

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.

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.

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 indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles a tobramicina. (*Ver sección 5.1*):

- Sepsis
- Infecciones de Sistema Nervioso Central incluyendo meningitis.
- Infecciones complicadas de las vías urinarias.
- Infecciones intra-abdominales incluyendo peritonitis.
- Infecciones de las vías respiratorias incluyendo pacientes con fibrosis quística.
- Infecciones osteoarticulares.
- Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos incluyendo quemaduras.

Se debe tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

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.

Pacientes con función renal normal:

Adultos:

3 mg/kg/día, administrada en forma de dosis única diaria o repartida en tres dosis, 1 mg/kg cada 8 h.

Para el tratamiento de infecciones graves y en función de la sensibilidad del microorganismo puede ser necesaria una dosis máxima diaria de 5 mg/kg. En infecciones respiratorias en pacientes con fibrosis quística dosis de 8-10 mg/kg/día están recomendadas.

Se recomienda una dosis de 2-3 mg/kg/día en el tratamiento de infecciones de las vías urinarias.

La duración usual del tratamiento con tobramicina es de siete a diez días, pero en caso necesario el fármaco puede administrarse durante períodos prolongados de tiempo, preferiblemente a dosis menores. En estos casos se vigilarán las funciones renal, auditiva y vestibular, ya que aumenta la probabilidad de que ocurra toxicidad cuando la duración es superior a 10 días, junto con otros factores como la edad, el estado inicial del paciente o la exposición previa a otros fármacos ototóxicos. (*ver sección 4.4*).

La administración en forma de dosis única diaria (3 mg/kg/día) por infusión intravenosa 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:

Niños mayores de 1 semana: la dosis es de 6-7,5 mg/kg/día (2-2,5 mg/kg administrados cada 8 h).

Prematuros o recién nacidos a término de hasta una semana de edad: la dosis es de hasta 4 mg/kg/día (2 mg/kg administrados cada 12 horas)

Pacientes con insuficiencia renal:

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

Aunque la dosificación en este tipo de paciente dependerá de la gravedad de la infección, de la sensibilidad del microorganismo y del estado general del paciente, como orientación se puede adecuar la dosis en insuficiencia renal teniendo en cuenta los valores de creatinina sérica y aclaramiento de la creatinina endógena y aclaramiento plasmático después de una dosis de carga inicial de 1 mg/kg.

El aclaramiento de creatinina debe controlarse a intervalos regulares de tiempo con el fin de detectar nefrotoxicidad inicial y/o ajustar el régimen posológico de tobramicina. Esto tiene particular importancia en pacientes con fallo renal grave renal.

** DOSIS ÚNICA DIARIA*

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 □g/ml se mantiene la dosis seleccionada; si es mayor de 2 □g/ml se aumenta el intervalo de dosificación o bien se reduce la dosis siguiente.

* DOSIS INTERMITENTE

1.- Disminución de la dosis, manteniendo la periodicidad entre administraciones cada 8 horas

Valores de la función renal Aclaramiento (ml/min)	Dosis (mg/8h)/kg peso	
	50 a 60 kg	60 a 80 kg
70-40	30-50 mg	50-75 mg
40-20	20-25 mg	30-45 mg
20-10	10-18 mg	15-24 mg
10-5	5-9 mg	7 - 12 mg
< 5	2,5-4,5 mg	3,5 -6 mg

2.- Aumento del intervalo entre dosis estándar, sin modificación de la dosis habitual

Valores de la función renal Aclaramiento (ml/min)	Dosis (mg/8h)/kg peso
	50 a 60 kg = 50 mg 60 a 80 kg = 75 mg
70-40	cada 12 horas
40-20	cada 18 horas
20-10	cada 24 horas
10-5	cada 36 horas
< 5	cada 48 horas

Cabe destacar que existe una considerable variabilidad interindividual y que la función renal puede cambiar durante el tratamiento con tobramicina. Por lo tanto, es esencial la monitorización de aclaramiento de creatinina y de las concentraciones plasmáticas de tobramicina para obtener una terapia óptima.

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.

Pacientes de edad avanzada:

Pueden necesitar dosis de mantenimiento menores que en los jóvenes, para obtener concentraciones plasmáticas terapéuticas.

La dosis debe ajustarse al peso corporal y a la función renal:

Pacientes obesos:

La dosis inicial debe calcularse en el peso ideal más un 40% de exceso de peso.

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.

