

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tobramycin PARI 170 mg solución para inhalación por nebulizador

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla unidosis de 1,7 ml contiene 170 mg de tobramicina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inhalación por nebulizador.

Solución de transparente a amarillenta

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tobramycin PARI está indicado para el tratamiento de la infección pulmonar crónica debida a *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes de seis años de edad o mayores con fibrosis quística (FQ).

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis de Tobramycin PARI es la misma para todos los pacientes que se encuentren dentro del intervalo de edad aprobado, con independencia de su peso o edad. La dosis recomendada es de una ampolla (170 mg/1,7 ml) administrada dos veces al día (esto es, una dosis diaria total de 2 ampollas) durante 28 días. El intervalo de administración debe ser lo más cercano posible a las 12 horas y no inferior a 6 horas. Tobramycin PARI se administra en ciclos alternos de 28 días. Se debe seguir un ciclo de 28 días de tratamiento activo (período de tratamiento), seguido de 28 días de descanso (período sin tratamiento).

Dosis olvidadas

En caso de que se olvide de tomar una dosis y quede un mínimo de 6 horas hasta la siguiente dosis, el paciente debe inhalar la dosis lo antes posible. En caso de que queden menos de 6 horas hasta la siguiente dosis prevista, el paciente debe esperar hasta la siguiente dosis y no inhalar más medicamento para compensar la dosis olvidada.

Duración del tratamiento

El tratamiento se debe continuar de forma cíclica durante el tiempo que el médico considere que el paciente está obteniendo un beneficio clínico del tratamiento, teniendo en cuenta que no se dispone de datos de seguridad de Tobramycin PARI a largo plazo. Si el deterioro clínico del estado pulmonar es evidente, se debe considerar un tratamiento antipseudomonas adicional o alternativo. Ver también en las secciones 4.4, 4.8 y 5.1. la información sobre beneficio clínico y tolerabilidad.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No hay datos suficientes en esta población que justifiquen una recomendación a favor o en contra de un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal

No se dispone de datos sobre esta población que justifiquen una recomendación a favor o en contra de un ajuste de la dosis. Ver también en sección 4.4 información sobre nefrotoxicidad y en sección 5.2 información sobre la excreción.

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 influya sobre la exposición a la tobramicina.

Pacientes sometidos a un trasplante de órgano

No se dispone de datos adecuados sobre el uso de tobramicina inhalada en pacientes sometidos a un trasplante de órgano. No se puede realizar ninguna recomendación a favor o en contra de un ajuste de la dosis en pacientes sometidos a un trasplante de órgano.

Población pediátrica

El uso de Tobramycin PARI en niños menores de 6 años de edad no es relevante.

Forma de administración

Vía inhalatoria.

Tobramycin PARI se administra por inhalación por medio del nebulizador de mano Tolero que se suministra en el envase. Ver la sección 6.6 para consultar las instrucciones de uso detalladas.

Tobramycin PARI no se debe administrar por ninguna otra vía o utilizando un dispositivo distinto al suministrado en el envase. El uso de un sistema nebulizador alternativo no probado puede modificar la deposición pulmonar del principio activo y esto a su vez puede alterar la seguridad y la eficacia del producto.

Cuando los pacientes reciban varios medicamentos inhalados y fisioterapia respiratoria, se recomienda usar Tobramycin PARI en último lugar.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ototoxicidad

Se han notificado casos de ototoxicidad, manifestada como toxicidad auditiva (pérdida de audición) y toxicidad vestibular, con aminoglucósidos parenterales. La toxicidad vestibular se puede manifestar como vértigo, ataxia o mareo. Los acúfenos pueden ser un síntoma centinela de ototoxicidad y por lo tanto ante la aparición de este síntoma se recomienda precaución.

Se ha observado toxicidad auditiva, medida por quejas de pérdida de audición o por audiometrías, en pacientes tratados con aminoglucósidos parenterales, y es posible que también para la vía de administración por inhalación. En estudios abiertos y en la experiencia poscomercialización, algunos pacientes con antecedentes de uso prolongado previo o concomitante de aminoglucósidos intravenosos han experimentado pérdida de audición. Los médicos deben tener en cuenta la posibilidad de que los aminoglucósidos causen toxicidad vestibular y coclear, y por este motivo deben realizar evaluaciones adecuadas de la función auditiva durante el tratamiento con Tobramycin PARI.

En pacientes con un riesgo de predisposición, debido a un tratamiento sistémico con aminoglucósidos previo y prolongado, se puede ser necesario realizar una evaluación audiológica antes de iniciar el tratamiento con Tobramycin PARI. Si un paciente refiere acúfenos o pérdida de audición durante el tratamiento con aminoglucósidos, el médico debe valorar la posibilidad de derivarlo para una evaluación audiológica.

Nefrotoxicidad

La nefrotoxicidad se ha asociado al tratamiento parenteral con aminoglucósidos. No se han observado signos de nefrotoxicidad durante los ensayos clínicos con tobramicina inhalada y Tobramycin PARI. Se debe tener precaución al prescribir Tobramycin PARI a pacientes que se conozca o se sospeche que presentan insuficiencia renal. La función renal inicial se evaluará de acuerdo con las prácticas clínicas actuales. Las concentraciones de urea y creatinina se deben volver a evaluar cada 6 ciclos completos de tratamiento con Tobramycin PARI (180 días de tratamiento aminoglucósido nebulizado).

