

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tobramicina Normon 50 mg/2 ml solución inyectable EFG.
Tobramicina Normon 100 mg/2 ml solución inyectable EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tobramicina Normon 50 mg/2 ml Solución inyectable EFG:

Cada vial de Tobramicina Normon 50 mg/2 ml contiene 50 mg de tobramicina como tobramicina sulfato.

Excipientes con efecto conocido:

Cada vial contiene 0,7 mg de sodio y 2,8 mg de metabisulfito sódico (E-223).

Tobramicina Normon 100 mg/2 ml Solución inyectable EFG:

Cada vial de Tobramicina Normon 100 mg/2 ml contiene 100 mg de tobramicina como tobramicina sulfato.

Excipientes con efecto conocido:

Cada vial contiene 0,7 mg de sodio y 2,8 mg de metabisulfito sódico (E-223).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable
Solución incolora o ligeramente amarilla, transparente, límpida.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tobramicina Normon solución inyectable está indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones graves provocadas por microorganismos sensibles:

- Tratamiento de infecciones del sistema nervioso central como meningitis, septicemia y sepsis neonatal;
- Tratamiento de infecciones gastrointestinales como peritonitis;
- Tratamiento de infecciones complicadas y recurrentes del tracto urinario como pielonefritis y cistitis;
- Tratamiento de infecciones del tracto respiratorio inferior como neumonía, bronconeumonía y bronquitis aguda, incluyendo pacientes con fibrosis quística.
- Tratamientos de infecciones de la piel, los huesos y los tejidos blandos como las quemaduras.

También puede tenerse en consideración la tobramicina en infecciones estafilocócicas graves para las que los betalactámicos y otros fármacos menos potencialmente tóxicos están contraindicados y cuando las pruebas de sensibilidad bacteriana y el criterio clínico indiquen su uso. Tobramicina a menudo representa una alternativa útil a los betalactámicos en aquellos pacientes que tienen hipersensibilidad a los mismos. En infecciones muy graves, tobramicina se puede combinar con otros antibióticos, algunos de los cuales pueden actuar de manera sinérgica con los aminoglucósidos. Para el tratamiento de endocarditis bacteriana y meningitis tobramicina se combina con antibióticos betalactámicos y en el caso de infecciones pélvicas y de endometrio se combina con clindamicina. Tobramicina se combina con metronidazol para el tratamiento de infecciones mixtas aeróbicas -anaeróbicas.

Tobramicina Normon solución inyectable (régimen de dosis única) está indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones graves provocadas por microorganismos sensibles:

- Tratamiento de infecciones del tracto respiratorio inferior como neumonía, bronconeumonía y bronquitis aguda en adultos con función renal normal (ver sección 4.4).

4.2. Posología y forma de administración

Antes de iniciar el tratamiento con tobramicina es aconsejable realizar un antibiograma. Si la gravedad del proceso lo requiere y el cuadro clínico permite sospechar una infección por microorganismos sensibles a tobramicina, puede iniciarse la terapia con tobramicina antes de conocer el resultado del antibiograma (ver sección 4.4).

La dosis y pauta de administración se establecen según la gravedad de la infección, la sensibilidad de microorganismo responsable, la edad, el peso y el estado general del paciente. En pacientes con infecciones graves y en casos de insuficiencia renal es aconsejable la monitorización de los niveles plasmáticos de tobramicina.

Posología

Tobramicina Normon solución inyectable puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa, y la posología es la misma para ambas rutas de administración. Para calcular la dosis correcta, se debe obtener el peso corporal del paciente previo al tratamiento.

Para garantizar que se administra la dosis correcta, se recomienda que se determinen los niveles pico y valle siempre que sea posible. Los niveles sanguíneos deben determinarse siempre en pacientes con infecciones crónicas como la fibrosis quística, o en los casos en los que se precise una duración mayor del tratamiento, o en pacientes con función renal disminuida.

La duración habitual del tratamiento es de siete a diez días. Sin embargo, en infecciones difíciles y complicadas, puede precisarse un tratamiento más prolongado. En tales casos, se aconseja la supervisión de las funciones renales, auditivas y vestibular porque es más probable que se produzca neurotoxicidad cuando el tratamiento se prolonga por más de diez días.

Pacientes con función renal normal:

Adultos:

Para adultos con infecciones graves, la posología habitual recomendada es 3 mg/kg/día, administrada en tres dosis iguales cada 8 h.

Para pacientes con infecciones potencialmente mortales, se administran posologías de hasta 5 mg/kg/día en tres o cuatro dosis iguales. La posología debe reducirse a 3 mg/kg/día tan pronto como esté clínicamente indicado. La posología no debe exceder los 5 mg/kg/día, a menos que los niveles séricos se supervisen para prevenir un aumento de la toxicidad debido a niveles sanguíneos excesivos (ver sección 4.4).

De manera alternativa, se puede administrar una dosis de 3-5 mg/kg como dosis única diaria (ver sección 4.4).

Puede ser necesario administrar hasta 8-10 mg/kg/día en dosis equitativas, o hasta 15 mg/kg en una dosis única diaria para alcanzar niveles séricos terapéuticos en pacientes con fibrosis quística. Los niveles séricos deben supervisarse porque las concentraciones séricas de tobramicina varían de un paciente a otro. En adultos con función renal normal, las infecciones leves a moderadas del tracto urinario han respondido a posología de 2-3 mg/kg/día administradas como inyección intramuscular única (ver sección 5.2).