Forma de administración

Tobramicina NORMON solución inyectable puede administrarse por vía intravenosa o intramuscular:

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

Vía intravenosa: Tobramicina NORMON solución inyectable se administra diluida por perfusión intravenosa durante un periodo de 30-60 minutos. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

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

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a tobramicina o a otros antibióticos aminoglucósidos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tobramicina se administrará únicamente cuando no exista otra alternativa terapéutica y se pueda realizar monitorización en pacientes con alteración de la función renal, en tratamientos prolongados o cuando se emplean dosis superiores a las recomendadas, por haber sido comunicados trastornos del octavo par craneal y de la función renal. Con el fin de prevenir potenciales efectos tóxicos en determinados pacientes, deben monitorizarse los niveles plasmáticos de tobramicina, evitando concentraciones pico superiores a 10 $\mu\text{g/ml}$ y valle superiores a 2 $\mu\text{g/ml}$. La aparición de signos de nefro u ototoxicidad determinará un reajuste de la dosificación o de la suspensión del tratamiento según los casos.

El régimen antibiótico de tobramicina debe ser revisado tan pronto como sea posible según el tipo de bacteria y la sensibilidad a los agentes antimicrobianos.

La neurotoxicidad, se manifiesta como ototoxicidad auditiva bilateral y/o vestibular. En primer lugar suele producirse pérdida de audición en las frecuencias altas, detectable únicamente por audiometría. Puede aparecer vértigo, pudiendo ser indicio de lesión vestibular. El riesgo de ototoxicidad por aminoglucósidos está en relación con el grado de exposición tanto con las concentraciones plasmática pico como valle. Los pacientes que desarrollan lesiones cocleares o vestibulares pueden no manifestar síntomas durante el tratamiento que advierta de la toxicidad del VIII par craneal, pudiendo producirse pérdida auditiva bilateral total o parcial irreversible, una vez finalizado el mismo. La ototoxicidad debida a aminoglucósidos es, generalmente, irreversible. Los pacientes con mutaciones del ADN mitocondrial, en particular la sustitución de A por G en el nucleósido 1555 del gen ARNr 12S, pueden presentar mayor riesgo de ototoxicidad, aunque los niveles séricos de aminoglucósidos de los pacientes se encontraban dentro del intervalo recomendado. En caso de antecedentes familiares de sordera inducida por aminoglucósidos o de mutaciones conocidas del ADN mitocondrial en el gen ARNr 12S, puede ser necesario considerar otros tratamientos alternativos distintos a los aminoglucósidos.

La nefrotoxicidad producida por los aminoglucósidos se caracteriza por la existencia de numerosos trastornos renales, afectando principalmente a las células del túbulo proximal, ya que en el córtex se produce acumulación del fármaco. Se produce reabsorción del aminoglucósido a nivel del túbulo renal, con el subsiguiente almacenamiento de las células tubulares. Se manifiesta como una disminución del aclaramiento de creatinina y suele ser reversible al finalizar el tratamiento. Puede aparecer hematuria, aumento o disminución de la frecuencia de la micción o del volumen de orina, la alteración del sedimento con cilindruria y enzimuria

El riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad, inducida por tobramicina es mayor en pacientes con función renal alterada y en aquellos que reciben la dosis terapéutica durante un período de tiempo prolongado, así como terapias concomitantes con otros agentes ototóxicos o nefrotóxicos. Otros factores que pueden aumentar el riesgo de toxicidad son la edad avanzada y la deshidratación.

Debido a las elevadas concentraciones de tobramicina en la orina y en el aparato excretor, los pacientes deben estar bien hidratados para evitar o minimizar la irritación química de los túbulos renales.

Se debe usar con precaución en pacientes con alteraciones musculares graves tales como miastenia gravis o Parkinson ya que puede agravarse la debilidad muscular por su efecto curarizante.

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

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

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

Tobramicina debe ser administrada con precaución, y solamente sino existe otra alternativa, en pacientes prematuros y recién nacidos, debido al desarrollo renal incompleto y al consiguiente aumento de la semivida del medicamento. En estos casos se recomienda la estricta monitorización de los niveles plasmáticos así como tener en cuenta factores como la edad y el peso de los pacientes pediátricos.

Advertencia sobre excipientes:

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

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso simultáneo con otros aminoglucósidos o capreomicina, puede aumentar el riesgo de ototoxicidad, nefrotoxicidad y de bloqueo neuromuscular.