Control de las concentraciones de tobramicina en suero

En los pacientes que se conozca o se sospeche que presentan un trastorno auditivo o una insuficiencia renal se deben controlar las concentraciones de tobramicina en suero. Si se produce oído o nefrotoxicidad en un paciente tratado con Tobramycin PARI, se debe interrumpir la administración de tobramicina hasta que la concentración en suero se sitúe por debajo de 2 µg/ml.

Las concentraciones en suero mayores de 12 µg/ml se asocian a toxicidad de la tobramicina, por lo que se debe interrumpir el tratamiento si se supera este nivel.

La concentración de tobramicina en suero solo se debe realizar utilizando métodos validados. No se recomienda la obtención de una muestra por punción en el dedo debido al riesgo de contaminación de la muestra.

Broncoespasmo

Se pueden producir broncoespasmos debido a la inhalación de medicamentos, habiéndose notificado casos asociados al uso de tobramicina nebulizada. El broncoespasmo se debe tratar según esté indicado médicamente.

La primera dosis de Tobramycin PARI se debe administrar bajo la supervisión de un médico, después de utilizar un broncodilatador, si el broncodilatador formase parte del tratamiento actual del paciente. Se debe medir el Volumen Espiratorio Forzado (VEF₁) antes y después de la nebulización.

Si existen signos de broncoespasmo inducido por el tratamiento, el médico debe valorar detenidamente si los beneficios de seguir usando Tobramycin PARI superan los riesgos para el paciente. En caso de sospecha de reacción alérgica, se debe interrumpir el tratamiento con Tobramycin PARI.

Trastornos neuromusculares

Tobramycin PARI se debe usar con mucha precaución en pacientes con trastornos neuromusculares como Parkinsonismo u otras patologías caracterizadas por miastenia, incluida la miastenia gravis, puesto que los aminoglucósidos pueden agravar la debilidad muscular debido a un potencial efecto de tipo curare sobre la función neuromuscular.

Hemoptisis

La inhalación de soluciones de tobramicina nebulizada puede inducir un reflejo de tos. El tratamiento con Tobramycin PARI en pacientes con hemoptisis activa y grave solo se debe iniciar si se considera que los beneficios del tratamiento superan los riesgos de inducir una nueva hemorragia.

Desarrollo de resistencia

La aparición de *P. aeruginosa* resistente a antibióticos y la sobreinfección por otros agentes patógenos son riesgos potenciales asociados al tratamiento antibiótico. El desarrollo de resistencias durante el tratamiento con tobramicina inhalada podría limitar las opciones de tratamiento durante las exacerbaciones agudas, esto se debe vigilar.

Otras precauciones

Los pacientes que reciban tratamiento concomitante parenteral con aminoglucósidos (u otros medicamentos que afecten a la excreción renal, como los diuréticos) se deben controlar según sea clínicamente adecuado teniendo en cuenta el riesgo de toxicidad acumulada. Esto incluye el control de las concentraciones de tobramicina en suero.

No se han obtenido datos de seguridad y eficacia de pacientes colonizados por *Burkholderia cepacia*.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. De acuerdo con el perfil de interacciones de la tobramicina tras la administración por vía intravenosa o inhalatoria, no se recomienda el uso concomitante y/o secuencial de Tobramycin PARI con otros medicamentos con potencial nefrotóxico u ototóxico, como:

- anfotericina B, cefalotina, ciclosporina, tacrolimus, polimisininas (riesgo de aumento de la nefrotoxicidad);
- compuestos de platino (riesgo de aumento de la nefrotoxicidad y ototoxicidad);

No se recomienda la administración concomitante de Tobramycin PARI junto con diuréticos (como el ácido etacrínico, furosemida, urea o manitol). Tales compuestos pueden potenciar la toxicidad de los aminoglucósidos alterando las concentraciones de antibiótico en suero y los tejidos (ver sección 4.4).

Otros medicamentos que se ha notificado que aumentan la toxicidad potencial de los aminoglucósidos administrados por vía parenteral son:

- anticolinesterasas, toxina botulínica (efectos neuromusculares).

En estudios clínicos, los pacientes tratados con tobramicina inhalada siguieron tomando dornasa alfa, broncodilatadores, corticoesteroides inhalados y macrólidos. No se han identificado datos de interacciones farmacológicas con estos fármacos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso parenteral de tobramicina en mujeres embarazadas. No hay datos suficientes relativos al uso de tobramicina administrada por vía inhalatoria en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no sugieren un efecto teratogénico de tobramicina (ver sección 5.3). Sin embargo, los aminoglucósidos pueden causar daño fetal (nefrotoxicidad y sordera congénita) cuando se alcanzan concentraciones sistémicas elevadas en mujeres embarazadas. La exposición sistémica tras la inhalación de Tobramycin PARI es muy baja (ver sección 5.2). Si una paciente utiliza Tobramycin PARI durante el embarazo o se queda embarazada mientras esté usando Tobramycin PARI, debe ser informada sobre el riesgo potencial para el feto.

Tobramycin PARI no se debe usar durante el embarazo a no ser que los beneficios para la madre superen los riesgos para el feto o recién nacido.

