

Tobramitex

 **EVEREX**
PHARMACEUTICALS

Tobramicina 300 mg

Solución para inhalación

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada 5 ml. de Solución inhalatoria contiene:

Tobramicina 300,00 mg.

Cloruro de Sodio 11,25 mg.

Hidróxido de Sodio / Ac.Sulfúrico c.s.p. pH 6,0

Agua purificada estéril c.s.p. 5,00 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Este medicamento está indicado para el control de pacientes con fibrosis quística colonizados por *P. Aeruginosa*. No se ha demostrado la seguridad y la efectividad de este producto en pacientes menores de 6 años, pacientes con FEV < 25 % ó >75% diagnosticado, o pacientes colonizados con *Burkholderia cepacia*.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Este medicamento está específicamente formulado para la administración mediante inhalación. Cuando es inhalada, Tobramicina se concentra en las vías respiratorias.

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 y la patología de las vías respiratorias.

Concentrado 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 ug/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 ug/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 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 ug/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 de 1,05 ug/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 expectorado.

Microbiología: la Tobramicina es un antibiótico amino glucósido producido por el *Streptomyces tenebrarius*. Actúa primariamente por interrupción de la síntesis de proteínas, llevando a una

alteración en la permeabilidad de la membrana celular, provocando una 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.

DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada para adultos y pacientes pediátricos mayores de 6 años de edad es de 2 ampollas (600 mg.) diarias, en dos aplicaciones (1 ampolla = 300 mg por aplicación) durante 28 días. La dosis no debe ajustarse según el peso. A todos los pacientes se deberá administrar 300 mg. dos veces en el día. La dosis debe ser administrada cada 12 horas, en periodos 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 esta sentado o parado y respirando normalmente a través de la cápsula del nebulizador. Debe administrarse en dos aplicaciones diarias y alternarse en periodos 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.

Uso: debe administrarse por inhalación durante aproximadamente un periodo da 15 minutos. La Tobramicina no deberá ser coadministrada o mezclada con Dornasa Alfa en la monopieza o cápsula del nebulizador. Si esta medicado con varios productos inhalatorios, el orden recomendado a seguir es el siguiente: en primer lugar el broncodilatador, seguido de fisioterapia de tórax, luego otros medicamentos inhalatorios, y finalmente este producto.

Recomendaciones de uso de Tobramicina: ESTA INFORMACIÓN NO REEMPLAZA LA CONSULTA CON SU MÉDICO Y LAS INDICACIONES MÉDICAS ACERCA DE LA ADMINISTRACIÓN CORRECTA O EL USO DEL EQUIPO DE INHALACIÓN.

Las siguientes instrucciones tienen el objetivo de indicar el uso correcto del medicamento por medio del nebulizador y el compresor de aire.

Ud. necesitará los siguientes suministros: Ampolla plástica de Tobramicina (vial). Compresor de aire. Nebulizador. Tubo: Para conectar el nebulizador y el compresor de aire. Papel limpio o toallas de tela. Clips nasales (opcionales).

Es importante que el nebulizador y el compresor de aire funcionen en óptimas condiciones antes de empezar el tratamiento con Tobramicina.

Nota: Dirigirse a las instrucciones de cuidado y utilización del nebulizador provisto por el fabricante conseguir información importante acerca de su equipo de nebulización.

Preparación de la Tobramicina para la inhalación:

1. Lávese las manos completamente con jabón y agua.
2. Tome un sobre y retire la ampolla que contiene.
3. Coloque los contenidos del paquete del nebulizador en un papel limpio y seco o una toalla de tela. Debería tener estos contenidos: parte superior e inferior del nebulizador, tapa de la válvula inspiratoria, la mascarilla con válvula, y el tubo (según el modelo de nebulizador pueden variar los componentes).
4. Destape la parte superior del nebulizador girando dicha parte en dirección opuesta a las agujas del reloj y luego sepárela. Coloque la parte superior del nebulizador sobre el papel o toalla y mantenga parada la parte inferior del nebulizador sobre la toalla.
5. Conecte la parte inferior del tubo al compresor de aire. El tubo debe quedar ajustado herméticamente. Enchufe el compresor de aire a una toma eléctrica.
6. Abra la ampolla con cuidado manteniendo la parte inferior con una mano y girando la parte superior con la otra. Tenga cuidado de no apretar la ampolla hasta que Ud. esté preparado para vaciar el contenido dentro del nebulizador.
7. Vacíe todo el contenido de la ampolla en la parte inferior de la cápsula.
8. Cierre la parte superior del nebulizador.

