

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	TOBRAMICINA 40 mg/mL
<b>Forma farmacéutica:</b>	Inyección IM, IV
<b>Fortaleza:</b>	40 mg/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro con 3 mL.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es) , país (es):</b>	CIRON DRUGS AND PHARMACEUTICALS PVT. LTD., Thane, India. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-22-032-J01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	30 de mayo de 2022.
<b>Composición:</b>	

Cada mL contiene:

Tobramicina (eq. a 60,0 mg de sulfato de tobramicina)	40,0 mg
Metabisulfito de sodio	2,3 mg
Metabisulfito de sodio	
Edetato disódico	
Hidróxido de sodio	
Ácido sulfúrico	
Agua para inyección	
Nitrógeno**	

\*\* Se utiliza durante el proceso de producción. No forma parte del producto final.

**Plazo de validez:** 24 meses

**Condiciones de almacenamiento:** Almacenar por debajo de 30 °C.  
Proteger de la luz y la humedad.

### Indicaciones terapéuticas.

Tobramicina Inyección se indica para el tratamiento de las infecciones siguientes causadas por microorganismos susceptibles:

Infecciones del sistema nervioso central, incluyendo meningitis, septicemia y sepsis neonatal.

Infecciones gastrointestinales, incluyendo peritonitis y otras infecciones significativas tales como infecciones del tracto renal complicadas y recurrentes, incluyendo pielonefritis y cistitis.

Infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo neumonía, bronconeumonía y bronquitis aguda.

Infecciones de la piel, huesos y tejidos blandos, incluyendo quemaduras.

Tobramicina Inyección puede considerarse en infecciones estafilocócicas graves en las cuales la penicilina y otros fármacos potencialmente menos tóxicos están contraindicados y cuando los ensayos de susceptibilidad bacteriana y juicio clínico indiquen su uso.

Tobramicina Inyección puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa y la dosificación es la misma para ambas vías de administración.

Para calcular la dosis correcta debe obtenerse el peso corporal de los pacientes antes del tratamiento.

### **Contraindicaciones:**

Administración intratecal.

La hipersensibilidad a cualquier aminoglucósido es una contraindicación al uso de tobramicina debido a la alergenicidad cruzada de los fármacos de esta clase.

### **Precauciones:**

Tobramicina Inyección contiene metabisulfito de sodio, el cual puede causar reacciones de tipo alérgico, incluyendo síntomas anafilácticos y con peligro para la vida o episodios asmáticos menos severos en ciertas personas susceptibles. El predominio de sensibilidad al sulfito en la población general se desconoce y probablemente sea bajo, pero ocurre más frecuentemente en pacientes asmáticos.

Se conoce que ocurre alergenicidad cruzada entre los aminoglucósidos.

Los pacientes tratados con antibióticos aminoglucósidos, tales como tobramicina, deben estar bajo estrecha observación clínica debido a que estos fármacos tienen un potencial inherente para causar nefrotoxicidad y ototoxicidad.

La tobramicina debe ser administrada con extrema precaución y siempre y cuando no haya otra alternativa terapéutica en niños recién nacidos, debido al desarrollo renal incompleto y al aumento de la semivida del medicamento. En estos casos se recomienda la estricta monitorización.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso.**

Pueden ocurrir tanto ototoxicidad vestibular como auditiva. Se puede desarrollar trastorno del octavo nervio en pacientes con daño renal pre-existente y si tobramicina se administra por períodos más largos o en dosis más altas que las recomendadas.

Otras manifestaciones de neurotoxicidad pueden incluir entumecimiento, hormigueo en la piel, temblores musculares y convulsiones. El riesgo de pérdida de la audición inducida por aminoglucósidos se incrementa con el grado de exposición, ya sea a concentraciones pico altas o concentraciones altas en el plasma.

Es necesario mantener al paciente hidratado para evitar la irritación química de los túbulos renales.

Se aconseja no utilizar la dosis única en: pacientes inmunocomprometidos, con insuficiencia renal y durante el embarazo.

En pacientes con quemaduras o infecciones graves la semivida se ve reducida, con lo que podrían requerirse dosis mayores o un menor intervalo de dosis (cada 4-6 horas) que otros pacientes.

Debe tenerse precaución en pacientes con alteraciones musculares graves como miastenia gravis, enfermedad de Parkinson.

Pacientes con desequilibrios electrolíticos como hipomagnesemia e hipocalcemia. .

Pacientes sometidos a cirugía o tratamiento con anestésicos generales.