Tabla 1. Esquema de dosificación para adultos con función renal normal

				(Posología a intervalos de 8 horas)					
Peso del paciente	Dosis habitual para Infecciones Graves 1 mg/kg cada 8 h. (Total 3 mg/kg/día)			Dosis máxima para Infecciones potencialmente mortales (Reducir lo antes posible) 1,66 mg/kg cada 8 h. (Total 5 mg/kg/día - a menos que haya supervisión)			Dosis para administración única diaria 3 - 5 mg/kg cada 24 h (Total 3 - 5 mg/kg/día)		
	kg	mg/dosis	ml/dosis*	ml/dosis**	mg/dosis	ml/dosis*	ml/dosis**	mg/dosis	ml/dosis*
120	120	4,8	2,4	200	8,0	4,0	360-600	14,4-24,0	7,2-12,0
100	100	4,0	2,0	166	6,6	3,3	300-500	12,0-20,0	6,0-10,0
80	80	3,2	1,6	133	5,3	2,7	240-400	9,6-16,0	4,8-8,0
60	60	2,4	1,2	100	4,0	2,0	180-300	7,2-12,0	3,6-6,0
40	40	1,6	0,8	66	2,6	1,3	120-200	4,8-8,0	2,4-4,0

*Aplicable a Tobramicina Normon 50 mg/2 ml solución inyectable EFG

**Aplicable a Tobramicina Normon 100 mg/2 ml solución inyectable EFG

Pacientes de edad avanzada:

Igual que en el caso de los adultos, pero véanse las recomendaciones para pacientes con alteración de la función renal.

Pacientes con quemaduras y pacientes con infecciones graves:

Pueden necesitar una administración mayor o intervalos de cuatro a seis horas debido a que en estos casos la vida media del fármaco es menor.

La administración en forma de dosis única diaria (3 mg/kg/día) por infusión durante 60 minutos es una pauta posológica alternativa en pacientes adultos no neutropénicos y pacientes inmunocompetentes con una función renal normal.

La dosis única diaria será utilizada en las indicaciones clínicas donde se haya demostrado su eficacia.

Población pediátrica:

La posología recomendada es 6-7,5 mg/kg/día, administrada en 3 o 4 dosis equitativas. Puede ser necesario administrar dosis superiores en algunos pacientes.

Neonatos o prematuros o nacidos a término

Pueden administrarse posologías de hasta 4 mg/kg/día en dos dosis equitativas cada 12 horas, para niños entre 1,5 y 2,5 kg de peso corporal (ver sección 5.2).

Pacientes obesos:

La dosis adecuada puede calcularse empleando una estimación del peso corporal ideal del paciente más un 40% de exceso de peso, como el peso sobre el que determinar mg/kg.

Pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2):

Deben ser monitorizados para adecuar las concentraciones plasmáticas terapéuticas bien disminuyendo la dosis o incrementando el intervalo de dosificación entre dosis.

Tras una dosis de carga de 1 mg/kg, las dosis siguientes deben ajustarse bien con dosis inferiores administradas a intervalos de 8 horas, o bien con dosis normales e intervalos prolongados.

Ambos regímenes se proponen como guías para emplearse cuando los niveles séricos de tobramicina no pueden medirse directamente. Se basan en el aclaramiento de la creatinina o en la creatinina sérica del paciente porque estos valores se correlacionan con la semivida de tobramicina. Ningún régimen debe emplearse cuando se lleve a cabo diálisis.

Después de la administración inicial de tobramicina en forma de dosis única, al cabo de 24 horas se debe controlar la función renal y antes de administrar la siguiente dosis se miden los niveles séricos: si el nivel valle es menor de 2 µg/ml se mantiene la dosis seleccionada; si es mayor de 2 µg/ml se aumenta el intervalo de dosificación o bien se reduce la dosis siguiente.

RÉGIMEN I- Posología reducida a intervalos de 8 horas

En la tabla adjunta (Tabla 2) se puede encontrar un rango de dosificación reducido y apropiado para cualquier paciente para quien se conozcan los valores de aclaramiento de creatinina o creatinina sérica. La elección de la dosis entre el rango indicado debe basarse en la gravedad de la infección, la sensibilidad del patógeno y las consideraciones individuales del paciente, en especial, la función renal. Otra guía aproximada para determinar la dosis reducida a intervalos de 8 horas, por ejemplo, para pacientes cuyos valores de creatinina sérica en estado estacionario se conocen, consiste en dividir la dosis normalmente recomendada por el valor de creatinina sérica del paciente (mg/100 ml).

RÉGIMEN II - Posología normal a intervalos prolongados

La tabla 2 ilustra los intervalos recomendados entre dosis. Como normal general, la frecuencia de dosificación en horas puede determinarse multiplicando los niveles de creatinina sérica del paciente (expresados como mg/100ml) por seis.

Los regímenes de dosificación que derivan de cualquier método deben emplearse en conjunto con las meticulosas consideraciones clínicas y de laboratorio del paciente, y deben modificarse según proceda (ver sección 4.4.).

