Reacciones adversas
TOBRAMICINA fue generalmente bien tolerada.
Pacientes que recibieron TOBRAMICINA en períodos alternados de 28 días con el fármaco y 28 días sin el fármaco, además de su terapia estándar para tratamientos de fibrosis quística durante un total de 24 semanas.
La alteración de la voz y tinnitus fueron las únicas reacciones adversas informadas por pacientes tratados con TOBRAMICINA.

Sobredosis
Los signos y síntomas de toxicidad aguda por sobredosis de TOBRAMICINA i.v. incluyen mareo, tinnitus, vértigo, pérdida de la agudeza auditiva de tonos agudos, insuficiencia respiratoria y bloqueo neuromuscular.
La administración por la inhalación provoca una biodisponibilidad sistémica baja de TOBRAMICINA.
TOBRAMICINA no es significativamente absorbida después de la administración oral.
Las concentraciones en suero de TOBRAMICINA pueden resultar útiles en el monitoreo de sobredosis.
En todos los casos de sospecha de sobredosis, los médicos deben contactar al Centro de Control de Intoxicación Regional para información acerca del tratamiento efectivo. En caso de sobredosis deberá considerarse la posibilidad de las interacciones en la disponibilidad de este.
Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:
-Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez
(011) 4962-2247 o 4962-6666
-Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658 -7777
-Hospital Fernández (011) 4801-7767 / 4808-2655

Presentaciones
Envases conteniendo 7, 14, 28 y 56 ampollas.

Conservación
TOFIB deberá conservarse en heladera a 2-8 °C. Al extraerlo de la heladera o si no hubiera heladera disponible, TOBRAMICINA puede ser resguardada a temperatura ambiente (hasta 25 °C) hasta 28 días.
TOBRAMICINA no deberá utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en la ampolla cuando se lo guarde en la heladera (2-8 °C), o después de 28 días cuando se encuentra guardada a temperatura ambiente (25 °C).
No deberá utilizar TOBRAMICINA si está turbio o si se encuentran partículas en la solución.
Las ampollas de TOBRAMICINA no deberán ser expuestas a la luz intensa. La solución en la ampolla es levemente amarilla, pero puede oscurecerse con el tiempo si no se guarda en heladera; sin embargo, el cambio de color no indica ningún cambio en la calidad del producto en la medida que esté guardada dentro de las condiciones de almacenamiento recomendadas.

Precauciones especiales de almacenamiento
Conservar protegido de la luz en su estuche original.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO

Este medicamento debe expenderse bajo receta médica y, no puede repetirse sin una nueva receta.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N° 50.561
Dirección Técnica: Leticia Fabbri MN 11.455 – Farmacéutica.
BIOSINTEX S.A. – Salom 657 C1277ABG C.A.B.A.

Elaborado en: Sub. Perdomo 1619, Ituzaingó, Prov. de Buenos Aires.

Biosintex

TEC12023/01

Tofib®
Tobramicina
Solución para inhalar

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Sólo para Inhalaciones con nebulizador.
No contiene conservantes.

Fórmula cualicuantitativa
Cada ampolla de solución para inhalar contiene:
TOBRAMICINA 300 mg
Cloruro de sodio 11,25 mg
Ácido sulfúrico c.s.p. pH 6
Hidróxido de sodio csp pH 6
Agua para inyectable csp 5 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Descripción
TOFIB ES UNA SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN. Es una solución acuosa estéril, no pirogénica, clara ligeramente amarilla con el pH y la salinidad ajustada específicamente para administración con un nebulizador.

Acción farmacológica
Antibiótico aminoglucósido.

Farmacocinética
TOBRAMICINA es una molécula catiónica polar que no atraviesa fácilmente las membranas epiteliales.
La biodisponibilidad de TOBRAMICINA puede variar a causa de las diferencias individuales en el tipo de nebulizador empleado y de la patología de las vías respiratorias; independientemente de la droga en sí.
Posterior a la administración indicada, la TOBRAMICINA permanece concentrada en las vías respiratorias.

Eliminación:
La vida media de eliminación de TOBRAMICINA del suero es de aproximadamente 2 horas después de la administración intravenosa (i.v). Se asume que después de la inhalación, la TOBRAMICINA absorbida se comporta similarmente a la administración i.v. de TOBRAMICINA.
Este fármaco absorbido sistémicamente es eliminado principalmente por filtración glomerular.
Después de la administración de TOBRAMICINA, la porción no absorbida es probablemente eliminada principalmente en esputo expectorado.