Lactancia

Tobramicina se excreta en la leche materna tras su administración sistémica. Se desconoce la cantidad de tobramicina que se excreta en la leche materna tras su administración por vía inhalatoria, aunque teniendo en cuenta la baja exposición sistémica se estima que esta es muy baja. Debido a la potencial ototoxicidad y

nefrototoxicidad en lactantes, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o el tratamiento con Tobramycin PARI, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se ha observado ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en estudios con animales tras la administración por vía subcutánea (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos controlados con Tobramycin PARI, las reacciones adversas más frecuentes en pacientes con fibrosis quística e infección por *P. aeruginosa* fueron tos y disfonía.

Durante la experiencia clínica con soluciones de tobramicina para inhalación por nebulizador se han notificado casos de disfonía y acúfenos en pacientes tratados con tobramicina. Los acúfenos fueron transitorios y se resolvieron sin necesidad de interrumpir el tratamiento con tobramicina.

De manera ocasional, los pacientes con antecedentes de uso previo prolongado o uso concomitante de aminoglucósidos intravenosos pueden experimentar pérdida de audición. Los aminoglucósidos parenterales se han asociado a hipersensibilidad, ototoxicidad y nefrototoxicidad (ver sección 4.4).

No se dispone de datos de seguridad a largo plazo para Tobramycin PARI (ver también sección 5.1).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas farmacológicas notificadas con la solución de tobramicina para nebulización se incluyen en la Tabla 1.

Las reacciones adversas a medicamentos se incluyen siguiendo la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase de órganos del sistema, las reacciones farmacológicas adversas se ordenan de mayor a menor frecuencia. Dentro de cada nivel de frecuencia, las reacciones adversas se presentan de mayor a menor gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente sigue la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); Muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1 Reacciones adversas

Sistema de Clasificación de Órganos	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones		
	Raras	Laringitis
	Muy raras	Infección fúngica Candidiasis oral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
	Muy raras	Linfoadenopatía
Trastornos del sistema inmunológico		
	Muy raras	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
	Raras	Anorexia

Trastornos del sistema nervioso		
	Raras	Mareo Afonía Cefalea
	Muy raras	Somnolencia
Trastornos del oído y del laberinto		
	Raras	Pérdida de audición Acúfenos
	Muy raras	Dolor de oídos Trastorno del oído
Trastornos vasculares		
	Raras	Hemoptisis Epistaxis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
	Poco frecuentes	Disnea Disfonía Faringitis Tos
	Raras	Asma Trastorno de pulmón Molestias en el pecho Tos productiva Rinitis Broncoespasmo
	Muy raras	Hipoxia Hiperventilación Sinusitis
Trastornos gastrointestinales		
	Raras	Vómitos Úlcera de la boca Náuseas Disgeusia
	Muy raras	Diarrea Dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
	Raras	Erupción
	Muy raras	Urticaria Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
	Muy raras	Dolor de espalda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
	Raras	Astenia Pirexia Dolor Dolor torácico
	Muy raras	Malestar
Exploraciones complementarias		
	Raras	Prueba de función pulmonar disminuida

No se observaron diferencias en el perfil de seguridad entre la población de pacientes pediátricos y adultos tratados con Tobramycin PARI.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La biodisponibilidad sistémica de la tobramicina tras la administración por vía inhalatoria es baja. Entre los síntomas de sobredosis por inhalación se puede incluir ronquera intensa.

En caso de ingestión accidental de Tobramycin PARI, es poco probable que se produzca toxicidad dado que la tobramicina se absorbe poco en un tubo digestivo intacto.

En caso de administrarse Tobramycin PARI de forma involuntaria por vía intravenosa, se pueden manifestar signos y síntomas de sobredosis de tobramicina parenteral, como mareo, acúfenos, vértigo, pérdida de capacidad auditiva, dificultad respiratoria y/o bloqueo neuromuscular e insuficiencia renal.

La toxicidad aguda se debe tratar mediante la retirada inmediata de Tobramycin PARI y se deben llevar a cabo análisis de referencia de la función renal. La evaluación de las concentraciones de tobramicina en suero puede resultar útil para el control de una sobredosis. En caso de sobredosis, se debe tener en cuenta la posibilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas que alteren la eliminación de Tobramycin PARI u otros medicamentos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos de uso sistémico, antibacterianos aminoglucósicos.
Código ATC: J01GB01

Mecanismo de acción

La tobramicina es un antibiótico aminoglucósido producido por *Streptomyces tenebrarius*. Actúa principalmente interrumpiendo la síntesis de proteínas, lo que conduce a una alteración de la permeabilidad de la membrana celular, causando una alteración progresiva de la envoltura celular hasta la muerte celular. Tiene acción bactericida a concentraciones iguales o ligeramente mayores a las concentraciones inhibitorias.

Puntos de corte

Los puntos de corte de susceptibilidad establecidos para la administración parenteral de tobramicina no resultan adecuados para la administración mediante aerosol del medicamento. El esputo de los pacientes con fibrosis quística presenta una acción inhibitoria sobre la actividad biológica local de los aminoglucósidos nebulizados. Esto hace necesario unas concentraciones de esputo tras el tratamiento de tobramicina administrada mediante aerosol de diez a veinte veces más que la concentración mínima inhibitoria (CMI) tanto para la supresión de la proliferación de *P. aeruginosa* como para el control de la actividad bactericida. En ensayos clínicos controlados, el 97% de los pacientes tratados con solución de tobramicina para inhalación por nebulización presentó unas concentraciones en el esputo 10 veces la CMI para *P. aeruginosa* cultivada del paciente, y el 95 % de los pacientes tratados con solución de tobramicina para inhalación por nebulización presentó un valor 25 veces superior la CMI más alta.