Tabla 2. Dos regímenes de mantenimiento basados en la función renal y peso corporal tras una dosis de carga de 1 mg/kg*

Función renal			Régimen I		Régimen II
			Dosis ajustadas a intervalos de 8 horas		Posología normal a intervalos prolongados
Creatinina Sérica		Aclaramiento de Creatinina	Peso		Peso/Dosis
mg/100 ml	mmol/litros	ml/min	50-60 kg	60 - 80 kg	50 – 60 kg: 60 mg 60 – 80 kg: 80 mg
<1,3	<114,9	>70	60 mg	80 mg	cada 8h
1,4 – 1,9	123,8 – 168	69 – 40	30 - 60 mg	50 - 80 mg	cada 12h
2,0 – 3,3	176,8 – 291,7	39 – 20	20 - 25 mg	30 - 45 mg	cada 18h
3,4 – 5,3	300,6 – 468,5	19 – 10	10 - 18 mg	15 - 24 mg	cada 24h
5,3 – 7,5	477,4 – 663	9 – 5	5 - 9 mg	7 - 12 mg	cada 36h
> 7,6	> 671,8	<4	2,5 - 4,5 mg	3,5 - 6 mg	cada 48h†

* Para infecciones potencialmente mortales, se pueden emplear dosis un 50% por encima de las recomendadas normalmente. Las dosis deben reducirse tan pronto como sea posible cuando se aprecie mejoría.

o si se emplean para estimar el grado de insuficiencia renal, las concentraciones de creatinina deben reflejar un estado estacionario de azotemia renal

† Cuando no se lleva a cabo diálisis.

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. Las concentraciones pico obtenidas 30 minutos después de finalizar la infusión no deben ser superiores a 10-12 mg/l mientras que las concentraciones valle, deben ser menores a 2 mg/l con el fin de evitar toxicidad. Con las pautas posológicas en forma de dosis única diaria, siempre se obtienen niveles pico superiores por lo que únicamente es necesario monitorizar los niveles valle.

Tobramicina es fácilmente eliminada de circulación sistémica por hemodiálisis y en cierta medida por diálisis peritoneal en pacientes con fallo renal grave. Por lo tanto, es necesario una dosis complementaria de 1-1,7 mg/kg o un 50-75% de la dosis de carga inicial, tras cada sesión con el fin de restablecer los niveles plasmáticos terapéuticos.

Forma de administración

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento.

Administración intramuscular: Tobramicina Normon solución inyectable se administra mediante la retirada de la dosis indicada directamente desde el vial.

Administración intravenosa: Tobramicina Normon solución inyectable puede administrarse mediante perfusión puede diluirse (con cloruro sódico al 0,9% para perfusión intravenosa o dextrosa al 5% para perfusión intravenosa) a volúmenes de 50-100 ml para dosis en adultos. En el caso de los niños, el volumen del diluyente debe ser proporcionalmente inferior al de los adultos.

La solución diluida debe perfundirse durante un periodo de 30-60 minutos, evitando mezclarla con ningún otro fármaco. Tobramicina Normon solución inyectable puede administrarse mediante inyección intravenosa directa o en el tubo de un sistema de goteo. Al administrarse de esta forma, los niveles séricos pueden exceder los 12 mg/l por un breve periodo de tiempo (ver sección 4.4).

La vía intravenosa se recomienda utilizar solo en casos especiales como: shock, trastornos hemáticos, quemaduras graves o distrofias musculares.

4.3. Contraindicaciones

Tobramicina no debe inyectarse por vía intratecal (en la columna vertebral) en ningún caso.

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

Debido a la conocida alergenicidad cruzada de los medicamentos de esta clase, la hipersensibilidad a cualquier aminoglucósido es una contraindicación para el uso de tobramicina.

La administración a pacientes que reciben diuréticos potentes como furosemina o ácido etacrínico, que se ha demostrado que son ototóxicos.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La evidencia de deterioro en la función renal, vestibular y/o auditiva requiere la suspensión del fármaco o el ajuste de la dosis.

Ototoxicidad

Puede producirse ototoxicidad vestibular o auditiva. La alteración del octavo par craneal puede desarrollarse en pacientes con daño renal preexistente y si la tobramicina se administra durante períodos más prolongados o en dosis más altas que las recomendadas. En primer lugar suele producirse pérdida de audición en las frecuencias altas, detectable únicamente por audiometría. Puede aparecer vértigo. Otras manifestaciones de neurotoxicidad pueden ser entumecimiento, cosquilleo en la piel, espasmos musculares y convulsiones.

El riesgo de pérdida de audición inducida por aminoglucósidos aumenta con el grado de exposición a concentraciones séricas máximas o mínimas altas.

Existe un mayor riesgo de ototoxicidad en pacientes con mutaciones en el ADN mitocondrial (particularmente la sustitución de adenina (A) por guanina (G) en el nucleótido 1555 en el gen del ARNr 12S), incluso si los niveles séricos de aminoglucósidos están dentro del intervalo recomendado durante el tratamiento. Se deben considerar opciones de tratamiento alternativas en estos pacientes.

En pacientes con antecedentes maternos de mutaciones relacionadas o sordera inducida por aminoglucósidos, se deben considerar tratamientos alternativos o pruebas genéticas antes de la administración.

Los pacientes que desarrollan daño coclear puede que no presenten síntomas durante el tratamiento para advertir de toxicidad en el octavo par craneal, y puede seguir desarrollándose sordera bilateral, total o parcial, irreversible después de interrumpir el tratamiento farmacológico.

Nefrotoxicidad

En raras ocasiones, la nefrotoxicidad puede no manifestarse hasta los primeros días después de la interrupción del tratamiento. La nefrotoxicidad inducida por aminoglucósidos suele ser reversible. Por tanto, la función renal y del octavo par craneal debe supervisarse con atención en pacientes con insuficiencia renal conocida o sospechosa, así como en aquellos cuya función renal es normal, en principio, pero que desarrollan signos de disfunción renal durante el tratamiento.

