

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TOBRAMICINA SOLUCIÓN PARA NEBULIZACIÓN 300 mg/5mL

COMPOSICION DEL PRODUCTO:

Cada ampolla de 5 mL contiene:

Tobramicina 300 mg

Excipientes: Cloruro de sodio, Hidróxido de sodio, Acido sulfúrico, Agua para inyección, c.s.

NOMBRE QUÍMICO:

D-Streptamine, O-3-amino-3-deoxy--D-glucopyranosyl-(1→6)-O-[2,6-diamino-2,3,6-trideoxy--D-ribo-hexopyranosyl-(1→4)]-2-deoxy-. O-3-Amino-3-deoxy--D-glucopyranosyl-(1→4)- O-[2,6-diamino- 2,3,6-trideoxy--D-ribo-hexopyranosyl-(1→6)]-2-deoxy-L-streptamine

FORMULA EMPIRICA:

C₁₈H₃₇N₅O₉

PESO MOLECULAR:

467,51

CLASIFICACION TERAPEUTICA:**Otros aminoglucósidos**

Código ATC: **J01GB01**

INDICACIONES

Tobramicina está indicado para el manejo a largo plazo de la infección pulmonar crónica debida a *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística, a partir de los 6 años de edad y adultos.

No se ha demostrado la seguridad y la efectividad en pacientes menores de 6 años, pacientes con FEV <25% ó >75% diagnosticados o pacientes colonizados con *Burkholderia cepacia*.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Este medicamento está específicamente formulado para la administración mediante inhalación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TOBRAMICINA SOLUCIÓN PARA NEBULIZACIÓN 300 mg/5mL**

Farmacocinética: Este medicamento contiene Tobramicina, una molécula catiónica polar, que no atraviesa las membranas epiteliales.

La biodisponibilidad puede variar debido a las diferencias individuales de los nebulizadores.

Concentraciones en el esputo: 10 minutos después de la inhalación de la primera dosis de 300 mg de Tobramicina, la concentración promedio de Tobramicina fue 1237 µg/g en el esputo. La Tobramicina no se acumula en el esputo, después de 20 semanas de terapia con el régimen de Tobramicina, la concentración promedio a 10 minutos posteriores de la inhalación fue 1154 µg/g en el esputo.

Se observó una alta variabilidad de las concentraciones de Tobramicina en el esputo. Dos horas después de la inhalación las concentraciones en el esputo declinaron en aproximadamente el 14%.

Concentraciones séricas: las concentraciones séricas promedio de Tobramicina una hora después de la inhalación de una dosis única de 300 mg en pacientes con fibrosis quística fue 0.95 µg/ml. Después de 20 semanas de terapia con el régimen de Tobramicina, las concentraciones séricas promedio de Tobramicina una hora después de la dosis fue 1.05 µg/mL.

Eliminación: la vida media de Tobramicina en suero es aproximadamente 2 horas después de la administración intravenosa. Asumiendo que la Tobramicina absorbida después de la inhalación se comporta en forma similar a la Tobramicina luego de la, administración intravenosa, absorbida sistemáticamente la Tobramicina se elimina principalmente mediante filtración glomerular. La Tobramicina sin absorber, probablemente se elimina primariamente en esputo espectorado.

Microbiología: la Tobramicina es un antibiótico aminoglucósido producido por *Streptomyces tenebrarius*.

Actúa primariamente por interrupción de la síntesis de proteínas, llevando a una alteración en la permeabilidad de la membrana celular, y provoca interrupción en el desarrollo celular y eventualmente muerte celular.

La Tobramicina, in vitro, tiene actividad contra un extenso rango de organismos gram-negativos incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*. Es bactericida a concentraciones iguales o levemente mayores a las concentraciones inhibitorias.

Test de susceptibilidad:

Una muestra aislada de esputo de un paciente con fibrosis quística contiene múltiples morfotipos de *Pseudomonas aeruginosa* y cada morfotipo puede tener diferentes niveles de susceptibilidad in vitro a la Tobramicina. Según publicaciones, en dos estudios realizados, el tratamiento de 6 meses con Tobramicina no afectó los niveles de susceptibilidad de la mayoría de los cultivos de *Pseudomonas aeruginosa*

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TOBRAMICINA SOLUCIÓN PARA NEBULIZACIÓN 300 mg/5mL**

ensayados, aunque se detectó en algunos pacientes un incremento en la concentración mínima inhibitoria (CMI). No se ha establecido la importancia clínica de este hallazgo en el tratamiento para *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes afectados de fibrosis quística.