Microbiología
TOBRAMICINA es un antibiótico aminoglucósido producido por Streptomyces tenebrarius.
Actúa primariamente interrumpiendo la síntesis proteica, provocando un cambio de permeabilidad en la membrana de la célula alterada, ruptura de la capa celular y eventual muerte de la célula.
TOBRAMICINA tiene una actividad in vitro sobre una amplia gama de organismos gram-negativos incluyendo Pseudomonas aeruginosa. Es bactericida en concentraciones iguales o levemente mayores que las concentraciones inhibitorias.

Pruebas de susceptibilidad
Una única muestra de esputo de un paciente con fibrosis quística puede contener múltiples morfotipos de Pseudomonas aeruginosas y cada morfotipo puede tener un nivel diferente de susceptibilidad in vitro a TOBRAMICINA.
El tratamiento durante 6 meses con TOBRAMICINA: en dos estudios clínicos, no afectó la susceptibilidad de la mayoría de los aislamientos de P. aeruginosa, sin embargo, se observó un aumento de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) en algunos pacientes. El significado clínico de esta información no ha sido establecido claramente en el tratamiento de P. aeruginosa en pacientes con fibrosis quística.
Los métodos de prueba de susceptibilidad antimicrobiana in vitro utilizadas para terapia parental de TOBRAMICINA pueden ser utilizados para monitorear la susceptibilidad de P. aeruginosas aislada de los pacientes con fibrosis quística. Si se observara una disminución en la susceptibilidad, los resultados deberán ser informados al clínico. Los puntos de susceptibilidad establecidos para la administración parenteral de TOBRAMICINA no se aplican a la administración nebulizada de TOBRAMICINA.
La relación entre los resultados de las pruebas de susceptibilidad in vitro y el resultado clínico con terapia TOBRAMICINA no es clara.
TOBRAMICINA está específicamente formulada para ser administrada por inhalación y cuando es inhalada, se concentra en las vías respiratorias.

Indicaciones y uso
TOBRAMICINA está indicado para el manejo de pacientes con fibrosis quística con P. aeruginosa.
La seguridad y eficacia no han sido demostradas en:
- Pacientes menores de 6 años
- Pacientes con un volumen espiratorio esforzado (VEF 1) < 25% o > 75% pronosticado
- Pacientes que presenten colonias de Burkholdería cepacia

Contraindicaciones
TOBRAMICINA está contraindicada en pacientes con una hipersensibilidad conocida a cualquier aminoglucósido.

Dosis y administración
Este medicamento no es para administración subcutánea, intravenosa ni intratecal. La dosis recomendada tanto para los pacientes adultos como pediátricos de 6 años de edad y mayores, es de una ampolla de uso único (300 mg) administrado por inhalación en dos veces por día durante 28 días.
La dosis es independiente del peso del paciente. Todos los pacientes deben recibir 300 mg b.i.d. Las dosis deberán administrarse con una separación de 12 horas en lo posible, y no deben administrarse con una diferencia de menos de seis horas.
TOBRAMICINA es inhalado mientras el paciente se encuentra sentado o en posición vertical y respirando normalmente a través de la boquilla del nebulizador. Los clips nasales pueden ayudar al paciente a respirar por la boca.
TOBRAMICINA se administra en períodos alternativos de 28 días. Después de 28 días de terapia, los pacientes deben detener la terapia con TOBRAMICINA durante los próximos 28 días, y luego reanudar el próximo ciclo de 28 días con el fármaco y 28 días sin el fármaco.

Administración
TOBRAMICINA se administra por inhalación durante un período de aproximadamente 15 minutos, utilizando un nebulizador reutilizable. TOBRAMICINA no deberá ser diluido ni mezclado con desoxirribonucleasa en el nebulizador.

Advertencias
Debe tenerse precaución cuando se prescribe TOBRAMICINA a pacientes con disfunciones renales, auditivas, vestibulares o neuromusculares conocidas o supuestas.
Los pacientes que reciban terapia parenteral con un aminoglucósido en forma concomitante deberán ser monitoreados como sea apropiado clínicamente. Los aminoglucósidos pueden causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.
Los aminoglucósidos atraviesan la placenta, la estreptomicina ha sido asociada con varios informes de sordera congénita bilateral, irreversible y total en pacientes pediátricos expuestos in útero.
Los pacientes que utilizan TOBRAMICINA durante el embarazo, o quedan embarazadas mientras toman TOBRAMICINA, deberán ser informadas del riesgo potencial, hacia el feto.