Insuficiencia renal

El riesgo de reacciones tóxicas es bajo en pacientes con función renal normal que no reciben tobramicina en dosis superiores o durante periodos más prolongados que lo recomendado. Sin embargo, los pacientes con la función renal disminuida son especialmente propensos a los posibles efectos ototóxicos y nefrotóxicos de este fármaco, por lo que se debe ajustar la posología de manera cuidadosa en base a una supervisión periódica de las concentraciones séricas del fármaco y de la función renal.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, es especialmente importante supervisar la función renal cuando la función renal disminuida puede no ser evidente en los resultados de las pruebas rutinarias de detección, como la urea en sangre o la creatinina sérica. Puede ser más útil la determinación del aclaramiento de creatinina.

Las concentraciones séricas deben supervisarse siempre que sea posible, y las concentraciones prolongadas por encima de los 12 mg/l deben evitarse. Un indicador útil sería realizar análisis de niveles séricos tras 2 o 3 dosis y también a intervalos de 3 o 4 días durante el tratamiento, de modo que la posología pueda ajustarse en caso necesario. El aumento de los niveles mínimos (por encima de 2 mg/l) puede indicar una acumulación en los tejidos. Dicha acumulación y la dosis acumulada pueden contribuir a la ototoxicidad y nefrotoxicidad. En caso de que la función renal cambie, deben medirse los niveles séricos con mayor frecuencia, o se deben ajustar los intervalos de dosificación según las guías provistas en la sección 4.2. Para medir el nivel máximo, se debe extraer una muestra sérica a unos 30 minutos de la perfusión intravenosa o a la hora de la inyección intramuscular. Los niveles mínimos se miden obteniendo muestras séricas a las 8 horas o justo antes de la siguiente dosis de tobramicina.

Uso pediátrico

La tobramicina debe emplearse con precaución y en dosis reducidas en neonatos prematuros y nacidos a término de 6 semanas de edad o menos dada su inmadurez renal y la prolongación resultante de la semivida sérica del fármaco.

No se dispone de información suficiente relativa al uso de tobramicina como dosis única diaria en neonatos y niños (que no presenta fibrosis quística) para respaldar el uso de este régimen posológico en estos pacientes. Si se va a administrar Tobramicina Normon solución inyectable a estos pacientes como dosis única, se recomienda supervisar con atención la función renal y auditiva.

General

Se deben supervisar los niveles séricos de calcio, magnesio y sodio. Es especialmente importante supervisar con mucha atención los niveles séricos en pacientes con insuficiencia renal conocida.

Se debe examinar la orina para detectar un aumento de la excreción de proteínas, células y cilindros. Se debe medir de manera periódica la creatinina sérica o el aclaramiento de creatinina (preferente sobre la urea en sangre). Siempre que resulte posible, se recomienda obtener audiogramas en serie en pacientes con edad suficiente para realizar la prueba, en especial en pacientes de alto riesgo.

En pacientes con quemaduras extensivas o fibrosis quística, los niveles farmacocinéticos alterados pueden dar lugar a una reducción de los niveles séricos del fármaco. En tales pacientes tratados con tobramicina, la medida de las concentraciones séricas se recomienda especialmente como base para determinar la posología adecuada.

Puede producirse alergenidad cruzada con otros aminoglucósidos.

Se aconseja no emplear la dosis única diaria en pacientes inmunocomprometidos, insuficiencia renal y embarazo.

Administración

Los aminoglucósidos pueden absorberse en cantidades significativas de las superficies corporales para irrigación o aplicación local, y pueden causar neurotoxicidad y nefrotoxicidad.

Aunque no esté indicado para uso intraocular y/o subconjuntival, se dispone de informes de necrosis macular tras este tipo de inyección.

Efectos sobre la función neuromuscular

Los aminoglucósidos deben usarse con precaución en pacientes con trastornos musculares, tales como la miastenia gravis o parkinsonismo, ya que estos fármacos pueden agravar la debilidad muscular a causa de su potencial efecto de tipo curare sobre la función neuromuscular.

Sobreinfección

Si se produce un sobrecrecimiento de organismos no sensibles, debe iniciarse un tratamiento adecuado.

Fármacos neurotóxicos y/o nefrotóxicos

Debe evitarse el uso concurrente y secuencial de otros fármacos nefrotóxicos, neurotóxicos u ototóxicos, en especial estreptomicina, neomicina, kanamicina, gentamicina, cefaloridina, paromomicina, viomicina, polimixina B, colistina, cisplatino, vancomicina, y amikacina. La edad avanzada y la deshidratación también pueden aumentar el riesgo en los pacientes. El uso concomitante y secuencial de otros fármacos nefrotóxicos aumenta el riesgo de fallo renal agudo.

Otras poblaciones especiales

No hay suficiente información disponible sobre la farmacocinética y/o farmacodinámica de tobramicina como dosis única diaria en pacientes con endocarditis, neutropenia, quemaduras graves y alteración de la función renal. Si se va a administrar Tobramicina Normon solución inyectable a estos pacientes, debe administrarse en dosis divididas cada 8 horas a pacientes con función renal normal y según el esquema de la Tabla 2 en pacientes con alteración de la función renal.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo porque contiene metabisulfito de sodio (E-223).

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Fármacos neurotóxicos y/o nefrotóxicos

El uso concurrente y/o secuencial de otros fármacos potencialmente neurotóxicos y/o nefrotóxicos, en especial otros aminoglucósidos (p.ej. amikacina, estreptomina, neomicina, kanamicina, gentamicina y paromomicina), anfotericina B, cefaloridina, viomicina, polimixina B, colistina (puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad y/o bloqueo neuromuscular que puede dar lugar a depresión o parálisis respiratoria (apnea)), cisplatino (riesgo aumentado de nefrotoxicidad y ototoxicidad), clindamicina, agentes inmunopresores y vancomicina, requiere una atenta supervisión.