ESTUDIOS CLINICOS

Dos estudios idénticos (doble ciego, randomizados, controlados por placebo, grupos paralelos, estudios clínicos de 24 semanas) que involucraron un total de 69 centros de de fibrosis, fueron conducidos en pacientes con fibrosis quística afectados por *Pseudomonas aeruginosa*. Fueron excluidos los pacientes menores de 6 años, los que tenían un nivel basal de creatinina > 2 mg/dl y aquellos en los cuales se había aislado *Burkholderia cepacia* en el esputo. Todos los sujetos poseían FEV 1% predicha entre 25% y 75%. En estos estudios clínicos, 258 pacientes fueron tratados con Tobramicina en un régimen ambulatorio (ver tabla)

Regímenes de dosificación en estudios clínicos						
	Ciclo 1		Ciclo 2		Ciclo 3	
	28 días	28 días	28 días	28 días	28 días	28 días
Tobramicina n=258	300 mg 2 veces al día	Sin medicación	300 mg 2 veces al día	Sin medicación	300 mg 2 veces al día	Sin medicación
Placebo =262	Placebo 2 veces al día	Sin medicación	Placebo 2 veces al día	Sin medicación	Placebo 2 veces al día	Sin medicación

Todos los pacientes recibieron Tobramicina o placebo (solución salina con 1.25 mg de quinina como aromatizante) además del tratamiento estándar recomendado para pacientes con fibrosis quística, que incluían terapia oral o parenteral anti-Pseudomona, β 2-agonistas, cromolina, esteroides inhalados y técnicas de liberación de vías aéreas. Además, el 77% de los pacientes recibían concurrentemente domasa alfa.

En ambos estudios, los pacientes tratados con Tobramicina experimentaron una mejoría significativa de la función pulmonar. La mejoría en el primer estudio con Tobramicina se demostró por el aumento promedio en la FEV 1% predicha de alrededor el 11% relativa al nivel basal (semana 0) durante 24 semanas comparada con los pacientes que recibieron placebo, los que no mostraron ningún cambio. En el segundo estudio, los pacientes tratados con Tobramicina mostraron un aumento en la FEV 1% predicha promedio

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TOBRAMICINA SOLUCIÓN PARA NEBULIZACIÓN 300 mg/5mL**

del 7% contra una disminución del 1% en los pacientes tratados con placebo.

En ambos estudios, la terapia con Tobramicina provocó una significativa reducción en el número de UFC de *P. aeruginosa* en esputo durante los períodos de tratamiento. Los niveles bacterianos en esputo volvieron a los niveles basales, al suspender la medicación. La reducción de los niveles bacterianos fue menor en los sucesivos ciclos de tratamiento. Los pacientes tratados con Tobramicina fueron hospitalizados durante un promedio de 5,1 días comparados con los 8,1 días de los que recibieron placebo. Los pacientes tratados con Tobramicina requirieron en promedio 9,6 días de tratamiento antibiótico anti-pseudomona parenteral comparado con 14,1 días de aquellos que recibieron placebo. Durante los seis meses de tratamiento el 40% de los pacientes que recibieron Tobramicina y 53% de aquellos que recibieron placebo fueron tratados con antibióticos anti-pseudomona parenterales.

La relación entre los test de sensibilidad in vitro y los resultados clínicos obtenidos con Tobramicina no está claro. De todas maneras, cuatro pacientes Tobramicina que comenzaron el estudio con cultivos de *P. aeruginosa* y $CIM \geq 128 \mu\text{g/ml}$ no experimentaron mejoría en la FEV 1 o disminución de la densidad bacteriana en el esputo.

El tratamiento con Tobramicina no afectó la sensibilidad de la mayoría de los cultivos de *P. aeruginosa* durante los seis meses de duración del estudio. Sin embargo, algunos cultivos de *P. aeruginosa* exhibieron aumento en la CIM de Tobramicina. El porcentaje de paciente con $MIC \geq 16 \mu\text{g/ml}$ fue de 13% al principio de estudio y de 23% al finalizar los seis meses de tratamiento con Tobramicina.