Ototoxicidad
Se midió considerando las manifestaciones de pérdida de la audición, o mediante las evaluaciones audiométricas. Los resultados demostraron que con la terapia de TOBRAMICINA no se manifestó Ototoxicidad.
Sin embargo, ocurrió tinnitus transitorio en algunos pacientes tratados.
El tinnitus es un síntoma centinela de ototoxicidad y por lo tanto, el comienzo de este síntoma confirma precaución (ver REACCIONES ADVERSAS). La ototoxicidad, manifestada como toxicidad auditiva y vestibular, ha sido informada con aminoglucósidos parenterales.
Durante experiencias de posventa, ha sido informada pérdida de la audición por algunos pacientes que recibieron TOBRAMICINA y el uso extensivo, previo o concomitante de aminoglucósidos parenterales. La toxicidad vestibular puede ser manifestada por vértigo, ataxia o mareos.
Se han recibido reportes de pérdida de audición en pacientes que padecían fibrosis quística y fueron tratados con Tobramicina solución para inhalación.

Estos pacientes que reportaron pérdida de la audición también reportaron tinnitus.

Nefrotoxicidad
La nefrotoxicidad no fue observada durante los estudios clínicos de TOBRAMICINA, pero ha sido asociado con la clase de aminoglucósidos. Si ocurriera nefrotoxicidad en un paciente que recibe TOBRAMICINA, la terapia con TOBRAMICINA deberá ser discontinuada hasta que las concentraciones en suero disminuyan por debajo de 2 ug/ml.

Desórdenes musculares
TOBRAMICINA deberá ser utilizado con precaución en pacientes con desórdenes musculares, tales como miastenia gravis o la enfermedad de Parkinson, dado que los aminoglucósidos pueden agravar la debilidad de los músculos dado el efecto tipo curare sobre la función neuromuscular.

Broncoespasmo
El broncoespasmo puede ocurrir con inhalación de TOBRAMICINA.
Los cambios en el VEF1 medidos después de las dosis inhaladas fueron similares en los grupos tratados con TOBRAMICINA y con placebo.
El broncoespasmo deberá ser tratado como se considere médicamente apropiado.

Pruebas de Laboratorio
Audiometrías
Los estudios clínicos de TOBRAMICINA no identificaron pérdida de la audición utilizando audiometrías que evaluaron la audición hasta 8000Hz. Tinnitus puede ser síntoma centinela de ototoxicidad, y por lo tanto el inicio de este síntoma indica la toma de precaución. Los médicos deben considerar efectuar un audiograma en pacientes que muestran alguna evidencia de disfunción auditiva o que se encuentran en un mayor riesgo en la disfunción auditiva.

Concentraciones en Suero
En pacientes con función renal normal tratados con TOBRAMICINA, las concentraciones de TOBRAMICINA en suero son aproximadamente 1 ug/ml una hora después de la administración de la dosis y no requiere un monitoreo de rutina.
Las concentraciones en suero de TOBRAMICINA en pacientes con disfunción renal o pacientes tratados concomitantemente con TOBRAMICINA parenteral deberán ser monitoreadas según la opinión del médico que lo trata.

Función renal
Los estudios clínicos de TOBRAMICINA no revelaron ningún desequilibrio entre el porcentaje de pacientes en los grupos de TOBRAMICINA y placebo, quienes experimentaron como mínimo un aumento de 50% de creatinina sérica respecto a la línea de base (Ver REACCIONES ADVERSAS).
Las pruebas de laboratorio de orina y función renal deberán efectuarse según la opinión del médico que lo trata.

