejemplo, sordera congénita) cuando

se alcanzan concentraciones sistémicas elevadas en mujeres embarazadas. 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 administración de tobramicina tendrá como resultado concentraciones séricas suficientemente altas como para que ésta sea detectada en la leche materna. Debido a la posible ototoxicidad y nefrotoxicidad potenciales de tobramicina en lactantes, se debe tomar la decisión de terminar la lactancia o de 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 Teva 300 mg/5 ml solución para inhalación por nebulizador sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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).

Los episodios de acúfenos fueron transitorios y se resolvieron sin interrumpir el tratamiento con tobramicina, y no se asociaron con la pérdida de audición en la evaluación audiométrica. El riesgo de acúfenos no aumentó con los ciclos repetidos de tratamiento con tobramicina (ver sección 4.4, Ototoxicidad).

Resumen del perfil de seguridad

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 Tobi 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 Tobi, producidas en un mayor porcentaje en el brazo de Tobi, 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 ($< 1/10.000$); no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) incluyendo notificaciones aisladas.

Tabla 1 Reacciones adversas obtenidas de los 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
Cambio en la coloración del esputo	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Mialgia	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	
Lesión renal aguda (LRA)	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Malestar	Frecuente
Exploraciones complementarias	
Disminución de la prueba de la función pulmonar	Muy frecuente

Debido a que la duración de la exposición a Tobi 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 Tobi: 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 sistema nervioso

Afonía, disgeusia

Trastornos del oído y del laberinto

Pérdida de la capacidad auditiva

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Broncoespasmo, dolor orofaríngeo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Hipersensibilidad, prurito, urticaria, erupción cutánea

En estudios abiertos y en la experiencia post-comercialización, algunos pacientes con antecedentes de uso previo o concomitante prolongado de aminoglucósidos intravenosos experimentaron una pérdida de la capacidad auditiva (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, acúfenos, vértigo, pérdida de la 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 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 cubierta de la célula y la eventual muerte de la misma. Es bactericida a concentraciones iguales o ligeramente superiores a las inhibitorias.

Puntos de corte de las pruebas de sensibilidad

Los puntos de corte de las pruebas de sensibilidad establecidos para la administración parenteral de tobramicina son inapropiados para su administración mediante aerosol.

El esputo de 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 10 y 25 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 en tratamiento con tobramicina alcanzaron concentraciones en el esputo 10 veces mayores que la CMI para *P. aeruginosa* cultivada del paciente y el 95% de los pacientes que recibieron tobramicina alcanzaron 25 veces la CMI más alta. 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.

Sensibilidad

En ausencia de puntos de corte de sensibilidad convencionales para la vía de administración por nebulización, deberá tenerse precaución al definir los organismos como sensibles o no sensibles a la tobramicina nebulizada. 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 de tobramicina basal $<128 \mu\text{g/ml}$ experimentaron una mejoría de la función pulmonar tras el tratamiento con tobramicina inhalada. Los pacientes con cepas de *P. aeruginosa* con una CMI basal $\geq 128 \mu\text{g/ml}$ 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 $\geq 128 \mu\text{g/ml}$ que recibieron tratamiento con tobramicina experimentaron una mejoría de la función pulmonar.

Durante el periodo completo de las 96 semanas que duraron los estudios de extensión, la CIM₅₀ de tobramicina para *P. aeruginosa* aumentó de 1 a 2 $\mu\text{g/ml}$ y la CIM₉₀ incrementó 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 inhalada como sigue:

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

El tratamiento con el régimen de tobramicina en los estudios clínicos mostró un pequeño pero claro aumento en la Concentración Mínima Inhibitoria de tobramicina, amikacina y gentamicina para las cepas de *P. aeruginosa* estudiadas. Cada período adicional de 6 meses de tratamiento dio como resultado un incremento similar en magnitud al observado en el período de 6 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. 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 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.

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 300 mg/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

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 (p=0,0001).

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 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 µg/ml (intervalo: límite inferior de cuantificación a 3,62 µg/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 µg/ml (intervalo: límite inferior de cuantificación a 3,41 µg/ml). Por comparación, la concentración máxima después de la administración intravenosa o intramuscular de una dosis única de tobramicina de 1,5 a 2 mg /kg osciló normalmente entre 4 a 12 mg / ml.

Distribución

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

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 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.

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 preclínicos revelan que el principal riesgo para los seres humanos, basándose en los estudios de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, o 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 40 mg/kg/día) en conejos, ya que éstas inducen toxicidad materna y abortos. 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 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 ningún otro medicamento en el nebulizador.

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-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.

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

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

Fecha de la primera autorización: Marzo 2012

Fecha de la última renovación: Junio 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2025

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