9. Adjunte la mascarilla al nebulizador. Empuje firmemente la válvula inspiratoria en la parte superior del nebulizador.
10. Conecte la parte superior del tubo a la toma de aire en la parte inferior del nebulizador, asegurándose de mantener el nebulizador siempre parado.
11. Presione firmemente el tubo de la toma de aire.

Tratamiento con Tobramicina:

1. Encienda el compresor.
2. Verifique que fluya un spray constante en forma de neblina de la mascarilla. Si no ocurriera, verifique las conexiones a los tubos y que el compresor esté funcionando adecuadamente.
3. Siéntese o permanezca sentado en una posición que le permita respirar normalmente.
4. Coloque la mascarilla y respire normalmente, únicamente a través de la boca. Los clips nasales le pueden ayudar a respirar por la boca en vez de por la nariz. No bloquee el paso del aire con su lengua.
5. Continúe el tratamiento hasta que se termine la dosis de Tobramicina y vea que no emana más spray. Puede llegar a escuchar un sonido que indica que la parte superior del nebulizador está vacía. El total del tratamiento lleva un tiempo de 15 minutos aproximadamente. Si lo interrumpe, o necesita toser o descansar durante el tratamiento, apague el compresor de aire para evitar perder medicación. Vuelva a encenderlo cuando este listo para continuar el tratamiento.
6. Pro siga con las indicaciones de limpieza y desinfección del nebulizador luego de terminar con la terapia.

No se debe utilizar el producto luego de la fecha de vencimiento que se indica en el envase.

CONTRAINDICACIONES

Este producto está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a cualquier antibiótico aminoglucósido.

ADVERTENCIAS

Debe tenerse precaución cuando, se prescribe este medicamento a pacientes en los que se conoce o sospecha la existencia de una disfunción renal, auditiva, vestibular o neuromuscular. Los pacientes que concomitantemente reciban terapia parenteral de aminoglucósidos deben ser apropiadamente monitoreados clínicamente. Los aminoglucósidos pueden causar daño fetal cuando son administrados a embarazadas. Los aminoglucósidos atraviesan la placenta.

La Estreptomina ha sido asociada con una total, irreversible y bilateral sordera congénita en aquellos pacientes pediátricos que fueron expuestos en el útero a aminoglucósidos. 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 casos aislados de tinitus transitorio. La aparición de tinitus debe ser considerado 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. En experiencias post venta con Tobramicina inhalatoria se han reportado pérdida de la audición. Algunos de estos reportes ocurrieron en pacientes con tratamiento previo o concomitante con aminoglucósidos sistémicos. Los pacientes con pérdida de la audición frecuentemente reportaron Tinitus.

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 ug/ml.

Desórdenes musculares: la Tobramicina debe ser usada cuidadosamente en pacientes con

desordenes musculares tales como miastenia gravis ó enfermedad de Parkinson, en virtud a que los aminoglucósidos pueden agravar el cansancio muscular debido a una suerte de efecto curare sobre la función neuromuscular.

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

PRECAUCIONES

Audiograma: Estudios clínicos no identificaron pérdida de audición al utilizar exámenes audiométricos con el objetivo de evaluar la capacidad auditiva hasta 8000 Hz. El médico debe considerar un audiograma para los pacientes que muestren alguna evidencia de disfunción auditiva, o bien en aquellos pacientes que tengan incrementado el riesgo de sufrir alguna disfunción auditiva. Un síntoma de ototoxicidad es el Tinnitus por lo cual debe tenerse precaución ante la presencia de este síntoma.

Concentraciones séricas: en pacientes con función renal normal tratados con Tobramicina, las concentraciones séricas de la misma son aproximadamente 1 ug/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 concomitantemente, 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 la línea basal (Ver REACCIONES ADVERSAS). Pruebas, de laboratorio de orina y disfunción renal deben realizarse según criterio médico.