Interacciones entre otras Drogas
En los estudios clínicos de TOBRAMICINA, los pacientes que recibieron TOBRAMICINA concomitantemente con desoxirribonucleasa agonistas corticoesteroides inhalados, otros antibióticos activos contra Pseudomonas o aminoglucósidos parenterales demostraron perfiles de experiencia adversa similar a la población de estudio como un total.
El uso secuencial y/o concurrente de TOBRAMICINA con otros fármacos con potencial ototóxico o neurotóxico deberá ser evitado. Algunos diuréticos pueden incrementar la toxicidad del aminoglucósido alterando las concentraciones de antibiótico en suero y tejido.
TOBRAMICINA no deberá ser administrada concomitantemente con ácido etacrínico, furosemida, urea o manitol.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Deterioro de la Fertilidad
Se está realizando un estudio de dos años sobre toxicología de inhalación en ratas para evaluar el potencial carcinogénico de TOBRAMICINA.
Se ha evaluado la genotoxicidad de TOBRAMICINA con una serie de pruebas in vitro e in vivo. La prueba de Ames, efectuada con cinco cepas de ensayo, no mostró un aumento significativo en la reversión con o sin activación metabólica en todas las cepas.
TOBRAMICINA fue negativa en el ensayo de mutación inducida en linfoma de ratón, no indujo aberraciones cromosómicas en las células de los ovarios de hámster chino y fue negativa en el test de micronúcleo de ratón.
La administración subcutánea de hasta 100 mg/kg de TOBRAMICINA no afectó la conducta de apareamiento ni causó deterioro en la fertilidad de ratas hembra o machos.
No se realizaron estudios de toxicología de reproducción con TOBRAMICINA. Sin embargo, la administración subcutánea de TOBRAMICINA en dosis de 100 o 20 mg/kg/día durante organogénesis no fue teratogénica en ratas o conejos, respectivamente. Las dosis de TOBRAMICINA > 40mg/kg/día fueron severamente tóxicas para los conejos preñados e impidieron la evaluación de la teratogenicidad.

Uso en embarazo
Embarazo categoría D (ver advertencias).
Los aminoglucósidos pueden causar daño fetal (por ej: sordera congénita) cuando se administra a una mujer durante el embarazo. La ototoxicidad no fue evaluada en la descendencia durante los estudios de toxicidad de reproducción no clínicos. En caso de que TOBRAMICINA sea utilizado durante el embarazo o si la paciente quedara embarazada mientras está recibiendo TOBRAMICINA, la paciente deberá estar en conocimiento del riesgo potencial al feto.

Uso en Lactancia
No se conoce si TOBRAMICINA alcanza concentraciones suficientes con posterioridad a la administración por inhalación, como para ser eliminado en la leche materna humana. Dado el potencial de ototoxicidad y nefrotoxicidad en infantes, deberá tomarse una decisión si se discontinúa la lactancia o el tratamiento con TOBRAMICINA.
Uso en pediatría
La seguridad y eficacia de TOBRAMICINA no han sido estudiadas en pacientes pediátricos menores de 6 años.

Precauciones
Información para pacientes
Información de seguridad
TOBRAMICINA pertenece a una familia de antibióticos que ha causado pérdida de la audición, mareos, daños en los riñones y daños al feto.
Zumbido en los oídos y carraspera, fueron los síntomas que más se observaron en pacientes que recibieron TOBRAMICINA, respecto de los que recibían placebo.
Los pacientes con fibrosis quística pueden tener varios síntomas.
Algunos de estos síntomas pueden estar relacionados con las medicaciones que reciban.
Si usted tiene síntomas nuevos o agravados deberá informar a su médico.

Audición
Deberá informar al médico si tiene zumbido en los oídos, mareos, o cualquier cambio en la audición.

Daños en el riñón
Deberá informar al médico si tiene antecedentes de problemas renales.

Embarazo
Si desea quedar embarazada o se encuentra embarazada mientras se está medicando con TOBRAMICINA, deberá hablar con su médico acerca de la posibilidad que TOBRAMICINA le cause algún daño.

Lactancia
Si está amamantando a su bebé deberá consultar con su médico antes de utilizar TOBRAMICINA.

Dosificación
La dosis de 300 mg de TOBRAMICINA es la misma para todos los pacientes sin considerar la edad o el peso.
TOBRAMICINA no ha sido estudiado en pacientes menores de 6 años.
Las dosis deberán ser inhaladas cada 12 horas en lo posible y con no menos de 6 horas de separación entre ellas: No deberá mezclar TOBRAMICINA con desoxirribonucleasa en el nebulizador.
Si está recibiendo varios medicamentos, el orden recomendado es el siguiente:
Primero el broncodilatador, seguido de fisioterapia torácica, luego otros medicamentos por inhalación y finalmente TOBRAMICINA.

Cronograma del tratamiento: Debe administrarse TOBRAMICINA en ciclos repetidos de 28 días con el fármaco seguido por 28 días sin el fármaco. Durante cada período de 28 con TOBRAMICINA deberá administrarse dos veces en el día.