Sensibilidad

A falta de puntos de corte 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.

En estudios clínicos con TOBI, la mayoría 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 TOBI. Los pacientes con una cepa de *P. aeruginosa* con una CMI basal \geq 128 µg/ml es menos probable que muestren una respuesta clínica. Sin embargo, siete de 13 pacientes (54 %) del ensayo controlado con placebo que presentaron cepas con una CMI \geq 128 µg/ml mientras recibían TOBI presentaron una mejoría de la función pulmonar.

De acuerdo a los datos de los ensayos *in vitro* y/o a la experiencia en ensayos clínicos, se puede esperar que los organismos causantes de infecciones pulmonares en pacientes con FQ respondan de la siguiente manera al tratamiento con Tobramycin PARI:

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 de 28 días de tratamiento activo y 28 días de descanso en estudios clínicos mostró un pequeño pero claro aumento en la CMI de tobramicina, amikacina y gentamicina para las cepas de *P. aeruginosa* evaluadas. Cada periodo adicional de 6 meses de tratamiento dio como resultado un incremento similar en magnitud al observado en el periodo 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 con infección crónica es la impermeabilidad, definida como una pérdida general de sensibilidad a todos los aminoglucósidos. Las cepas de *P. aeruginosa* aisladas de pacientes con FQ han mostrado también presentar una resistencia a aminoglucósidos adaptativa caracterizada porque las bacterias vuelven a ser sensibles cuando se retira el antibiótico.

Otra información

No hay indicios de que los pacientes tratados durante 18 meses con solución de tobramicina para inhalación por nebulización tuvieran un riesgo mayor de adquirir *B. cepacia*, *S. maltophilia* o *A. xylosoxidans*, comparado con lo que sería de esperar en pacientes no tratados. Las especies *Aspergillus* fueron aisladas con más frecuencia del esputo de pacientes tratados; no obstante, las secuelas clínicas como la Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica (ABPA) se notificaron de forma rara y con una frecuencia similar a la del grupo control.

Características del aerosol

Tabla 2: Datos del rendimiento comparativo de la prueba clínica y los lotes de referencia: Tobramycin PARI/nebulizador de mano Tolero¹, y TOBI/PARI LC PLUS².

Parámetro de rendimiento/combinación de fármaco/dispositivo*	Tobramycin PARI/Tolero	TOBI/PARI LC PLUS
Fármaco total liberado [mg ± SD]	96 ± 4,4	101 ± 8,5
Masa de partículas pequeñas < 5 µm [mg ± SD]	72 ± 6,5	65 ± 7,1
Velocidad de liberación del fármaco [mg/min]	27 ± 5,0	7 ± 0,9
Diámetro medio aerodinámico de masa [µm ± DE]	3,8 ± ,3	3,6 ± 0,4

Desviación estándar geométrica \pm DE	1,5 \pm 0,0	2,3 \pm 0,2
Tiempo de nebulización [min]	3,9 \pm 0,6	15,3 \pm 0,6

* Resultados de las mediciones con el impactador de cascada y de simulación de respiración

¹ conectado a un controlador eBase o eFlow *rapid*.

² conectado a un compresor PARI Boy SX

La velocidad de liberación del fármaco con Tobramycin PARI es independiente del patrón respiratorio aplicado, esto es, adulto o niño, en contraste con el nebulizador de chorro PARI LC PLUS.

Eficacia clínica y seguridad

Los datos limitados de un ensayo clínico controlado durante un ciclo de tratamiento indican que la mejoría en la función pulmonar se mantuvo por encima del nivel inicial durante el periodo de 28 días sin tratamiento. Como resultado del estudio 12012.101, la mejora de la función pulmonar VEF1 % prevista respecto al nivel inicial aumentó en un 8,2 \pm 9,4 % con Tobramycin PARI y en un 4,8 \pm 9,6 % con el tratamiento de referencia durante el primer ciclo de tratamiento, lo que indica una eficacia no inferior ($p = 0,0005$). La reducción de UFC como indicador de supresión de *P. aeruginosa* fue comparable para Tobramycin PARI y el producto de referencia.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Se espera que la exposición sistémica a la tobramicina tras la inhalación de Tobramycin PARI se deba principalmente a la parte inhalada del medicamento, dado que la tobramicina no se absorbe de manera apreciable al administrarse por vía oral. La inhalación de tobramicina nebulizada produce unas concentraciones de esputo elevadas y unas concentraciones plasmáticas bajas.

Ver la Tabla 2 en sección 5.1 para consultar los datos comparativos del aerosol

Al final del ciclo de administración de Tobramycin PARI durante 4 semanas (170 mg/1,7 ml dos veces al día) en pacientes con fibrosis quística, las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) de tobramicina de 1,27 \pm 0,81 μ g/ml se alcanzaron una hora después de la inhalación, aproximadamente. Las concentraciones de esputo fueron más altas y variables, con una $C_{m\acute{a}x}$ de 1,951 \pm 2,187 μ g/g. Tras la administración de una única dosis de 170 mg de Tobramycin PARI a voluntarios sanos, las $C_{m\acute{a}x}$ de 1,1 \pm 0,4 μ g/ml se alcanzaron tras un $T_{m\acute{a}x}$ de 4 horas, aproximadamente.

Distribución

Menos de un 10 % de la tobramicina se une a proteínas plasmáticas.

Biotransformación

La tobramicina no se metaboliza y se excreta inalterada principalmente a través de la orina.