La administración de aminoglucósidos con anfotericina, clindamicina, vancomicina, agentes inmunosupresores y agentes citotóxicos (por ejemplo ciclosporina, cisplatino y daunorubicina) pueden aumentar la capacidad para producir nefrotoxicidad. Asimismo, el uso conjunto de aminoglucósidos con cefalosporinas (por ejemplo cefalotina) puede aumentar la toxicidad del fármaco, con riesgo de nefrotoxicidad.

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

Debe evitarse el uso simultáneo de metoxiflurano con aminoglucósidos, ya que puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad. Los diuréticos potentes como el ácido etacrínico y la furosemida incrementan la ototoxicidad de tobramicina.

Los anestésicos hidrocarburos halogenados por inhalación, transfusiones masivas de sangre citratada pueden potenciar el bloqueo neuromuscular.

La administración conjunta de tobramicina con bloqueantes neuromusculares, como por ejemplo pancuronio y tubocurarina, pueden potenciar el bloqueo neuromuscular dando lugar a una prolongada debilidad del músculo esquelético con casos de parálisis respiratoria, por su efecto aditivo al competir el aminoglucósido con la acetilcolina en la placa neuroefectora.

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.

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

El uso simultáneo o secuencial de antibióticos polipeptídicos (colistina, polimixina) con aminoglucósidos puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad y/o de bloqueo neuromuscular que puede dar lugar a depresión o parálisis respiratoria (apnea).

Las mezclas extemporáneas de aminoglucósidos con antibióticos β -lactámicos (penicilina) puede originar una inactivación mutua significativa. Puede ocurrir una reducción de la vida media sérica cuando un aminoglucósido o medicamentos del tipo penicilina se administran por vías separadas. La inactivación de los aminoglucósidos es clínicamente significativa sólo en pacientes con insuficiencia renal grave. La inactivación puede continuar en muestras de líquidos corporales recogidas para analizar, obteniéndose lecturas inexactas de aminoglucósidos. Estas muestras deben manejarse adecuadamente (valoradas rápidamente, congeladas o tratadas con β -lactamasas).

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.

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

Carboxipenicilinas (piperacilina): hay estudios en los que se ha registrado inhibición del efecto antibiótico de ambos compuestos al administrarlos a pacientes con insuficiencia renal, por formación de compuestos biológicamente inactivos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Tobramicina atraviesa la placenta, pero la concentración en sangre fetal es baja.

Estudios en animales han demostrado ototoxicidad tras la administración de dosis elevadas en madres lactantes, pero no se han reportado efectos del uso de tobramicina en mujeres embarazadas. Sin embargo, y debido a la posibilidad de la aparición de efectos fetotóxicos, la relación beneficio-riesgo en embarazadas debe estudiarse cuidadosamente cuando se requiera administrar tobramicina en pacientes con infecciones de riesgo vital o cuando tratamientos alternativos se hayan demostrado ineficaces.

Lactancia:

Únicamente pequeñas cantidades de tobramicina se han encontrado en leche materna tras la administración del fármaco en madres lactantes. Los aminoglucósidos se absorben escasamente a través del tracto gastrointestinal, por tanto, no es probable que el lactante absorba cantidades significativas de aminoglucósidos o que éstas produzcan problemas graves en él. Se valorará el posible beneficio respecto al riesgo en su administración durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Los aminoglucósidos tienen la capacidad de producir oto y nefrotoxicidad cuando se alcanzan determinadas concentraciones máximas elevadas durante un período prolongado de tiempo.

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

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes:

Neurotoxicidad-ototoxicidad: los efectos tóxicos del VIII par craneal pueden producir pérdida de la audición, vértigo o ambos efectos a la vez, tinnitus o sensación de taponamiento en los oídos. La tobramicina afecta fundamentalmente a la función auditiva. El daño coclear incluye pérdida de la audición en frecuencias altas y generalmente ocurre antes de que la pérdida de audición clínica pueda detectarse mediante pruebas audiométricas.

Neurotoxicidad-bloqueo neuromuscular: después del tratamiento con aminoglucósidos pueden aparecer parálisis muscular aguda y apnea.

Poco frecuentes: Cefalea, temblores

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes :

Nefrotoxicidad: pueden presentarse valores elevados de la creatinina sérica, albuminuria, presencia en la orina de cilindros, leucocitos o eritrocitos, azotemia y oliguria. Puede aparecer aumento o disminución de la frecuencia de micción o del volumen de orina, aumento de la sed, pérdida de apetito. Los cambios en la función renal son generalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes : Náuseas, vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes : erupción cutánea, rash cutáneo, picor, enrojecimiento o hinchazón

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: debilidad muscular

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

En caso de sobredosificación o de reacciones tóxicas ya que no existe un antídoto específico, el tratamiento debe ser sintomático. Se deben controlar las funciones respiratoria y renal. La diálisis peritoneal o la hemodiálisis ayudan a eliminar los aminoglucósidos de la sangre en pacientes con disfunción renal, pero no en pacientes con función renal normal.