DOSIS Y ADMINISTRACION:

La dosis recomendada para adultos y pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores es una dosis única (300 mg) administrados en dos aplicaciones diarias (BID) durante 28 días. La dosis no debe ajustarse según el peso. A todos los pacientes se deberá administrar 300 mg. La dosis debe ser administrada cada 12 horas, en períodos comprendidos en no más de 12 horas y no menos de 6 horas como rango de administración.

Este medicamento debe ser inhalado mientras el paciente está sentado o parado y respirando normalmente a través de la monopieza o cápsula del nebulizador.

Se administra alternadamente en períodos de 28 días, después de 28 días la terapia debe ser detenida durante los 28 días siguientes, para luego ser reiniciada y así sucesivamente.

La Tobramicina no puede ser administrada por vía subcutánea, intravenosa o intratecal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TOBRAMICINA SOLUCIÓN PARA NEBULIZACIÓN 300 mg/5mL**

Uso: debe administrarse por inhalación durante aproximadamente un período de 15 minutos. La Tobramicina no deberá ser coadministrada o mezclada con Dornasa Alfa en la monopieza o cápsula del nebulizador. Si está ingiriendo varios medicamentos, el orden recomendado a seguir es el siguiente: en primer lugar, broncodilatador, seguido de fisioterapia de tórax, luego, otros medicamentos que se inhalan y en último lugar, Tobramicina.

CONTRAINDICACIONES:

Tobramicina está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a cualquier aminoglucósido.

ADVERTENCIAS

Debe tenerse cuidado cuando se prescribe este medicamento a pacientes con conocida o sospechada disfunción renal, auditiva, vestibular ó neuromuscular.

Los pacientes que concomitantemente reciban terapia parenteral de aminoglucósidos deben ser apropiadamente monitoreados. Los aminoglucósidos pueden causar daño fetal cuando son administrados a embarazadas. Los aminoglucósidos atraviesan la placenta. La Estreptomicina ha sido asociada con una total, irreversible y bilateral sordera congénita en aquellos pacientes pediátricos que fueron expuestos en útero al activos aminoglucósidos atraviesan la placenta

En aquellas pacientes que emplean Tobramicina durante el embarazo o quedan embarazadas durante el tratamiento se debe tener en cuenta un daño potencial para el feto.

Ototoxicidad: no se ha observado una alteración de la capacidad auditiva, a través de evaluaciones audiométricas, luego de terapia con Tobramicina, sin embargo se han reportado aislados casos de tinitus transitorio. La aparición de tinitus debe ser considerada como un síntoma indicativo de una futura ototoxicidad

Se ha reportado ototoxicidad manifiesta, tanto auditiva como vestibular, en aquellos pacientes con tratamiento con terapia parenteral de aminoglucósidos. Los síntomas de toxicidad vestibular pueden ser vértigo, ataxia y/o mareos.

Nefrotoxicidad: no se observó Nefrotoxicidad durante los ensayos clínicos llevados a cabo con Tobramicina, pero ha sido asociada con aminoglucósidos de su clase. Si se presenta Nefrotoxicidad durante el tratamiento con Tobramicina la terapia debe discontinuarse hasta que las concentraciones séricas vuelvan a ser por debajo de 2 µg/ml.

Desórdenes musculares: la Tobramicina debe ser usada cuidadosamente en pacientes con desórdenes corporales tales como miastenia gravis o

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TOBRAMICINA SOLUCIÓN PARA NEBULIZACIÓN 300 mg/5mL**

enfermedad de Parkinson, debido a que los aminoglucósidos pueden agravar el cansancio muscular.

Broncoespasmo: se puede producir broncoespasmo con la inhalación de Tobramicina, estos broncoespasmos deberán ser tratados apropiadamente.

PRECAUCIONES

La Tobramicina es una clase de antibiótico que ha causado pérdida de la audición, mareos, daño renal y daños al feto. En estudios de investigación en más pacientes bajo administración de Tobramicina que en pacientes bajo administración de placebo, se encontraron dos síntomas: zumbido en los oídos y ronquera. Los pacientes con fibrosis quística pueden tener muchos síntomas. Algunos de dichos síntomas pueden estar relacionados con la medicación. Si usted tiene síntomas recientes o llegan a empeorar, consulte a su médico.