Eliminación

No se ha estudiado la eliminación de tobramicina administrada por vía inhalatoria.

Tras la administración intravenosa, la tobramicina absorbida vía sistémica se elimina por filtrado glomerular. La semivida de eliminación de la tobramicina del suero es de 2 horas, aproximadamente.

La tobramicina no absorbida tras la administración por vía inhalatoria probablemente se elimina a través del esputo expectorado.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos muestran que, el principal riesgo para los seres humanos, según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo, son la toxicidad renal y la ototoxicidad. En estudios de toxicidad a dosis repetidas, se ha demostrado que los órganos afectados por la toxicidad son los riñones y las funciones vestibular/coclear. En general, la toxicidad se observa a concentraciones sistémicas más altas de tobramicina que las que se pueden alcanzar por vía inhalatoria a la dosis clínica recomendada.

No se han llevado a cabo estudios toxicológicos para la reproducción con tobramicina administrada por vía inhalatoria. La administración vía subcutánea a dosis de 100 mg/kg/día a ratas y la dosis máxima tolerada de 20 mg/kg/día a conejos durante la organogénesis no fue teratogénica. No se pudo evaluar la teratogenicidad con dosis parenterales más altas en conejos, dado que indujeron toxicidad materna y aborto. Según los datos disponibles de estudios en animales, no se puede excluir el riesgo de toxicidad (ej., ototoxicidad) a niveles de exposición prenatal. La tobramicina no afectó a la fertilidad en ratas macho y hembra a dosis subcutáneas de hasta 100 mg/kg/día.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Cloruro cálcico
Sulfato de magnesio
Ácido sulfúrico (para ajustar el pH)
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

3 años

Tras la apertura el contenido de la ampolla unidosis se debe usar inmediatamente (ver sección 6.6).

La estabilidad tras la apertura del sobre: 4 semanas cuando se conserva por debajo de 25 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tobramycin PARI se presenta en ampollas de polietileno (PE), envasadas en sobres de aluminio sellados (8 ampollas por sobre).

La caja exterior contiene:

- Una caja con el medicamento: 56 ampollas con solución para nebulización en 7 sobres.
- Una caja con el nebulizador de mano Tolero.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se debe vaciar el contenido de una ampolla en el depósito para la medicación del nebulizador de mano Tolero y administrarse por vía inhalatoria hasta que no quede medicamento en el depósito. El nebulizador de mano Tolero se puede utilizar con un controlador eBase o con la unidad de control eFlow *rapid*. Los parámetros de rendimiento de los estudios de caracterización *in vitro* del aerosol son idénticos para los dos controladores. Se pueden consultar en la tabla 2 de la sección 5.1.

- La nebulización se debe realizar en una sala bien ventilada.
- El nebulizador de mano se debe mantener en posición horizontal durante su uso.
- El paciente se debe sentar en posición erguida durante la inhalación. La inhalación se debe realizar manteniendo un patrón de respiración normal sin interrupción.
- El nebulizador de mano Tolero se debe limpiar y desinfectar tal y como se describe en sus instrucciones de uso.

Tobramycin PARI es una solución de transparente a amarillenta, si bien se puede observar cierta variabilidad en el color, lo cual no es indicativo de una pérdida de actividad siempre y cuando el producto se haya almacenado siguiendo las recomendaciones.

La solución de Tobramycin PARI es un preparado estéril y acuoso diseñado para solo un único uso. Dado que no contiene conservantes, se debe usar inmediatamente todo el contenido de la ampolla tras su apertura y desechar la solución que no se haya usado. La ampolla abierta no se debe conservar para su reutilización.

Usar para cada ciclo de tratamiento (28 días de tratamiento activo) un nebulizador de mano Tolero nuevo, que se proporciona con el medicamento.

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

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Alemania

Tel.: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10

Fax: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 30

E-mail: info@paripharma.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1350/001

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

PARI Pharma GmbH
Lochhamer Schlag 21
82166 Graefelfing
ALEMANIA

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tobramycin PARI 170 mg solución para inhalación por nebulizador
tobramicina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ampolla de 1,7 ml contiene 170 mg de tobramicina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: cloruro de sodio, cloruro cálcico, sulfato de magnesio, agua para preparaciones inyectables, ácido sulfúrico e hidróxido de sodio para ajustar el pH.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Contenido del envase

- Una caja con: 56 ampollas con solución para inhalación por nebulizador en 7 sobres.
- Una caja con un nebulizador de mano Tolero.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto y las instrucciones de uso del nebulizador de mano Tolero antes de utilizar Tobramycin PARI.

Vía inhalatoria.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1350/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Tobramycin PARI 170 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERNA QUE CONTIENE EL MEDICAMENTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tobramycin PARI 170 mg solución para inhalación por nebulizador
tobramicina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ampolla de 1,7 ml contiene 170 mg de tobramicina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: cloruro de sodio, cloruro cálcico, sulfato de magnesio, agua para preparaciones inyectables, ácido sulfúrico e hidróxido de sodio para ajustar el pH.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cada envase contiene 56 ampollas con solución para inhalación por nebulizador en 7 sobres.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto y las instrucciones de uso del nebulizador de mano Tolero antes de utilizar Tobramycin PARI.