La administración conjunta de tobramicina con inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (por ejemplo, ácido acetilsalicílico) puede incrementar el riesgo de nefrotoxicidad.

Otros factores que pueden aumentar el riesgo en los pacientes son la edad avanzada y la deshidratación.

Cefalosporinas

Cuando la tobramicina se emplea junto con otros medicamentos antibacterianos como cefalosporinas (en especial, cefalotina) y ciclosporinas, el riesgo de nefrotoxicidad aumenta.

Diuréticos

Tobramicina no debe administrarse de manera concurrente con otros diuréticos potentes (ver sección 4.3). Algunos diuréticos potentes como el ácido etacrínico y la furosemida provocan ototoxicidad por sí mismos, y los diuréticos administrados por vía intravenosa como metoxiflurano potencian la toxicidad de los aminoglucósidos alterando las concentraciones séricas y tisulares del antibiótico.

Anestésicos generales y agentes bloqueantes neuromusculares

Tobramicina puede manifestar su acción de bloqueo neuromuscular clínicamente con la aparición de parálisis respiratoria, en especial, si se administra a pacientes que reciben relajantes musculares y anestesia.

El bloqueo neuromuscular o la parálisis respiratoria pueden producirse tras la administración intravenosa rápida de numerosos aminoglucósidos, y se han notificado en gatos que reciben dosis muy elevadas de tobramicina (40 mg/kg).

La posibilidad de apnea secundaria prolongada debe considerarse si se administra tobramicina a pacientes anestesiados que también están recibiendo agentes bloqueantes neuromusculares como succinilcolina, tubocurarina o decametonio, o a pacientes que reciben transfusiones masivas de sangre citratada. Si se produce bloqueo neuromuscular, puede resolverse administrando sales de calcio.

El efecto bloqueante neuromuscular de las sales de magnesio puede verse incrementado en pacientes tratados con tobramicina. Los efectos de fármacos utilizados en tratamientos de miastenia gravis se reducen por el mismo mecanismo.

El uso simultáneo con analgésicos opiáceos puede ser aditivo con los efectos depresores respiratorios a nivel central.

Antibióticos betalactámicos

La inactivación de la tobramicina mediante antibióticos betalactámicos (penicilinas o cefalosporinas) se ha demostrado *in vitro* y en pacientes con insuficiencia renal grave. Dicha inactivación no se ha encontrado en pacientes con función renal normal cuando los fármacos se administran por vías separadas.

Warfarina y fenindiona

Se sabe que la tobramicina potencia la warfarina y fenindiona.

Neostigmina y piridostigmina

Tobramicina puede antagonizar el efecto de la neostigmina y piridostigmina.

Otros

Los antihistamínicos, buclizina, ciclizina, loxapina, meclozina, fenotiazinas, tioxantenos o trimetobenzamida, pueden enmascarar los síntomas de ototoxicidad de los aminoglucósidos.

Si se produce absorción sistémica de malation, puede interaccionar dando lugar a depresión respiratoria.

Cuando se administran simultáneamente aminoglucósidos con indometacina puede disminuirse la eliminación renal del antibiótico con riesgo de toxicidad, por una posible reducción de su aclaramiento renal.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Los aminoglucósidos pueden provocar daño fetal cuando se administran a mujeres embarazadas. Los aminoglucósidos como la tobramicina atraviesan la placenta, y hay varios informes de casos de sordera congénita, bilateral, irreversible, total en niños cuyas madres recibieron estreptomycin durante el embarazo. Aunque no se hayan notificado efectos adversos graves en madres, fetos o bebés recién nacidos en el tratamiento de mujeres embarazadas con otros aminoglucósidos, la tobramicina no debe administrarse a pacientes embarazadas a menos que los beneficios potenciales superen claramente cualquier riesgo potencial. Si se emplea tobramicina durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con tobramicina, debe informársele de los posibles peligros para el feto.

Lactancia:

La tobramicina se excreta en la leche materna, y debe evitarse en mujeres en período de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El efecto de la tobramicina sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas no debe evaluarse sistemáticamente.

La administración de dosis terapéuticas de tobramicina no interfiere en la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria. Sin embargo dicha capacidad puede verse alterada si aparecen reacciones adversas como mareo, vértigo o letargia.

4.8. Reacciones adversas

Por lo general, los efectos adversos están relacionados con la dosis. Los efectos adversos más importantes son las reacciones ototóxicas y los acontecimientos de nefrotoxicidad. Debido a la falta de información clínica disponible para este producto, los datos de frecuencia se han compilado en base a las frecuencias notificadas en el producto innovador, [1] con inclusión de acontecimientos adicionales de conformidad con las solicitudes de las autoridades sanitarias de la Unión Europea, [2] y los datos recogidos de las notificaciones espontáneas. Las frecuencias enumeradas son aproximadas, puesto que no se dispone de documentación clínica suficiente para calcularlos con exactitud. En algunas circunstancias, los acontecimientos se han clasificado en la categoría de «Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles)».

En algunos casos, las reacciones tóxicas pueden aparecer primero tras la interrupción del tratamiento. Por regla general, el deterioro auditivo es irreversible y, al principio, se manifiesta como pérdida de audición de frecuencias elevadas. Se han notificado casos de reacciones mucosas y cutáneas como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica; sin embargo, la relación no está clara.