Audición: debe comunicarle a su médico si siente zumbidos en los oídos, mareos o cambios en la audición.

Daño renal: debe informarle a su doctor en caso de padecer algún antecedente de daño renal.

Carcinogénesis, Mutagénesis, daños en la fertilidad:

Se encuentra en progreso un estudio de dos años de toxicología por inhalación con el fin de evaluar el potencial carcinogénico, realizado en ratas.

El medicamento ha sido evaluado en un grupo de estudios in vitro y en vivo. El examen Ames de reversión bacterial, que se realizó en cepas de cinco años, no pudo demostrar un aumento significativo en los revertantes con o sin activación metabólica en todas las cepas. El medicamento demostró ser negativo en un estudio de mutación de linfoma en ratones, no indujo aberraciones cromosómicas en las células de ovarios en hámster chinos y demostró ser negativo en los estudios de micronúcleos en ratones. La administración subcutánea de hasta 100mg/kg del medicamento no tuvo efectos en el comportamiento de apareamiento o produjo daños en la fertilidad en ratones machos o hembras.

Embarazo:

Embarazo Categoría D. (Ver ADVERTENCIAS). Si está embarazada o desea quedar embarazada durante el tratamiento con Tobramicina, debe consultar con su médico acerca de los posibles daños fetales.

No se han realizado estudios toxicológicos de reproducción con la Tobramicina. No obstante, la administración subcutánea del medicamento en dosis de 100 o 200 mg/kg/día durante la formación del feto no fue

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TOBRAMICINA SOLUCIÓN PARA NEBULIZACIÓN 300 mg/5mL**

teratogénico en ratas o conejos, respectivamente. Los aminoglucósidos pueden causar daño fetal, como por ejemplo sordera congénita, cuando son administrados a embarazadas. No se evaluó la ototoxicidad en los recién nacidos durante estudios de toxicidad de reproducción que no sea clínica bajo terapia con Tobramicina. Si se administra Tobramicina durante el embarazo, la paciente debe conocer los potenciales riesgos para el feto.

Lactancia: se desconoce si la Tobramicina alcanza concentraciones suficiente después de la administración por inhalación como para ser excretada en la leche materna. Debido al potencial de ototoxicidad y nefrotoxicidad en infantes, se debe optar por discontinuar la lactancia o la terapia.

Uso pediátrico: la seguridad y eficacia de la Tobramicina no han sido estudiadas en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad.

Pruebas de laboratorio:

Audiograma: Estudios clínicos no identificaron pérdida de audición al utilizar exámenes audiométricos con el objetivo de evaluar la capacidad auditiva hasta 800 Hz. El médico debe considerar un audiograma para los pacientes que muestren alguna evidencia de disfunción auditiva, ó bien en aquellos pacientes que tengan incrementado el riesgo de sufrir disfunción auditiva. Tinnitus puede ser un síntoma de ototoxicidad, y por lo tanto ante este debe tenerse cuidado.

Concentraciones séricas: en pacientes con función renal normal tratados con Tobramicina, las concentraciones séricas de la misma son aproximadamente 1 µg/ml una hora después de la administración y no requieren monitoreo de rutina. Las concentraciones séricas de Tobramicina en pacientes con disfunción renal o pacientes tratados con Tobramicina parenteral concomitante deben ser monitoreadas según criterio del médico responsable.

Función renal: los estudios clínicos del medicamento no revelaron ninguna desproporción en el porcentaje de los pacientes bajo tratamiento con Tobramicina y los grupos bajo tratamiento con placebo los cuales experimentaron al menos un aumento del 50% en el nivel de creatinina sérica desde a línea basal (Ver REACCIONES ADVERSAS). Pruebas de laboratorio de orina y disfunción renal deben realizarse según criterio médico.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Aquellos paciente que reciben tratamiento concomitante de Tobramicina con Dornasa Alfa, Beta Agonistas, Corticoesteroides inhalados, Antibióticos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TOBRAMICINA SOLUCIÓN PARA NEBULIZACIÓN 300 mg/5mL**

anti pseudomona o Aminoglucósidos parenterales han demostrado perfiles de experiencias adversas. El uso de Tobramicina en forma concurrente y/o secuencial con otras drogas potencialmente neurotóxicas u ototóxicas debe ser evitado. Algunos diuréticos pueden incrementar la toxicidad por aminoglucósidos al alterar las concentraciones de dichos antibióticos en suero y tejidos. La Tobramicina no deberá ser administrada concomitantemente con Acido Etacrínico, Furosemida, Urea o Manitol.