La duración del tratamiento con Tobramicina NORMON no debe exceder de un período de 10 días. En casos especiales, el tratamiento puede prolongarse.

En pacientes que presenten insuficiencia renal o en los que se sospecha renal, se deben vigilar cuidadosamente las funciones tanto renal como del nervio auditivo: así como en aquellos pacientes en los que la función renal es normal al principio, pero que durante el tratamiento presentan signos de insuficiencia renal.

### **Efectos indeseables:**

Se han reportado cambios en la función renal, tales como aumento de la urea en sangre y creatinina sérica y por oliguria, cilindruria e incremento de la proteinuria, especialmente en pacientes con historial de trastorno renal que fueron tratados por períodos largos o con dosis más elevadas que las recomendadas. Estos cambios pueden ocurrir en pacientes con función renal inicial normal.

En pacientes que recibieron dosis altas o terapia prolongada, se han reportado efectos secundarios tanto en las ramas vestibular como auditiva del octavo nervio craneal. Efectos similares se han observado en aquellos que han tenido ciclos de terapia previa con un ototóxico y en casos de deshidratación. Los síntomas incluyen mareo, vértigo, zumbido y ruido en los oídos y pérdida de la audición. La pérdida de la audición generalmente es irreversible y se manifiesta al inicio por una disminución en la agudeza de los tonos altos.

Otros efectos secundarios atribuidos a la tobramicina reportados han sido incremento en AST, ALT y bilirrubina sérica; disminución del calcio, magnesio, sodio y potasio séricos; anemia, granulocitopenia, trombocitopenia, leucopenia, leucocitosis y eosinofilia; así como fiebre, erupción, picazón, urticaria, náusea, vómito, dolor de cabeza, letargo, dolor en el sitio de inyección, confusión mental y desorientación.

### **Posología y modo de administración.**

Tobramicina Inyección puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa y la dosificación es la misma para ambas vías de administración.

Para calcular la dosis correcta debe obtenerse el peso corporal de los pacientes antes del tratamiento.

Se recomienda que los niveles séricos máximos y mínimos se determinen siempre que sea posible para garantizar que se administra la dosis correcta.

Los niveles en sangre siempre deben determinarse en pacientes con infecciones crónicas, como fibrosis quística, o cuando sea necesaria una duración más prolongada del tratamiento, o en pacientes con función renal disminuida.

Pacientes con Función Renal Normal:-

Adultos:

Para adultos con infecciones graves la dosis usual recomendada es 3 mg/kg/día, administrados en tres dosis iguales cada ocho horas.

En pacientes con infecciones con peligro para la vida, deben administrarse dosis de hasta 5 mg/kg/día en tres o cuatro dosis iguales. La dosis debe reducirse a 3 mg/kg/día tan pronto se indique clínicamente. La dosis no debe exceder 5 mg/kg/día, a no ser que los niveles en suero se monitoreen para prevenir aumento de toxicidad debida a niveles en sangre excesivos.

Pudiera ser necesario administrar hasta 8 a 10 mg/kg/día en dosis iguales divididas para alcanzar niveles séricos terapéuticos en pacientes con fibrosis quística. Los niveles en suero deben monitorearse debido a que las concentraciones séricas de tobramicina varían de paciente a paciente.

En adultos con función renal normal, las infecciones del tracto renal leves a moderadas han respondido a dosis de 2-3 mg/kg/día administrados como inyección intramuscular única.

**Tabla 1. Programa de dosificación para adultos con función renal normal (dosificación en intervalos de 8 horas)**

Peso del paciente	Dosis usual para infecciones serias 1 mg/kg cada 8 horas (Total 3 mg/kg/diarios)		Dosis máxima para infecciones potencialmente mortales (reducir tan pronto como sea posible) 1.66 mg / kg cada 8 horas (Total 5 mg / kg / diarios, a menos que se controle)	
	kg	mg/dosis	mL/dosis*	mg/dosis
120	120	3.0	200	5.0
100	100	2.5	166	4.0
80	80	2.0	133	3.0
60	60	1.5	100	2.5
40	40	1.0	66	1.6

\* Aplicable a formas de productos de 40 mg / ml.

Tras la administración IM de una dosis única de tobramicina de 1 mg / kg en adultos con función renal normal, se obtienen concentraciones máximas de tobramicina en plasma de 4 a 6 mg / ml dentro de los 30 a 90 minutos; Las concentraciones plasmáticas del fármaco son de 1 mcg / ml o menos a las 8 horas. Tras la infusión intravenosa de la misma dosis durante 30 a 60 minutos, se obtienen concentraciones similares en plasma del fármaco.