Las reacciones adversas mencionadas a continuación se encuentran agrupadas, según su frecuencia, en: muy frecuentes ($\geq 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida
<i>Infecciones e infestaciones</i>					Sobreinfección (con bacterias resistentes a la tobramicina), Infección fúngica oral, Infección fúngica genital (notificada en mujeres).
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Eosinofilia	Leucocitosis	Anemia, Granulocitopenia, Leucopenia, Trombocitopenia		
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Hipersensibilidad ¹ , Reacción anafiláctica		
<i>Trastorno del sistema nervioso</i>		Dolor de cabeza	Parestesia, Letargo	Convulsiones	Sopor
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			Confusión, Desorientación		

Trastornos auditivos y del laberinto	Trastorno de la función coclear y Trastornos vestibulares (en pacientes con insuficiencia renal), Ototoxicidad irreversible y/o toxicidad vestibular (en especial, durante el tratamiento a largo plazo o a dosis elevadas).	Daño del nervio vestibular, con efectos que incluyen mareos, vértigo y efectos cocleares con tinnitus, hipoacusia y problemas de audición (en pacientes con función renal normal). ²			
Trastornos vasculares	Tromboflebitis				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea, Roncus, Disfonía, Tos, Faringitis	Aumento del esputo Hemoptisis		
Trastornos Gastrointestinal es		Náuseas, vómitos	Diarrea		
Trastornos de la pie y del tejido subcutáneo		Exantema, Prurito, Urticaria			
Trastornos musculoesquel éticos y del tejido conjuntivo				Debilidad muscular o respiración suprimida por bloqueo neuromuscular. Espasmos musculares	
Trastornos renales y urinarios	Efectos sobre la función renal en pacientes con deterioro de la función renal. Oliguria	Efectos sobre la función renal en pacientes con función renal normal. ³		Fallo renal agudo	
Trastornos generales y en lugar de administración	Reacción en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección		Pirexia		
Exploraciones complementari as	Aumento del nivel de transaminasas.	Aumento del nivel de fosfatasa alcalina en sangre.	Disminución del nivel de calcio en sangre.		

	Aumento del nivel de urea en sangre Aumento del nivel de creatina en sangre	Aumento del nivel de lactato deshidrogenasas en sangre. Aumento del nivel de bilirrubina en sangre	Disminución del nivel de magnesio en sangre. Disminución del nivel de sodio en sangre y disminución del nivel de potasio en sangre		
Trastornos cardíacos			Palpitaciones		
Trastornos oculares			Visión borrosa		

1. Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad de distintos grados de gravedad, p. Ej., exantema, prurito, pirexia, hasta el punto de shock anafiláctico, o dermatitis exfoliativa o necrólisis epidérmica tóxica. Debido al contenido de metabisulfito de sodio, las reacciones de hipersensibilidad también pueden producirse en raras ocasiones, en especial, en pacientes con asma bronquial. Pueden adoptar la apariencia de Broncoespasmo, Vómitos, Diarrea, Sibilancias, Asma, Trastorno cognitivo o Shock.

2. Se observaron efectos adversos que afectaron a las ramas vestibular y coclear del octavo par craneal. Se manifiestan por sí mismos como vértigo giratorio o tambaleante, ruidos o zumbidos en los oídos y sensibilidad auditiva reducida. La pérdida de la audición suele ser irreversible y se manifiesta, primero, como una disminución de la percepción en el rango de frecuencia alta.

3. La alteración de la función renal se manifiesta como una elevación progresiva en los niveles séricos de creatinina, nitrógeno ureico y nitrógeno residual, así como oliguria, cilindruria y proteinuria progresiva. Se observa en particular en pacientes con antecedentes conocidos de enfermedad renal, que han sido tratados durante un período prolongado o con dosis inusualmente altas. Incluso en pacientes con una función renal normal inicial, puede producirse una alteración de la función renal.

* No se identificaron acontecimiento con una frecuencia Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

La gravedad de la manifestación de una sobredosis de tobramicina depende de la dosis, la función renal del paciente, el estado de hidratación, la edad y si está recibiendo medicación de manera concomitante con toxicidad similar. Puede producirse toxicidad en pacientes tratados durante más de 10 días seguidos con más de 5 mg/kg/día, en niños que reciben más de 7,5 mg/kg/día o en pacientes con disminución de la función renal cuya dosis no se ha ajustado adecuadamente.

La nefrotoxicidad que se produce tras la administración parenteral de un aminoglucósido está más estrechamente relacionada con el AUC de las concentraciones séricas frente al tiempo. La nefrotoxicidad es más probable si los niveles mínimos no descienden por debajo de 2 microgramos/ml, y también es proporcional a la concentración sanguínea promedio.

Los pacientes de edad avanzada, con insuficiencia renal, que reciben otros fármacos nefrotóxicos u ototóxicos, o que tienen depleción de volumen, tienen mayor riesgo de desarrollar necrosis tubular aguda o toxicidad auditiva y vestibular. Estas toxicidades se producen en pacientes tratados durante más de 10 días,

en pacientes con función renal anormal en pacientes deshidratados o en pacientes tratados con otros medicamentos ototóxicos.

Estos pacientes pueden no experimentar signos o síntomas o pueden experimentar mareos, tinnitus, vértigo y pérdida de la agudeza de los tonos altos. Es posible que los signos y síntomas no se presenten hasta mucho después de que se suspenda el medicamento.

Puede ocurrir bloqueo neuromuscular o insuficiencia respiratoria después de la administración intravenosa rápida de muchos aminoglucósidos. Estas reacciones y la parálisis respiratoria prolongada pueden ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con miastenia gravis o enfermedad de Parkinson, o en aquellos que reciben decametonio, tubocurarina o succinilcolina.

La toxicidad de la tobramicina ingerida es poco probable porque los aminoglucósidos se absorben mal el tracto gastrointestinal.