REACCIONES ADVERSAS:

La Tobramicina fue generalmente bien tolerada

Alteración de la voz u tinitus fueron las únicas reacciones adversas significantes reportadas por el uso de Tobramicina. Todos los episodios fueron transitorios y se resolvieron con la discontinuación de la Tobramicina y no fueron asociados con pérdida de la audición. Tinitus es uno de los síntomas de advertencia de pérdida de la audición, los pacientes que padezcan este síntoma deben ser cuidadosamente monitoreados con frecuencia

A continuación se detallan reacciones adversas reportadas por el uso de la Tobramicina

Aumento de la tos, faringitis, astenia, aumento del esputo, astenia, rinitis, disnea, fiebre, desórdenes pulmonares, dolor de cabeza, dolor en el pecho, anorexia, disminución de la función pulmonar, asma., vómitos, dolor abdominal, alteración de la voz, náusea, pérdida de peso, dolor, sinusitis, dolor posterior, epistaxis, alteración en la percepción del gusto, diarrea, malestar, mareos, hiperventilación, rash.

SOBREDOSIS:

Los signos y síntomas de toxicidad aguda por sobredosis pueden incluir mareos, tinitus, vértigo, falla respiratoria, y bloqueo neuromuscular. La administración por inhalación resulta baja biodisponibilidad de Tobramicina. La Tobramicina no se absorbe significativamente luego de la administración oral.

En caso de que exista sobredosis, debe considerarse la posibilidad de interacción con otras drogas con alteración en la disposición de la droga
ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE CON UN CENTRO DE TOXICOLOGIA.

CONSERVACIÓN

En **refrigeración** de 2° a 8° C. Proteger de la luz. Una vez que el producto es sacado del refrigerador **usar inmediatamente.**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TOBRAMICINA SOLUCIÓN PARA NEBULIZACIÓN 300 mg/5mL**

No se debe administrar si se nota una ligera opalescencia o si se encuentran partículas en la solución contenida en la ampolla o si ha estado almacenado por más de 28 días fuera de heladera.

PRESENTACION

El medicamento se presenta en ampollas de dosis única, listas para ser administradas que contienen 300 mg de Tobramicina.

BIBLIOGRAFÍA:

- Ramsey WB, et al Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group N Eng J Med 1999; 340: 23-30
- Hodson ME et al, Randomised UK/Eire clinical trial of the efficacy and safety of tobramycin 300 mg/5ml nebuliser solution or nebulised colistin in CF patients, European Cystic Fibrosis Conference CF, Junio 2000. Estocolmo
- Ramsey WB et al Survival and lung function during two years of treatment with intermittent tobramycin solution for inhalation in CF patients. European Cystic Fibrosis Conference CF, Junio 2000. Estocolmo
- De Gracia J et. Nebulized antibiotics in patients with cystic fibrosis Med Clin (Barc), 2001; 117: 233-237
- Doring G et al Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a european consensus, Eur Respir J, 2000. 16: 749-767
- Banerjee, D et al The treatment of respiratory pseudomonas infection in cystic fibrosis: what drug and which way? Drugs 2000; 60, 5: 1053-1064
- Ratjen F et al. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis Lancet 2001, 351: 983-84
- Kuhn R. Formulation of aerosolized therapeutics Chest 2001, 120 (3) supp: 94S-98S
- LiPuma JJ Microbiological and immunologic considerations with aerosolized drug delivery. Chest 2001; 120(3) supp: 118S-123S.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TOBRAMICINA SOLUCIÓN PARA NEBULIZACIÓN 300 mg/5mL

- Ryan G et al Nebulised anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis (Cochrane review) Issue3 , 2001

- Lamb HM et al: Management of patients with Cystic Fibrosis. Dis Manage Healht Outcomes,1999, 6(2):93-108.