Vía inhalatoria.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1350/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Tobramycin PARI 170 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tobramycin PARI 170 mg solución para inhalación por nebulizador
tobramicina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ampolla de 1,7 ml contiene 170 mg de tobramicina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: cloruro de sodio, cloruro cálcico, sulfato de magnesio, agua para preparaciones inyectables, ácido sulfúrico e hidróxido de sodio para ajustar el pH.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Contiene 8 ampollas.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto y las instrucciones de uso del nebulizador de mano Tolero antes de utilizar Tobramycin PARI.

Vía inhalatoria.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1350/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

AMPOLLA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tobramycin PARI 170 mg solución para inhalación por nebulizador
tobramicina
Vía inhalatoria.

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PARI Pharma GmbH

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Tobramycin PARI 170 mg solución para inhalación por nebulizador tobramicina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Tobramycin PARI y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tobramycin PARI
3. Cómo usar Tobramycin PARI
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tobramycin PARI
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tobramycin PARI y para qué se utiliza

Qué es Tobramycin PARI

Tobramycin PARI contiene un antibiótico denominado tobramicina. Pertenece a una clase de antibióticos conocidos como aminoglucósidos.

Para qué se utiliza Tobramycin PARI

Tobramycin PARI se usa en pacientes con fibrosis quística de 6 o más años de edad para el tratamiento de infecciones pulmonares causadas por una bacteria llamada *Pseudomonas aeruginosa*.

Pseudomonas aeruginosa es una bacteria que de forma frecuente infecta los pulmones de los pacientes con fibrosis quística en algún momento de su vida. Si no se trata de manera adecuada la infección, esta sigue dañando los pulmones y causa más problemas de tipo respiratorio.

Cómo actúa Tobramycin PARI

Cuando se inhala Tobramycin PARI, el antibiótico puede entrar directamente en los pulmones para luchar contra las bacterias causantes de la infección. Este medicamento actúa alterando la producción de las proteínas que necesitan las bacterias para construir sus paredes celulares. Esto daña las bacterias y termina matándolas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tobramycin PARI

No use Tobramycin PARI:

- si es alérgico (hipersensible) a tobramicina, o a algún antibiótico aminoglucósidos o a alguno de los demás componentes de Tobramycin PARI (incluidos en la sección 6).

Si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores, informe a su médico antes de usar Tobramycin PARI.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico si alguna vez ha sufrido cualquiera de las siguientes enfermedades:

- problemas auditivos (incluidos ruidos en los oídos y mareo)
- problemas renales
- molestia en el pecho
- sangre en el esputo (la sustancia que se expulsa al toser)
- debilidad muscular persistente o que empeore con el paso del tiempo, un síntoma frecuentemente relacionado con trastornos como la miastenia (debilidad muscular) o la enfermedad de Parkinson.

Si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores, informe a su médico antes de usar Tobramycin PARI.

Si tiene problemas auditivos o con la función renal, su médico podrá tomarle muestras de sangre para supervisar la cantidad de Tobramycin PARI presente en su organismo.

La inhalación de medicamentos puede causar molestias en el pecho debido al estrechamiento de las vías respiratorias; esto puede suceder con Tobramycin PARI. Es posible que su médico le pida que use otros medicamentos adecuados para ensanchar las vías respiratorias antes de usar Tobramycin PARI.

Las cepas de *Pseudomonas* se pueden hacer resistentes al tratamiento con antibióticos con el paso del tiempo. Esto quiere decir que, con el tiempo, Tobramycin PARI podría dejar de funcionar como debe. Si tiene dudas acerca de esto, consulte a su médico.

Si además está tomando tobramicina u otro antibiótico aminoglucósido administrado mediante inyección, esto puede aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos. Su médico le controlará según proceda.

Niños

Este medicamento no está indicado para su uso en niños menores de 6 años de edad.

Otros medicamentos y Tobramycin PARI

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

No debe tomar los siguientes medicamentos mientras esté usando Tobramycin PARI:

- furosemida, un diurético (medicamento que aumenta el volumen de orina)
- otros medicamentos con potencial diurético, como urea o manitol
- otros medicamentos que puedan dañar a sus riñones o a la audición:
 - amfotericina B, cefalotina, polimixinas (empleadas para tratar las infecciones microbianas), ciclosporina, tacrolimus (empleado para reducir la actividad del sistema inmunitario). Estos medicamentos pueden dañar los riñones;
 - compuestos a base de platino, como el carboplatino y el cisplatino (empleado para tratar ciertas formas de cáncer). Estos medicamentos pueden dañar los riñones o la audición.

Los siguientes medicamentos pueden aumentar el riesgo de efectos perjudiciales si se administran cuando ya esté recibiendo tobramicina u otro antibiótico aminoglucósido administrado mediante inyección:

- anticolinesterasas, como neostigmina y pirodistigmina (empleadas para tratar la debilidad muscular) o la toxina botulínica. Estos medicamentos pueden hacer que aparezca o empeore una debilidad muscular.

Si toma alguno de los medicamentos anteriores, consulte a su médico antes de usar Tobramycin PARI.

No debe mezclar ni diluir Tobramycin PARI con ningún otro medicamento en el nebulizador de mano Tolero que se suministra junto con Tobramycin PARI.

Si está tomando distintos medicamentos para la fibrosis quística, los tomará en el siguiente orden:

1. Tratamiento broncodilatador, como salbutamol
 2. Fisioterapia respiratoria
 3. Otros medicamentos inhalados
 4. Tobramycin PARI
- Consulte con su médico el orden.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Se desconoce si la inhalación de este medicamento durante el embarazo puede causar efectos adversos. Cuando se administran mediante inyección, tobramicina y otros antibióticos aminoglucósidos pueden causar daños al feto, como sordera y problemas renales.