Tratamiento de la sobredosificación:

Las medidas de reanimación deben iniciarse de inmediato si se produce parálisis respiratoria. El equilibrio de líquidos, el aclaramiento de creatinina y los niveles plasmáticos de tobramicina deben controlarse cuidadosamente hasta que el nivel de tobramicina caiga por debajo de 2 mg/l. La hemodiálisis o diálisis peritoneal ayudará a eliminar la tobramicina de la sangre en caso de sobredosis o reacciones tóxicas. Dependiendo de la duración y el tipo de diálisis empleada, se puede eliminar aproximadamente el 25-70% de la dosis administrada. La hemodiálisis es el método más eficaz. Las sales de calcio administradas por vía intravenosa se han utilizado para contrarrestar el bloqueo neuromuscular, la eficacia de la neostigmina ha sido variable. Puede necesitarse asistencia mecánica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo terapéutico: otros aminoglucósidos
Código ATC: J01GB01.

Mecanismo de acción

Tobramicina es un antibiótico del grupo de los aminoglucósidos que es activo *in vivo* e *in vitro* frente a gran variedad de bacilos aeróbicos gram negativos así como frente algunos cocobacilos gram negativos y cocos gram positivos. Ejerce un efecto bactericida sobre *Enterobacteriaceae*, pero muestra actividad bacteriostática frente a muchos microorganismos.

Tobramicina es transportada de forma activa a través de la membrana bacteriana, se une irreversiblemente a una o más proteínas receptoras específicas de la subunidad 30S de los ribosomas bacterianos e interfiere con el complejo de iniciación entre el ARNm y la subunidad 30S. El ADN puede leerse de forma errónea, lo que da lugar a la producción de proteínas no funcionales; los polirribosomas se separan y no son capaces de sintetizar proteínas. Esto da lugar a un transporte acelerado de tobramicina, con lo que aumenta la ruptura de las membranas citoplasmáticas de las bacterias y la consiguiente muerte celular.

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (v 12.0)

Microorganismo	S (Sensible)	R (Resistente)
<i>Enterobacterales</i> (Infecciones sistémicas)	(≤ 2 mg/l) ¹	(> 2 mg/l) ¹
<i>Enterobacterales</i> (Infecciones del tracto urinario)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

<i>Pseudomonas</i> spp. (Infecciones sistémicas)	(≤ 2 mg/l) ¹	(> 2 mg/l) ¹
<i>Pseudomonas</i> spp. (Infecciones del tracto urinario)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp. (Infecciones sistémicas)	(≤ 4 mg/l) ¹	(> 4 mg/l) ¹
<i>Acinetobacter</i> spp. (Infecciones del tracto urinario)	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i> (Infecciones del sistémicas)	(≤ 2 mg/l) ¹	(> 2 mg/l) ¹
Estafilococos coagulasa negativos (infecciones sistémicas)	(≤ 2 mg/l) ¹	(> 2 mg/l) ¹
Límites no específicos de especies	$\leq 0,5$ mg/l	> 0.5 mg/

¹ Los puntos de corte se basan en el valor de corte epidemiológico (ECOFF) que distingue a los aislamientos de tipo salvaje de aquellos con sensibilidad reducida.

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas y es deseable contar con información local sobre la resistencia, particularmente cuando se tratan de infecciones graves. Según sea necesario, se debe buscar el consejo de expertos cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones es cuestionable. Se recomienda encarecidamente la identificación de los patógenos y las pruebas de sensibilidad.

Especies comúnmente sensibles (según EUCAST)
Microorganismos aerobios Gram-positivos
<i>Staphylococcus aureus</i> (Meticilin-sensible)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
Microorganismos aerobios Gram-negativos
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella aerogenes</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹
Especies en las que la resistencia adquirida puede plantear un problema en el uso
Microorganismos aerobios Gram-positivos
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Meticilin-resistente)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i>
Microorganismos aerobios Gram-negativos
<i>Serratia marcescens</i>
Especies inherentemente resistentes

Microorganismos aerobios Gram-positivos
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
Microorganismos aerobios Gram-negativos
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Microorganismos anaerobios
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Clostridioides difficile</i>
Otros microorganismos
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

^o No se disponía de datos actuales cuando se publicaron las tablas. En la literatura, en los trabajos estándar y en las recomendaciones terapéuticas, se asume la sensibilidad.

⁺ La tasa de resistencia es superior al 50% en una o más zonas de la UE.

¹ En los aislados de grupos de pacientes especiales, como los pacientes con fibrosis quística, la tasa de resistencia es $\geq 10\%$.

Tobramicina, así como otros aminoglucósidos muestran un evidente efecto post-antibiótico *in vitro* e *in vivo* en modelos de experimentales de infección. Tras la administración de dosis altas, estos fármacos son eficaces frente a microorganismos sensibles aunque la concentración plasmática y la concentración en los tejidos permanezca por debajo de la CMI durante parte del intervalo de dosificación. El efecto post-antibiótico permite prolongar el intervalo de dosificación sin pérdida de eficacia frente a la mayoría de bacilos gram-negativos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de los aminoglucósidos después de su administración intramuscular es completa y rápida. En los pacientes con función renal normal, a los 30-60 minutos de la inyección intramuscular de una dosis de 1 mg/kg, la concentración sérica máxima es de 4 µg/ml. La alteración de la perfusión tisular, como sucede en el shock, retrasa la absorción de los aminoglucósidos inyectados por vía intramuscular.