Ancianos:

Como en adultos, pero ver las recomendaciones para pacientes con trastornos de la función renal.

Niños:

La dosis recomendada es 6-7.5 mg/kg/día, administrados en 3 o 4 dosis iguales divididas. Pudiera ser necesario administrar dosis mayores en algunos pacientes.

Prematuros o Neonatos a término:

Pueden administrarse dosis de hasta 4 mg/kg/día en dos dosis iguales divididas cada 12 horas, para niños entre 1.5 y 2.5 kg de peso corporal.

En los recién nacidos, se obtienen concentraciones pico de tobramicina en plasma promedio de aproximadamente 5 mcg / ml 30-60 minutos después de una dosis única IM de 2 mg / kg; las concentraciones plasmáticas promedian 1-2 mcg / mL a las 12 horas.

Duración del tratamiento:

El tiempo de tratamiento usual es de siete a diez días. No obstante, en infecciones difíciles y complicadas, pudiera ser necesario un ciclo de terapia más largo. En tales casos se recomienda el monitoreo de las funciones renal, auditiva y vestibular, debido a que la neurotoxicidad es más probable que ocurra cuando el tratamiento se extiende más de diez días.

Pacientes obesos:

La dosis apropiada se puede calcular utilizando el peso corporal magro estimado de los pacientes más el 40% del exceso, como el peso sobre el que se determinará el mg / kg.

Pacientes con trastornos de la Función Renal:

Después de una dosis de carga de 1 mg/kg, debe ajustarse la dosificación subsecuente, ya sea con dosis más bajas administradas a intervalos de 8 horas o con dosis normales a intervalos más prolongados. Ambos regímenes se sugieren como una guía a usar cuando los niveles de tobramicina en suero no pueden medirse directamente. Estos están basados en el aclaramiento de la creatinina o en la creatinina sérica del paciente, debido a que estos valores están correlacionados con la vida media de la tobramicina. Ningún régimen puede usarse cuando se está realizando diálisis.

Función Renal		Régimen I		Régim en II	
		Dosis ajustadas a intervalos de 8 horas.		Dosis normal a intervalos prolongados	
Creatinina sérica		Aclaramiento de Creatinina	Peso		Peso/Dosis
Mg/100 mL	µmol/L	mL/min	50-60 kg	60-80 kg	50-60 kg : 60 mg
< 1.3	< 11 4.9	>70	60 mg	80 mg	Cada 8 horas
1.4 - 1.9	12 - 16 3.8	69-40	30-6	50-8	Cada 12 horas

	8		0 m g	0 m g	
2.0 - 2.3	17 6.8 - 29 1.7	39-20	2 0 - 2 5 m g	3 0 - 4 5 m g	Cada 18 horas
3.4 - 5.3	30 0.6 - 46 8.5	19-10	1 0 - 1 8 m g	1 5 - 2 4 m g	Cada 24 horas
5.4 - 7.5	47 7.4 - 66 3	9-5	5 - 9 m g	7 - 1 2 m g	Cada 36 horas
>7. 6	>6 71. 8	< 4	2 . 5 - 4 . 5 m g	3 . 5 - 6 m g	Cada 48 horas

\*Para infecciones potencialmente mortales, se pueden usar dosis del 50% por encima de las recomendadas normalmente. La dosis debe reducirse tan pronto como sea posible cuando se observa una mejora.

\* Si se usa para estimar el grado de insuficiencia renal, las concentraciones de creatinina en suero deben reflejar un estado estable de uremia renal.

\*Cuando no se realiza diálisis.

Administración Intramuscular:

Tobramicina Inyección puede administrarse extrayendo la dosis apropiada directamente del bulbo.

Administración Intravenosa:

Tobramicina Inyección puede administrarse por infusión intravenosa o por inyección intravenosa directa.

Cuando se administra por infusión, Tobramicina Inyección puede diluirse (con Cloruro de sodio 0.9% Infusión Intravenosa o con Dextrosa 5% Infusión Intravenosa) hasta volúmenes de 50-100 ml para dosis de adultos.

Para niños, el volumen de diluyente debe ser proporcionalmente menor que para adultos.

La solución diluida debe infundirse en un periodo de 30-60 minutos evitando su mezcla con cualquier otro producto.

Tobramicina Inyección puede administrarse por inyección intravenosa directa o dentro del tubo de un sistema de goteo.