Interacción con otras drogas: Aquellos pacientes que reciben tratamiento concomitante de Tobramicina con Dornasa Alfa, Beta Agonistas, Corticosteroides Inhalados, antibióticos anti pseudomona o antibióticos 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 Ácido Etacrínico, Furosemda, Urea o Manitol.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, EFECTOS SOBRE LA FERTILIDAD

Se encuentran en progreso estudios de toxicología de Tobramicina inhalatoria con el fin de evaluar el potencial carcinogénico, realizado en ratas. El medicamento ha sido evaluado en un grupo de estudios in Vitro e in 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 hámsters chinos y demostró ser negativo en los estudios de micro núcleos en ratones. La administración subcutánea de hasta 100 mg/kg del medicamento no tuvo efectos en el comportamiento de apareamiento ni produjo daños en la fertilidad en ratones machos y hembras.

Embarazo: Efectos Teratogénicos. Embarazo Categoría D. (Ver ADVERTENCIAS). 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 teratogénica en ratas o conejos, respectivamente. Dosis de Tobramicina mayores o iguales a 40 mg/kg/día resultaron severamente tóxicos para conejos y descarta los estudios de teratogenicidad. 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 una concentración 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.

REACCIONES ADVERSAS

La Tobramicina fue generalmente bien tolerada. Alteración de la voz y tinnitus fueron las únicas reacciones adversas significativas reportadas por el uso de Tobramicina por vía inhalatoria. Todos los episodios fueron transitorios y se resolvieron con la discontinuación de la Tobramicina y no fueron asociados con pérdida de la audición. Tinnitus es uno de los síntomas de advertencia de pérdida de la audición, los pacientes que padezcan este síntoma deben ser cuidadosamente monitoreados con frecuencia.

Reacciones adversas reportadas por el uso de la Tobramicina: Aumento de la tos, faringitis, astenia, aumento del esputo, 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 y rash.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación se debe concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 4962-2247

Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

La Tobramicina es un antibiótico que ha causado pérdida de la audición, mareos, daño renal y en el caso de mujeres embarazadas, daño al feto. Los pacientes con fibrosis quística pueden tener varios de estos síntomas. Si usted tiene alguno de estos síntomas ya sea reciente o antiguo, consulte a su médico.

Audición: debe decirle 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.

Embarazo: si está embarazada o queda embarazada durante el tratamiento con Tobramicina, debe consultar con su médico acerca de los posibles daños para el feto.

Lactancia: si se encuentra en etapa de lactancia debe consultar con su doctor antes de amamantar durante el tratamiento con este producto.

Este medicamento debe ser tomado en periodos repetidos de 28 días y seguidos de 28 días de descanso del tratamiento. Debe administrarse 2 veces al día durante un periodo de 28 días. Este medicamento está especialmente formulado para inhalación y debe administrarse con un nebulizador. Es importante que se asegure del buen funcionamiento de su nebulizador antes de iniciar la terapia.

CONSERVACIÓN

En heladera de 2°C a 8°C. Proteger de la luz. Una vez que el producto es sacado del refrigerador o cuando la refrigeración no es posible los sobres de aluminio (abiertos o no) con las ampollas pueden ser conservados a temperatura ambiente por 28 días. Las ampollas de TOBRAMITEX contienen una solución ligeramente amarillenta, pero puede ocurrir que dicha solución se oscurezca cuando el producto no es almacenado en refrigerador o heladera. Este cambio del

color de la solución, contenida en las ampollas, no indica una pérdida de la calidad del producto, siempre y cuando el mismo haya sido conservado bajo las condiciones indicadas anteriormente. 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.

PRESENTACIONES

Estuches conteniendo 28 y 56 ampollas plásticas unidosis en sobres de individuales.

SALVO PRECISA INDICACIÓN DEL MÉDICO NO DEBE UTILIZARSE NINGÚN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO.

ES UN RIESGO PARA SU SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 55358

EVEREX ARGENTINA S.A.

García de Cossio 6160, CABA. Tel: 4642-1259 / 5779

Directora Técnica: Silvia A. Manuel - Farmacéutica

Elaborado en: Sub. Perdomo 1619 (B1714AMG) Ituzaingó, Buenos Aires, Argentina.

PRMA0024-01

Tobramitex

Tobramicina 300 mg

 **EVEREX**
PHARMACEUTICALS