Distribución

La vida media en adultos con función renal normal es aproximadamente de 2-3 h independientemente de la dosis administrada. La unión a proteínas plasmáticas es menor del 10-20% y el fármaco es amplia y rápidamente distribuido por todos los tejidos, aunque algunos órganos y fluidos corporales contienen cantidades inferiores a las concentraciones plasmáticas correspondientes. Se distribuye principalmente en el líquido extracelular, incluyendo líquido sinovial, ascítico, pleural, pericárdico y linfático.

La vida media se ve incrementada y el aclaramiento plasmático disminuido en pacientes con la función renal alterada. El aclaramiento de tobramicina es proporcional al aclaramiento de creatinina, pero existe una considerable variabilidad interindividual.

Se han encontrado concentraciones elevadas de tobramicina en orina y concentraciones menores en bilis, leche materna, humor acuoso, secreciones bronquiales, esputo y fluido cerebro-espinal (CSF) (en lactantes normales se alcanzan niveles más elevados que en adultos). En adultos no atraviesa la barrera hematoencefálica a dosis terapéuticas.

El volumen de distribución es aproximadamente de 0,2-0,4 l/kg y aclaramiento de 60-100 ml/kg/h.

Eliminación

La principal vía de eliminación es la renal, y el fármaco se elimina casi en su totalidad por filtración glomerular.

La semivida de eliminación plasmática de la tobramicina suele ser de 2 a 3 horas en adultos con función renal normal, y oscila entre 5 y 70 horas en adultos con alteración de la función renal.

Se han observado concentraciones máximas en orina que oscilan entre 75 y 100 microgramos/ml después de la inyección intramuscular de una dosis única de 1 mg/kg. Después de varios días de tratamiento, la cantidad de tobramicina excretada en la orina se aproxima a la cantidad diaria administrada.

Pacientes con función renal normal

Después de la administración intramuscular de una dosis única de tobramicina de 1 mg/kg en adultos con función renal normal, se obtienen concentraciones plasmáticas máximas de tobramicina de 4-6 microgramos/ml o menos a las 8 horas. Después de la infusión intravenosa de la misma dosis durante 30 a 60 minutos, se obtienen concentraciones plasmáticas similares del fármaco.

Pacientes con insuficiencia renal

Cuando la función renal está alterada, la excreción de tobramicina se hace más lenta, y la acumulación del fármaco puede causar niveles sanguíneos tóxicos. En pacientes sometidos a diálisis, se puede eliminar del 25 al 70% de la dosis administrada, dependiendo de la duración y el tipo de diálisis.

Población pediátrica

En neonatos, las concentraciones plasmáticas máximas promedio de tobramicina es de aproximadamente 5 microgramos/ml y se alcanzan 30-60 minutos después de una dosis única intramuscular de 2 mg/kg; las concentraciones plasmáticas son, de media, de 1-2 microgramos/ml a las 12 horas.

En los recién nacidos, la semivida de eliminación plasmática tiene un promedio de 4,6 horas, y en los recién nacidos con bajo peso al nacer tiene un promedio de 8,7 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No existen datos preclínicos de relevancia para el prescriptor que sean adicionales a la información ya incluida en otros apartados de la Ficha Técnica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Tobramicina Normon 50 mg/2 ml Solución inyectable EFG: Fenol, metabisulfito de sodio (E-223), edetato disódico (EDTA disódico), ácido sulfúrico (E-513) (ajustador de pH) y agua para preparaciones inyectables.

Tobramicina Normon 100 mg/2 ml Solución inyectable EFG: Fenol, metabisulfito de sodio (E-223), edetato disódico (EDTA disódico), ácido sulfúrico (E-513) (ajustador de pH) y agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Las mezclas extemporáneas de antibióticos betalactámicos y aminoglucósidos, pueden dar lugar a una inactivación mutua. Si se administran conjuntamente, nunca deben mezclarse en la misma botella.

Tobramicina es incompatible con la anfotericina B, cefalotina sódica, nitrofurantoína sódica, sulfadiazina sódica y tetraciclinas.

Asimismo deben comprobarse incompatibilidades en caso de que se adicione cualquier otro medicamento a la solución.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación.

En ocasiones la solución puede presentar una coloración amarilla pálida que no indica ninguna alteración en la potencia del fármaco.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tobramicina Normon 50 mg/2 ml solución inyectable y Tobramicina Normon 100 mg/2 ml solución inyectable se presentan en viales de vidrio tipo I cerrados con un tapón y sellados con una cápsula de aluminio. Los envases contienen 1 vial y los envases clínicos 100 viales.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para la administración intravenosa Tobramicina Normon Solución inyectable debe diluirse con cloruro de sodio al 0,9% o con dextrosa al 5%. La cantidad normal de diluyente es de 50 a 100 ml para las dosis de adultos. En la dosis para niños el volumen de diluyente debe ser proporcionalmente menor que para los adultos. La solución diluida, por lo general, se administra directamente durante un período de 20 a 60 minutos. No se recomiendan períodos inferiores a 20 minutos para no sobrepasar niveles séricos de 10 µg/ml.

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

LABORATORIOS NORMON, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6
28760 Tres Cantos – Madrid. (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tobramicina Normon 50 mg/2 ml Solución inyectable: N° Registro: 65.262
Tobramicina Normon 100 mg/2 ml Solución inyectable: N° Registro: 65.261

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

Tobramicina Normon 50 mg/2 ml Solución inyectable EFG:
Fecha de la primera autorización: 27 de Febrero de 2003
Fecha de la última revalidación quinquenal: 30 de Noviembre de 2007
Tobramicina Normon 100 mg/2 ml Solución inyectable EFG:
Fecha de la primera autorización: 24 de Marzo de 2003
Fecha de la última revalidación quinquenal: 21 de Diciembre de 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2023