Si está en periodo de lactancia, debe consultar a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

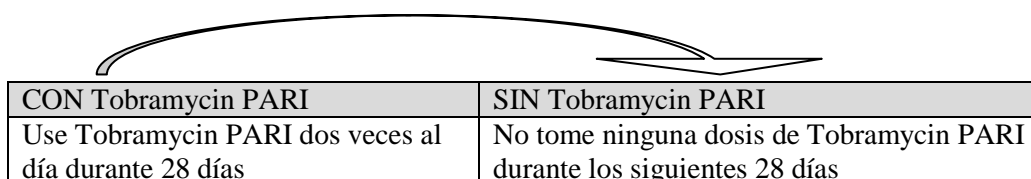
No se espera que Tobramycin PARI afecte a su capacidad para conducir o usar máquinas.

3. Cómo usar Tobramycin PARI

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es de dos ampollas al día (una por la mañana y otra por la noche) durante 28 días.

- La dosis es la misma para todas las personas de 6 años de edad y mayores.
- Inhalar por la boca el contenido completo de una ampolla por la mañana y otra ampolla por la noche utilizando el nebulizador de mano Tolero.
- Se recomienda que el intervalo entre dosis sea lo más próximo posible a 12 horas, en cualquier caso este intervalo debe ser como mínimo de 6 horas.
- Después de que haya usado el medicamento durante 28 días, iniciará un periodo de descanso de otros 28 días, durante los cuales no inhalará ninguna dosis de Tobramycin PARI. A continuación, tendrá que iniciar un nuevo ciclo tras el periodo de descanso (tal y como se ilustra).
- Es importante que siga usando el medicamento dos veces al día durante los 28 días de tratamiento y que respete el ciclo de 28 días con tratamiento y 28 días sin tratamiento.



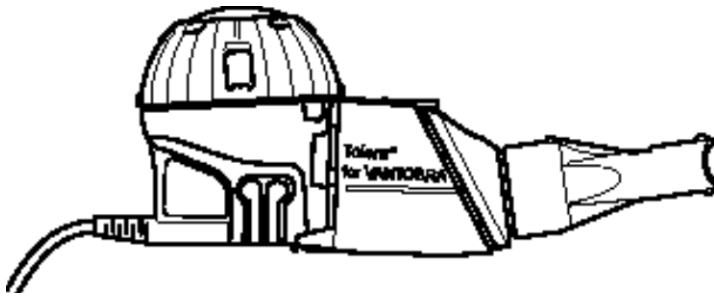
CON Tobramycin PARI	SIN Tobramycin PARI
Use Tobramycin PARI dos veces al día durante 28 días	No tome ninguna dosis de Tobramycin PARI durante los siguientes 28 días

Repita el ciclo

Continúe usando Tobramycin PARI siguiendo este mismo esquema hasta que su médico le diga lo contrario. Si tiene alguna duda respecto a cuánto tiempo tiene que seguir usando Tobramycin PARI, consulte a su médico o farmacéutico.

Preparación de Tobramycin PARI para la inhalación

- Utilice Tobramycin PARI solo con el nebulizador de mano Tolero que se muestra en la siguiente imagen para asegurarse de inhalar la dosis correcta. No utilice el nebulizador de mano Tolero con ningún otro medicamento.
- Lea las instrucciones de uso incluidas con el nebulizador de mano antes de usarlo.



- Asegúrese de disponer de un controlador eFlow *rapid* o eBase al que conectar el nebulizador de mano Tolero. El controlador correspondiente puede ser recetado por su médico o adquirirse por separado.
- Lavar bien las manos con agua y jabón.
- Retire una ampolla de Tobramycin PARI del sobre de papel de aluminio justo antes de la inhalación.
- Conserve el resto del medicamento refrigerado en la caja original.
- Coloque todas las piezas del nebulizador de mano Tolero en un papel o un paño limpios y secos. Asegúrese de que el nebulizador de mano se encuentre sobre una superficie plana y estable.
- Montar el nebulizador de mano Tolero tal y como se indica en sus instrucciones de uso.
- Sujetar la ampolla en posición recta y golpear ligeramente antes de retirar la parte superior para evitar que se derrame. Vaciar el contenido de una ampolla en el depósito para medicación del nebulizador de mano.
- Comience el tratamiento sentándose erguido en una habitación bien ventilada. Sujete el nebulizador en posición horizontal y respire por la boca con normalidad. Evite respirar por la nariz. Continúe inspirando y espirando cómodamente hasta terminar el tratamiento. Cuando se haya suministrado todo el medicamento, oirá una señal acústica para indicar que ha finalizado la administración.
- Si por cualquier motivo tiene que interrumpir el tratamiento antes de terminarlo, mantenga pulsado el botón On/Off durante un segundo completo. Para reiniciar el tratamiento, vuelva a mantener pulsado el botón On/Off durante un segundo completo.
- El nebulizador de mano Tolero se debe limpiar y desinfectar tal y como se describe en las instrucciones de uso.
- Usar un nebulizador de mano Tolero nuevo en cada ciclo de tratamiento (28 días de tratamiento activo), incluido con el medicamento.

No utilice un sistema nebulizador alternativo y no probado, ya que esto puede alterar la cantidad de medicamento que llega a los pulmones, lo que a su vez puede alterar la seguridad y la eficacia del medicamento.