Cuando se administra de esta forma, los niveles en suero pueden exceder 12 mg/litro por un corto tiempo.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

**Antibacterianos:** Tobramicina usada conjuntamente con otros antibacterianos, tales como cefalosporinas, notablemente cefalotina, tiene un incremento del riesgo de nefrotoxicidad.

**Antifúngicos:** Anfotericina B puede producir nefrotoxicidad renal sinérgica.

**Diuréticos:** Tobramicina no debe administrarse conjuntamente con ácido etacrínico, furosemida u otros diuréticos potentes que pudieran causar ototoxicidad o aumentar la toxicidad aminoglucosídica.

**Anestésicos Generales y Agentes Bloqueadores Neuromusculares:** El uso concomitante de tobramicina con anestésicos generales (por ej. succinilcolina, tubocurarina) puede potenciar el bloqueo neuromuscular y causar parálisis respiratoria.

**Relajantes Musculares:** Pueden ocurrir aumento del bloqueo de parálisis respiratoria con relajantes músculo-esqueléticos.

**Citotóxicos y Ciclosporina:** Existe un aumento del riesgo de nefrotoxicidad y posible ototoxicidad con Cisplatino, así como un aumento del riesgo de nefrotoxicidad con Ciclosporina.

Se conoce que Tobramicina potencia la warfarina y fenindiona. (viii) **Colinérgicos:** Antagonismo de efecto de neostigmina y piridostigmina.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Uso durante el embarazo:

Los aminoglucósidos pueden causar daño fetal cuando se administran a una mujer embarazada. Los aminoglucósidos como la Tobramicina atraviesan la placenta. No se han reportado efectos secundarios graves para la madre, feto o recién nacido por el tratamiento de la mujer embarazada con otros aminoglucósidos, pero tobramicina no debe administrarse a la paciente embarazada a no ser que el beneficio potencial sobrepase claramente cualquier riesgo potencial. Si se utiliza tobramicina durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras lo está recibiendo, se le debe informar acerca del daño potencial para el feto.

Uso durante la Lactancia:

Tobramicina se excreta en la leche materna y debe evitarse en la mujer durante la lactancia.

#### **Sobredosis:**

La severidad de las manifestaciones de una sobredosis de tobramicina depende de la dosis, la función renal del paciente, el estado de hidratación, la edad y si se está administrando conjuntamente un medicamento con toxicidades similares.

La nefrotoxicidad seguida de la administración parenteral de un aminoglucósido está más estrechamente relacionada con el ABC de las concentraciones séricas contra el tiempo. La nefrotoxicidad es más probable si los niveles fallan en caer por debajo de 2 microgramos/ml

y si también es proporcional a la concentración promedio en sangre. Los pacientes que son ancianos, que tienen trastornos renales, están recibiendo otros fármacos nefrotóxicos u ototóxicos, o tienen depleción de volumen, están en mayor riesgo de desarrollar necrosis tubular aguda o toxicidad vestibular y auditiva. Estos pacientes experimentan a menudo mareo, zumbido en los oídos, vértigo y pérdida de la agudeza para los tonos altos. Después de una administración intravenosa rápida de muchos aminoglucósidos puede ocurrir bloqueo neuromuscular o fallo respiratorio. Estas reacciones y parálisis respiratoria prolongada pueden ocurrir más comúnmente en pacientes con miastenia grave o enfermedad de Parkinson, o en aquellos que reciben decametonio, tubocurarina o succinilcolina. La toxicidad de tobramicina ingerida es poco probable debido a que los aminoglucósidos se absorben pobremente por el tracto gastrointestinal intacto.

Tratamiento de sobredosis:

La hemodiálisis o la diálisis peritoneal pueden ayudar a eliminar la tobramicina de la sangre en un evento de sobredosis o reacciones tóxicas. En dependencia de la duración y del tipo de diálisis empleada, aproximadamente 25-70% de la dosis administrada puede eliminarse por hemodiálisis. La hemodiálisis es el método más efectivo. Se han utilizado sales de calcio por vía intravenosa para antagonizar el bloqueo neuromuscular, la efectividad de la neostigmina ha sido variable.

### **Propiedades farmacodinámicas.**

Código ATC: J01GB01

Grupo Farmacoterapéutico: Antifécciosos para uso sistémico, Antibacterianos para uso sistémico, Aminoglucósidos antibacterianos, Otros aminoglucósidos.

