

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	TOBRAMICINA
Forma farmacéutica:	Inyección IM, IV e infusión IV
Fortaleza:	40 mg/mL
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 2,5 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	DIVINE LABORATORIES PVT. LTD., Gujarat, India.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	DIVINE LABORATORIES PVT. LTD., Gujarat, India. Producto terminado
Número de Registro Sanitario:	M-16-178-J01
Fecha de Inscripción:	11 de octubre de 2016.
Composición:	
Cada mL contiene:	
Tobramicina (eq. a 60 mg de sulfato de tobramicina)	40,0 mg
Fenool metabisulfito de sodio ácido sulfúrico agua para inyección Nitrogeno	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

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.

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:

Prematuros y Recién nacidos debido al desarrollo renal incompleto.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

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.

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.

Se recomienda realizar la determinación de concentraciones plasmáticas de tobramicina al inicio del tratamiento, normalmente tras la tercera dosis de mantenimiento y a continuación, a intervalos de 3-4 días.

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 realizar un antibiograma previo al inicio del tratamiento, salvo si el estado del paciente es grave.

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.

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.

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.

Para asegurar la administración de la dosis correcta, se recomienda determinar los niveles en sangre cada vez que sea posible. Los niveles en sangre siempre deben determinarse en pacientes con infecciones crónicas, tal como fibrosis quística o cuando pudiera ser necesaria una duración más larga del tratamiento, o en pacientes con disminución de la función renal.

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.

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 inmediatamente e 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.

Colinérgicos: Antagonismo de efecto de neostigmina y piridostigmina.

Incompatibilidades: Las mezclas extemporáneas de aminoglucosidos β -lactámico, cefalosporinas, heparina pueden originar una inactivación mutua significativa.

Es incompatible con anfotericina B, cefalotina sódica, nitrofurantoina sódica, sulfadiazina sódica y tetraciclina.

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.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

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 hemodialisis o la dialisis 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 Antibacterianos para uso sistémico, Aminoglucósido antibacteriano, Otros aminoglucósidos.

Modo de Acción: los ensayos *in vitro* han demostrado que tobramicina es bactericida y que actúa inhibiendo la síntesis de proteína en las células bacterianas.

Puntos límite de CMI Clínicos EUCAST

Los puntos límite para especies susceptibles no relacionadas (S) y resistentes (R) son: S < 2 mg/L y R > 4 mg/L. Para Enterobacteriaceae S < 2 mg/L y R > 4 mg/L. Para Pseudomonas S < 4 mg/L y R > 4 mg/L. Para Acinetobacter S < 4 mg/L y R > 4 mg/L. Para Staphylococcus S < 1 mg/L y R > 1 mg/L. El predominio de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas, por lo que la información local sobre resistencia es provechosa, sobre todo cuando se trata de infecciones graves. Según la necesidad, debe buscarse la asesoría de expertos cuando el predominio de resistencia local es tal que la utilidad del agente es cuestionable en, al menos, algunos tipos de infecciones.

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

La vida media en suero en individuos normales es de dos horas. Existe una relación inversa entre la vida media en suero y el aclaramiento de la creatinina y los esquemas de dosis deben ajustarse de acuerdo con el grado de trastorno renal (ver "Posología y Método de Administración"). En pacientes bajo diálisis 25% al 70% de la dosis administrada puede eliminarse, dependiendo de la duración y del tipo de diálisis.

Tobramicina puede detectarse en tejidos y fluidos corporales después de la administración parenteral. Las concentraciones en bilis y heces generalmente son bajas, lo cual sugiere una excreción biliar mínima. Tobramicina ha aparecido en baja concentración en el fluido cerebroespinal después de la administración parenteral y las concentraciones dependen de la dosis, del índice de penetración y del grado de inflamación meníngea. También se ha encontrado en el esputo, líquido peritoneal, líquido sinovial y líquidos de los abscesos y atraviesa las membranas placentarias. Las concentraciones en la corteza renal son varias veces más altas que los niveles usuales en suero.

Los niveles de Tobramicina pueden ser algo más bajos que los esperados en adultos con un gran volumen de líquido extracelular. Además, se ha reportado que la vida media en suero de tobramicina en pacientes gravemente quemados puede disminuir y esto puede resultar en niveles bajos en el suero.

La probenecida no afecta el transporte tubular renal de tobramicina.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de junio de 2022.