Si usa más Tobramycin PARI del que debe

Si inhala demasiado Tobramycin PARI puede que su voz se vuelva muy ronca. Informe a su médico lo antes posible. Si traga Tobramycin PARI, es poco probable que cause problemas graves, dado que la tobramicina apenas se absorbe en el estómago, pero aun así, debe informar a su médico lo antes posible.

Si olvidó usar Tobramycin PARI

En caso de que olvide usar Tobramycin PARI y queden al menos 6 horas hasta la próxima dosis, tome la dosis tan pronto como pueda. De lo contrario, espere hasta la siguiente dosis. No use una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Tobramycin PARI

No interrumpa el tratamiento con Tobramycin PARI a no ser que se lo diga su médico, ya que la infección pulmonar puede no controlar suficientemente y podría empeorar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos pueden ser graves

- molestia en el pecho con dificultad para respirar (raro, puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)
- reacciones alérgicas, como urticaria y prurito (muy raras, puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

Si experimenta alguno de estos efectos, deje de usar Tobramycin PARI y póngase inmediatamente en contacto con su médico.

Las personas con fibrosis quística pueden presentar diversos síntomas de esta enfermedad. Dichos síntomas se pueden seguir presentando mientras se usa Tobramycin PARI, pero no deben ser tan frecuentes ni peores que antes.

Si su enfermedad pulmonar de base parece que empeora mientras toma Tobramycin PARI, informe inmediatamente a su médico.

Otros efectos adversos pueden ser:

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- dificultad para respirar
- alteración de la voz (voz ronca)
- mayor frecuencia de la tos
- dolor de garganta

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Laringitis (inflamación de las cuerdas vocales que puede causar una alteración de la voz, dolor de garganta y dificultad para tragar)
- Pérdida de voz
- Dolor de cabeza, debilidad
- Hemorragia nasal, secreción nasal
- Pitidos en los oídos (normalmente transitorios), pérdida de audición, mareo
- Toser sangre, producir más esputo de lo normal, molestias en el pecho, asma, fiebre
- Alteraciones del gusto, sensación de malestar (náuseas), úlceras de la boca, malestar (vómitos), apetito disminuido
- Erupción
- Dolor en el pecho o dolor generalizado
- Empeoramiento de los resultados de la función pulmonar

Muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- Infecciones por hongos en la boca o la garganta, como aftas
- Inflamación de las glándulas linfáticas
- Somnolencia
- Dolor de oídos, problemas en los oídos
- Hiperventilación, niveles bajos de oxígeno en la sangre, sinusitis
- Diarrea, dolor en o alrededor del estómago
- Pústulas de color rojo, pápulas en la piel
- Urticaria, prurito
- Dolor de espalda
- Malestar general

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Tobramycin PARI

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la ampolla, en el sobre o en la caja después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Si no dispone de una nevera (por ejemplo, al transportar el medicamento), puede conservar la caja con el medicamento (con los sobres abiertos o sin abrir) por debajo de 25 °C durante un máximo de 4 semanas. Si el medicamento se conserva a temperatura ambiente durante más de 4 semanas, se desechará de acuerdo con la normativa local.

No utilice este medicamento si observa un aspecto turbio o se observan partículas en la solución.

No conserve nunca una ampolla abierta. Una vez abierta una ampolla se usará inmediatamente y, se el producto restante se desechará.

Los medicamentos no se deben tirar a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tobramycin PARI

- El principio activo es tobramicina. Una ampolla contiene 170 mg de tobramicina como dosis única.
- Los demás componentes (excipientes) son: cloruro de sodio, cloruro cálcico, sulfato de magnesio, agua para preparaciones inyectables, ácido sulfúrico e hidróxido de sodio para ajustar el pH.

Aspecto de Tobramycin PARI y contenido del envase

Tobramycin PARI solución para inhalación por nebulizador se suministra en una ampolla lista para usar.

Tobramycin PARI es una solución de color claro a amarillento, que puede variar hasta el amarillo oscuro. Esto no afecta a la acción de Tobramycin PARI siempre y cuando se hayan seguido las instrucciones de conservación.

Las ampollas se envasan en sobres, y cada sobre contiene 8 ampollas, lo que se corresponde con cuatro días de tratamiento.

Tobramycin PARI está disponible junto con un nebulizador de mano Tolero. Se presenta en una caja que a su vez contiene dos cajas en su interior, una con el medicamento (56 ampollas con solución para inhalación por nebulizador en 7 sobres) y otra que contiene el nebulizador de mano. Un envase es suficiente para un ciclo de tratamiento de 28 días.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Alemania

Tel.: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10
Fax: +49 (0) 89 – 74 28 46 30
E-mail: info@paripharma.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Anexo IV

Conclusiones sobre la similitud y la excepción presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **Similitud**

El CHMP considera que Tobramycin PARI es similar a los medicamentos huérfanos autorizados, en el sentido contemplado en el artículo 3 del Reglamento (CE) n° 847/2000 de la Comisión, tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.

- **Excepción**

El CHMP opina que, de acuerdo con el artículo 8 del Reglamento (CE) n° 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo y el artículo 3 del Reglamento (CE) n° 847/2000 de la Comisión, se aplica la siguiente excepción establecida en el artículo 8.3 del mismo Reglamento, tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación, el titular de la autorización de comercialización del Tobi Podhaler ha dado su consentimiento al solicitante.

.