Cuando se administran simultáneamente dos o más aminoglucósidos se puede producir bloqueo neuromuscular que da lugar a debilidad del músculo esquelético y a depresión o parálisis respiratoria prolongadas. Para ayudar a revertir el bloqueo se pueden utilizar anticolinesterásicos o sales de calcio. También puede ser precisa la asistencia respiratoria 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 bacilo-cocos 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.

Los microorganismos que son sensibles a tobramicina con valores de concentraciones mínima inhibitoria (CMI) del orden de 0,25-4 mg/l son:

Enterobacteriaceae: *Escherichia coli*, *Proteus* spp (indol positivo y negativo), *Klebsiella* spp, *Enterobacter*, spp, *Morganella* spp, *Citrobacter* spp, *Serratia* spp, *Salmonella* spp, *Shigella* spp, *Providencia* spp, *Campylobacter jejuni*, *Hafnia alvei* y *Yersinia pestis*.

Otros bacilos gram negativos: *Brucella* spp, *Aeromonas* spp, *Pseudomonas aeruginosa* *Pseudomonas* spp y *Acinetobacter* spp.

Bacilo cocos gram negativos: *Haemophilus influenzae* y *Francisella tularensis*.

Bacterias gram positivas: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Listeria monocytogenes*

El patrón de sensibilidad varía considerablemente entre gérmenes aislados en diferentes hospitales, países y regiones del mundo. Sin embargo, se ha demostrado que tobramicina es más activa frente *Pseudomonas* que otros antibióticos aminoglucósidos.

Exceptuando cepas sensibles de *Staphylococcus aureus* coagulasa positivo y cepas sensibles de *Staphylococcus epidermis* coagulasa negativo, la mayoría de cocos (gram negativos o gram positivos) son intrínsecamente resistentes a las concentraciones alcanzadas tras la administración de dosis terapéuticas de tobramicina. Sin embargo, cuando tobramicina se administra en combinación con antibióticos β -lactámicos es eficaz para el tratamiento de infecciones producidas por estreptococos y enterococos, particularmente *Enterococcus faecalis*.

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.

Tobramicina se encuentra indicada en el tratamiento de infecciones graves producidas por bacterias aeróbicas gram positivas sensibles, especialmente en aquellos casos en que otros antibióticos menos tóxicos no son efectivos o se encuentran contraindicados. Tobramicina a menudo representa una alternativa útil a los β -lactámicos en aquellos pacientes que tienen alergia 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 β -lactámicos 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.

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 μ g/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

Tobramicina no se metaboliza y alrededor del 90% de la dosis se recupera de manera inalterada en orina al cabo de 24 horas.

Pacientes ancianos excretan más lentamente que los adultos. Los niños tienen una vida media más corta y un aclaramiento mayor que los adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad aguda realizados en ratas y ratones se alcanzaron valores de DL₅₀ de 56-133 mg/kg (vía intravenosa), tras administración por vía intraperitoneal o vía subcutánea se han alcanzado valores superiores de DL₅₀.

Tras la administración durante 14-90 días en ratas por vía subcutánea a dosis de 30-40 mg/kg de tobramicina se produce lesión renal. Asimismo, aparece toxicidad renal y auditiva tras la administración de 15-30 mg/kg en perros durante 3 meses.

Los órganos del aparato vestibular y los órganos cocleares así como los túbulos renales son órganos diana en la toxicidad de tobramicina también en cobayas y monos. Los resultados de los estudios de toxicidad animal están de acuerdo con el bajo índice terapéutico de los antibióticos aminoglucósidos observados en su utilización clínica. Tobramicina produce menos toxicidad renal en animales cuando se administra en forma de dosis única diaria en lugar de dosis intermitentes cada 8 o 12 h.

Dado que el fármaco se administra durante períodos cortos de tiempo, no se han llevado a cabo estudios de potencial carcinogénico y no se ha estudiado el potencial mutagénico de tobramicina.

Se han realizado estudios de reproducción en cobayas con tobramicina a dosis 12 veces superiores a las administradas en clínica en los cuales se ha observado ototoxicidad en la descendencia.

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 (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 (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

Agosto 2021Marzo 2003