Industria Argentina

ALVEOTEROL
TOBRAMICINA 300 mg / 5 ml

Solución para inhalar

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA: Cada monodosis estéril apirogena contiene:
Tobramicina 300,00 mg.
Excipientes: Cloruro de sodio 11,25 mg, Ácido Sulfúrico diluido al 10% c.s.p. pH 6,0
Agua para inyectables c.s.p. 5,00 ml.

DENOMINACIÓN GENÉRICA:
Tobramicina. Antibacteriano aminoglucósido.

INDICACIONES:
Solución para inhalación en envase unidósis. Uso por nebulizador.
Es un agente antibacteriano indicado en el tratamiento de infecciones pulmonares crónicas debidas a *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes mayores de 6 años de edad o con fibrosis quística.

FARMACOCINÉTICA - FARMACODINAMIA:
La Tobramicina es un antibiótico aminoglucósido que se obtiene de los cultivos de *Streptomyces tenebrarius*, atraviesa la membrana bacteriana por transporte activo, uniéndose irreversiblemente a una proteína receptora específica en la subunidad 30S ribosomal. Interfiere con el complejo de iniciación entre el RNA mensajero y la subunidad 30S ribosomal, inhibiendo la síntesis de proteínas. Es decir que, el RNA se lee incorrectamente, produciéndose así proteínas no funcionales. Los aminoglucósidos son bactericidas, mientras que la mayoría del resto de los antibióticos que interfieren en la síntesis de proteínas son bacteriostáticos. Los ribosomas aislados de la mayoría de las especies bacterianas son sensibles a los aminoglucósidos. La Tobramicina es activa contra muchas bacterias gram negativas aeróbicas y algunas bacterias gram positivas debido a la naturaleza policatiónica de los aminoglucósidos, su concentración intracelular depende del sistema de transporte localizado en la membrana celular. El sistema dependiente de oxígeno, normalmente transporta poliaminas y está ausente en microorganismos anaerobicos. Los aminoglucósidos son de utilidad clínica contra microorganismos aerobios, por lo tanto, la Tobramicina es inactiva contra *Chlamydia*, hongos, virus y la mayoría de las bacterias anaerobias. La Tobramicina es poco activa contra estreptococos y algunos estudios indican que hay un aumento en la incidencia de resistencia en la *Mycoplasma fermentans*.
In vitro, la Tobramicina es activa contra la mayoría de las cepas de *Acinetobacter calcoaceticus, Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, H. aegyptius, Moxarella iacunata*, algunas cepas de *Neisseria sp, Klebsiella pneumoniae, Morganella morganii, Proteus sp, Mirabilis sp,* y la mayoría de las cepas de *Proteus vulgaris sp, Pseudomonas aeruginosa, Serratia sp, Staphylococci* incluyendo *Staphylococcus aureus, S. epidermidis* incluyendo cepas resistentes a la penicilina, *Streptococci* incluyendo especies betahemolíticas del grupo A y algunas especies no hemolíticas y algunas cepas de *Streptococcus pneumoniae*. Sin embargo, diferentes especies y diferentes cepas la de misma especie pueden exhibir un amplio rango de susceptibilidad *in vitro*. La susceptibilidad *in vitro* no siempre puede correlacionarse con la actividad *in vivo*. La sensibilidad real de un microorganismo específico a los aminoglucósidos depende, en gran medida, de la presencia o ausencia de plásmidos que codifiquen para las enzimas biotransformadoras de fármacos. La membrana celular de los microorganismos resistentes tiene una o más enzimas de tres clases: fosforilasas, acetilasas y adenil transferasas. El *Staphylococcus aureus* es uno de los principales patógenos asociados con la queratitis bacteriana. Una 3-O-fosfotransferasa es muy común en este microorganismo, debido a lo cual, la kanamicina es inactivada al ser fosforilada, no obstante, la Tobramicina es resistente a esta enzima. La Tobramicina normalmente es menos activa que la gentamicina contra algunas bacterias gram negativas, incluyendo *E. coli* y *Serratia sp*, sin embargo, la Tobramicina es más activa que la gentamicina *in vitro*, contra cepas de *Pseudomonas aeruginosa* susceptibles, y puede ser activa contra algunas cepas de microorganismos resistentes a la gentamicina. Este hecho puede explicarse debido a que *Pseudomonas sp* ocasionalmente tienen un plásmido que codifica para la 3N-acetiltransferasa, la cual acetila e inactiva la gentamicina pero no la Tobramicina. La farmacocinética de los aminoglucósidos está dominada por su naturaleza policatiónica, la cual los hace poco solubles en lípidos y muy solubles en agua. En ausencia de un sistema de transporte mediado por acarreadores o filtración, éstos cruzan las membranas biológicas a una velocidad tan baja que no alcanzan concentraciones terapéuticas. Los aminoglucósidos se unen poco a proteínas y no penetran en el sistema nervioso central, sin embargo, pueden atravesar la placenta. Se han encontrado concentraciones relativamente altas del fármaco en riñones, cóclea y aparato vestibular, y también se ha encontrado que media de la eliminación de estos tejidos es mucho más larga que la del plasma. Los aminoglucósidos pueden producir cuatro tipos de efectos adversos relacionados con la dosis: 1) destrucción de las células sensoriales en la cóclea, 2) destrucción de las células sensoriales en el aparato vestibular, 3) daño de las células túbulo proximal en riñón y 4) parálisis neuromuscular.
La Tobramicina es bactericida a concentraciones iguales o ligeramente superiores a las inhibitorias. El esputo en la fibrosis quística muestra una acción inhibitoria sobre la actividad biológica local de los aminoglucósidos inhalados. Esto requiere que la concentración de la Tobramicina en el esputo sea entre diez y veinticinco veces mayor que la Concentración Mínima Inhibitoria para la inhibición del crecimiento de *P. aeruginosa* y la actividad bactericida, espectivamente. Se debe proceder con precaución al definir los microorganismos como sensibles o no sensibles a la Tobramicina inhalatoria.
El mecanismo de resistencia a aminoglucósidos más común, observado en cepas de *P. aeruginosa* de pacientes con fibrosis quística crónicamente infectados, es la impermeabilidad, definida como una pérdida general de susceptibilidad a todos los aminoglucósidos. Las cepas de *P. aeruginosa* de pacientes con fibrosis quística han demostrado también presentar una resistencia a aminoglucósidos adaptativa caracterizada porque las bacterias vuelven a ser susceptibles cuando se retira el antibiótico.
El tratamiento con Tobramicina aplicado en ciclos alternativos, dio lugar a una mejoría en la función pulmonar, cuyos resultados se mantuvieron por encima del valor basal durante el tratamiento y los períodos de 28 días de descanso del tratamiento. No hay datos en pacientes menores de 6 años.
No hubo indicios de que los pacientes tratados con Tobramicina tuvieran un riesgo mayor de adquirir *B. cepacia, S. maltophilia* o *A. xylosoxidans,* en comparación con lo que sería de esperar en pacientes no tratados con Tobramicina. Las especies de *Aspergillus* fueron aisladas con más frecuencia del esputo de pacientes tratados con Tobramicina; sin embargo, las secuelas clínicas como la aspergilosis broncopulmonar alérgica se presentaron de forma rara.