Tobramina tiene actividad bactericida. Se incorpora a las células por un mecanismo de transporte activo complejo y ejerce su actividad sobre todo en la subunidad ribosomal 30S, interfiriendo con los pasos iniciales y subsecuentes en la síntesis de la proteína. También actúa para inducir la lectura incorrecta del código genético del ARN mensajero, dando como resultado la incorporación de aminoácidos incorrectos.

Tobramicina, como otros aminoglicósidos, es fundamentalmente antibacteriano contra bacilos aeróbicos Gram-negativos.

Tobramicina se considera más activa que la mayoría de otros aminoglicósidos contra *Pseudomonas aeruginosa*.

Tobramicina es generalmente activa contra la mayoría de las cepas de los organismos siguientes:

*Proteus sp.* (indol-positivos e indol-negativos) incluyendo *Pr. mirabilis*; *Pr. morganii*; *Pr. rettgeri* y *Pr. vulgaris*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia sp.*, *Citrobacter sp.*, *Providencia sp.*, estafilococos, incluyendo *Staphylococcus aureus* (coagulasa-positiva y coagulasa-negativa). Los aminoglicósidos tienen una menor actividad contra la mayoría de los organismos gram-positivos, incluyendo *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae* y *enterococos*.

Algunas cepas de estreptococos del Grupo D son susceptibles *in vitro* aunque la mayoría de las cepas de enterococos muestran resistencia. Estudios *in vitro* han demostrado que un aminoglicósido combinado con un antibiótico que interfiera la síntesis de la pared celular afecta sinérgicamente algunas cepas de enterococos del Grupo D. La combinación de benzil penicilina y tobramicina resulta en un efecto bactericida sinérgico *in vitro* contra ciertas cepas de *S. faecalis*. Sin embargo, esta combinación no es sinérgica contra otros organismos estrechamente relacionados, por ejemplo, *S. faecium*. Por lo tanto, la especificación de estreptococos Grupo D solamente no puede usarse para predecir la susceptibilidad. Se enfatiza realizar ensayos de susceptibilidad y ensayos para sinergismo.

Entre los aminoglicósidos ocurre resistencia cruzada, la cual depende en gran medida por inactivación debida a las enzimas bacterianas.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Después de la administración intramuscular de una sola dosis de tobramicina 1 mg/kg, en adultos con función renal normal, las concentraciones pico de tobramicina en el plasma, promediando 4-6 microgramos/mL, se obtienen dentro de los 30-90 minutos; las concentraciones del fármaco en el plasma son 1 microgramo/mL o menos a las 8 horas. Después de la infusión intravenosa de la misma dosis a los 30-60 minutos se obtienen concentraciones del fármaco en el plasma similares. Tobramicina se absorbe poco del tracto gastrointestinal. Después de la inyección tobramicina se ha detectado en los fluidos corporales, pero las concentraciones en el fluido cerebroespinal son bajas incluso cuando hay inflamación meníngea. La mayoría de los compartimientos corporales y de los tejidos, incluyendo el oído interno y los riñones, se saturan progresivamente con los aminoglicósidos durante el curso de la terapia y el fármaco se libera lentamente de estas áreas. Se ha postulado que esta acumulación puede explicar la ototoxicidad y la nefrotoxicidad asociadas a los aminoglicósidos. De forma general, los aminoglicósidos, tales como tobramicina, cruzan fácilmente la placenta. Pequeñas cantidades de los fármacos también se distribuyen en la bilis, saliva, sudor, lágrimas, esputo y en la leche.

La vía de eliminación principal es renal y el fármaco se elimina casi completamente por filtración glomerular. Se ha reportado que la unión de tobramicina a las proteínas es cero. La vida media de eliminación del plasma de la tobramicina es generalmente de 2-3 horas en adultos con función renal normal y se ha reportado un rango de 5 a 70 horas en adultos con deficiencia en la función renal. En infantes a término, se ha reportado que la vida media de eliminación en el plasma promedia 4.6 horas y en infantes con bajo peso al nacimiento promedia 8.7 horas.

Las concentraciones pico en orina varían de 75 a 100 microgramos/mL observadas después de la inyección intramuscular de una sola dosis de 1 mg/kg. Después de varios días de tratamiento, la cantidad de tobramicina excretada en la orina alcanza la cantidad diaria administrada. Cuando hay deficiencia en la función renal, la excreción de tobramicina disminuye y la acumulación del fármaco puede provocar niveles tóxicos en la sangre. En pacientes bajo diálisis, 25 a 70% de la dosis administrada puede eliminarse, dependiendo de la duración y del tipo de diálisis

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación / revisión del texto:** 30 de mayo de 2022.