CONTRAINDICACIONES:
Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de su formulación.
Se debe considerar la posibilidad de que los pacientes hipersensibles a otros aminoglucósidos tópicos o sistémicos puedan ser hipersensibles a la Tobramicina.
Está contraindicada en pacientes que toman diuréticos tales como furosemida o ácido etacrínico, debido a la probable ototóxicidad.

ADVERTENCIAS:
En general, se observan signos y síntomas de nefrotoxicidad y ototoxicidad a niveles sistémicos de Tobramicina más altos que los alcanzables por inhalación a la dosis clínica recomendada.
La administración de Tobramicina inhalatoria durante 28 días consecutivos mostró signos ligeros, inespecíficos y totalmente reversibles de irritación del tracto respiratorio, y signos de toxicidad renal a las dosis más altas. No se han realizado estudios de toxicidad sobre la función reproductora con Tobramicina inhalatoria, la administración subcutánea de dosis de hasta 100 mg/kg/día durante la organogénesis en ratas no resultó ser teratogénica; En conejos, la administración subcutánea de dosis de 20-40 mg/kg produjo toxicidad materna y abortos, pero no mostró indicios de signos teratogénicos; teniendo en cuenta los datos disponibles de animales, no se puede descartar un riesgo de toxicidad a niveles de exposición prenatal. La Tobramicina no mostró ser genotóxica.
La Tobramicina debe usarse con precaución en pacientes con sospecha o confirmación de alteración renal, auditiva, vestibular o neuromuscular, o con hemoptisis grave activa.
La función renal y del octavo par craneal deben controlarse estrictamente en pacientes con sospecha o confirmación de insuficiencia renal, así como en aquellos cuya función renal es normal al principio pero que desarrollan signos de la misma durante el tratamiento.
La evidencia de alteración renal, vestibular y/o auditiva requiere la interrupción del tratamiento o el ajuste de la dosis.
La concentración sérica de Tobramicina sólo debe controlarse mediante extracción de sangre. La contaminación de la piel de los dedos durante la preparación y nebulización de la Tobramicina puede dar lugar a un falso aumento de los niveles séricos del fármaco. Esta contaminación no puede evitarse completamente con el lavado de manos previo a los análisis.
Broncoespasmo: La administración por vía inhalatoria de medicamentos puede ser causa de broncoespasmo. La primera dosis de Tobramicina debe administrarse bajo supervisión médica, y en caso de que el empleo de un broncodilatador forme parte del régimen de tratamiento actual del paciente, éste deberá administrarse antes de la nebulización. Debe medirse el volumen espirado forzado antes y después de la nebulización. Si existen indicios de broncoespasmo inducido por el tratamiento en un paciente que no reciba un broncodilatador, la prueba debe ser repetida en otra ocasión utilizando un broncodilatador. La aparición de broncoespasmo en presencia de tratamiento con un brocodilatador puede indicar una reacción alérgica. En caso de sospecha de reacción alérgica, debe interrumpirse la administración de Tobramicina. El broncoespasmo debe tratarse según criterio médico.
Trastornos neuromusculares: La Tobramicina debe utilizarse con mucha precaución en pacientes con trastornos neuromusculares, tales como Parkinson u otras afecciones caracterizadas por miastenia, incluida la miastenia gravis, puesto que los aminoglucósidos pueden agravar la debilidad muscular a causa de su potencial efecto tipo curare sobre la función neuromuscular.
Nefrotoxicidad: El medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal conocida o sospechada, y deben controlarse las concentraciones séricas de Tobramicina, se recomienda realizar controles de los niveles séricos tras dos o tres administraciones para así ajustar la dosis si fuese necesario, también en intervalos de tres o cuatro días durante el tratamiento. En el caso de cambios en la función renal, se deben realizar controles de los niveles séricos con más frecuencia y la dosis o los intervalos entre dosis deben ajustarse. La práctica clínica actual recomienda evaluar la función renal basal. La función renal debe ser reevaluada periódicamente, mediante controles regulares de las concentraciones de urea y creatinina al menos cada 6 ciclos completos (180 días) de tratamiento con Tobramicina inhalatoria. Si existen indicios de nefrotoxicidad, debe interrumpirse el tratamiento hasta que su concentración sérica mínima sea inferior a 1 µg/ml. Posteriormente, el tratamiento puede reanudarse según criterio médico. Los pacientes que estén recibiendo un tratamiento parenteral simultáneo con aminoglucósidos deben ser cuidadosamente controlados debido al riesgo de toxicidad acumulativa.
El control de la función renal es especialmente importante en pacientes de edad avanzada, en los que la función renal puede estar disminuida sin que ello sea evidente en los resultados de las pruebas de detección habituales. La determinación del aclaramiento de creatinina puede resultar de mayor utilidad.
La orina debe examinarse para detectar cualquier aumento de la excreción de proteínas, células y cilindros. La creatinina sérica o el aclaramiento de creatinina (con preferencia sobre la urea plasmática) deben medirse de forma periódica.
Ototoxicidad: Se ha comunicado ototoxicidad, en forma de toxicidad auditiva (hipoacusia o audiometría anormal) y vestibular (vértigo, ataxia o mareo), con el uso de aminoglucósidos. El tratamiento con Tobramicina, podría ocasionar hipoacusia y vértigo moderados y reversibles.
El profesional médico debe evaluar la posibilidad de que los aminoglucósidos puedan causar toxicidad vestibular y coclear, por lo que debe valorar la función auditiva a lo largo de todo el período de tratamiento con Tobramicina. En pacientes con riesgo aumentado de ototoxicidad debido a un tratamiento sistémico con aminoglucósidos previo y prolongado, puede ser necesario realizar valoraciones audiométricas antes de iniciar el tratamiento con Tobramicina. Ante la aparición de acúfenos se debe actuar con precaución, puesto que constituyen un síntoma de ototoxicidad. Si el paciente refiere acúfenos o pérdida de la capacidad auditiva durante el tratamiento con aminoglucósidos, el médico debe considerar la necesidad de realizar pruebas auditivas. En pacientes ancianos y cuando sea posible someterlos a evaluación, se recomienda realizar audiometrias seriadas, especialmente si se trata de pacientes de alto riesgo. Los pacientes que estén recibiendo un tratamiento parenteral simultáneo con aminoglucósidos deben ser controlados según criterio médico, teniendo en cuenta el riesgo de toxicidad acumulativa.
Hemoptisis: La inhalación de soluciones nebulizadas puede provocar tos. Sólo se recomienda el uso de Tobramicina inhalatoria en pacientes con hemoptisis grave activa en caso de que los beneficios del tratamiento se consideren superiores a los riesgos de producir una hemorragia adicional.
Resistencia microbiana: El tratamiento con Tobramicina inhalatoria puede derivar en un incremento de la concentración mínima inhibitoria del aminoglucósido frente a las cepas de *P. aeruginosa*. Existe riesgo teórico de que los pacientes tratados con Tobramicina inhalatoria puedan desarrollar cepas de *P. aeruginosa* resistentes a la Tobramicina intravenosa. No existen datos en pacientes con infecciones por *Burkholderia cepacia.*
Capacidad para conducir: No se han realizado estudios sobre efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria. No obstante, se debe advertir a los pacientes que van a conducir o manejar maquinaria sobre la posible aparición de mareos y/o vértigo.

Restricciones de uso durante embarazo y lactancia - Uso pediátrico
La Tobramicina no debe emplearse durante el embarazo o la lactancia, el profesional médico evaluará rigurosamente si los beneficios para la madre superan los riesgos para el feto o para el recién nacido.
Embarazo: No existen datos suficientes sobre el uso de Tobramicina inhalatoria en mujeres embarazadas. Estudios en animales no indican que la Tobramicina ejerza efectos teratogénicos, dado que no siempre la predicción en estudios con animales responde de la misma forma en humanos, y considerando que los aminoglucósidos pueden producir daños en el feto cuando se alcanzan concentraciones sistémicas elevadas en mujeres embarazadas (por ejemplo, sordera congénita). El tratamiento con Tobramicina durante el embarazo deberá ser usado únicamente si es claramente necesario y bajo estricta supervisión médica, debiendo la paciente ser informada ya sea que se encuentre embarazada al comienzo del tratamiento o si durante el mismo queda embarazada, del riesgo potencial para el feto debido a su característica de atravesar la placenta.
Lactancia: La Tobramicina sistémica se excreta en la leche materna. Se desconoce si Tobramicina inhalatoria da lugar a concentraciones en suero lo suficientemente altas como para que sea detectada en la leche materna. No obstante su uso durante la lactancia no se recomienda y queda bajo estricto control médico debido al riesgo potencial de ototoxicidad y nefrotoxicidad en lactantes, debiéndose decidir entre discontinuar la lactancia o interrumpir el tratamiento con Tobramicina.
Uso pediátrico: Su efecto no ha sido establecido en niños menores de 6 años, por lo cual no se recomienda su uso.

REACCIONES ADVERSAS:
Las reacciones adversas más frecuentes fueron relativas al aparato respiratorio (tos, estertores, disnea, aumento de la expectoración, reducción del volumen espirado forzado.
Infecciones e infestaciones: Poco frecuentes: candidiasis oral. Muy raras: infección micótica.
Trastornos del oído y del laberinto: Poco frecuentes: vértigo, hipoacusia. Raras: acúfenos, pérdida auditiva, afonía. Muy raras: alteraciones del oído, otalgia.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: disnea, tos, estertores,