COMO ADMINISTRAR TOBRAMICINA

ESTA INFORMACIÓN NO ESTÁ DESTINADA A REEMPLAZAR LA CONSULTA CON SU MÉDICO Y EL EQUIPO DE TERAPIA RESPECTO DE LA TOMA APROPIADA DE LA MEDICACIÓN O LA UTILIZACIÓN DEL EQUIPO DE INHALACIÓN

TOBRAMICINA está formulada específicamente para la inhalación utilizando un nebulizador.
TOBRAMICINA puede ser administrado en el hogar, escuela o trabajo.
Las instrucciones siguientes indican el modo de utilizar el compresor y el nebulizador para la administración de TOBRAMICINA.

Necesitará los siguientes elementos
- Ampolla monodosis TOBRAMICINA
- Compresor
- Nebulizador
- Tubo para conectar el nebulizador y el compresor
- Toalla de papel o paños limpios
- Clips nasales (opcional)

Es importante que su nebulizador y su compresor funcionen apropiadamente antes de comenzar su terapia con TOBRAMICINA.

NOTA: Por favor remítase a las instrucciones del fabricante sobre el cuidado y uso para más información.

RECOMENDACIONES PARA ADMINISTRAR TOFIB AMPOLLAS

Preparación de TOFIB para inhalación:
Lávese bien sus manos con agua y jabón.
Tome una ampolla de TOBRAMICINA.
Guarde todas sus ampollas restantes en la heladera como se indica.
Coloque los componentes del nebulizador sobre una toalla de papel o paño limpio y seco.

Deberá tener los siguientes accesorios:
- Armado superior e inferior del nebulizador (Cápsula del nebulizador)
- Casquete de válvula inspiratoria
- Boquilla con válvula
- Tubo de plástico

Remueva la parte superior de la cápsula del nebulizador girándola en el sentido contrario a las aguas del reloj y luego levantar.
Coloque la parte superior del nebulizador sobre una toalla o paño limpio. Coloque el nebulizador en posición vertical sobre este.
Conecte un extremo del tubo plástico a la salida de aire del compresor. El tubo deberá ajustarse cómodamente.
Enchufe el compresor a una toma de electricidad.

Abra la ampolla de TOBRAMICINA.
Vuelque todo el contenido de la ampolla dentro de la cápsula del nebulizador.

Vuelva a colocar la parte superior del nebulizador.

Nota: para reinsertar la parte superior del nebulizador en la cápsula del nebulizador, el semicírculo en la mitad inferior del vástago deberá quedar ubicado hacia la salida del nebulizador,
Gire la parte superior del nebulizador en el sentido de las agujas del reloj hasta ajustarlo en forma segura a la cápsula del nebulizador.
Una la boquilla a la salida del nebulizador. Luego empuje firmemente el casquete de la válvula inspiratoria sobre la parte superior del nebulizador.
NOTA: el casquete de la válvula inspiratoria debe ajustarse cómodamente.
Conecte el extremo libre del tubo a la entrada de aire en la parte inferior del nebulizador y asegurarse de que el nebulizador se mantenga en posición vertical.
Presione firmemente el tubo sobre la entrada de aire.

Tratamiento con TOBRAMICINA
1.Encienda el compresor.
2.Controle el vapor continuo desde la boquilla. Si no hay vapor controle todas las conexiones del tubo y confirme que el compresor esté funcionando adecuadamente.
3.Siéntese o manténgase en posición vertical de manera tal que pueda respirar normalmente.
4.Coloque la boquilla entre los dientes y por encima de su lengua y respire normalmente sólo por la boca. Los clips nasales pueden ayudarlo a respirar sólo por la boca y no por la nariz. No obstruya el flujo de aire con la lengua.
5.Continúe el tratamiento hasta que todo el medicamento TOBRAMICINA se nebulice y no produzca más vapor. Puede escucharse un sonido de chisporroteo cuando el casquete del nebulizador se vacíe. El tratamiento total con TOBRAMICINA deberá durar aproximadamente 15 minutos en completarse.
NOTA: si usted interrumpe la nebulización porque necesita toser o descansar durante el tratamiento con TOBRAMICINA apague el compresor para resguardar su medicación. Vuelva a encender el compresor cuando esté listo para terminar su tratamiento.
6.Siga las instrucciones de limpieza y desinfección del nebulizador cuando complete su terapia.

Limpieza del nebulizador
Para reducir el riesgo de la infección, enfermedad o lesión por contaminación se deben limpiar completamente todas las partes del nebulizador después de cada tratamiento como se indica. Nunca utilice un nebulizador con la boquilla obstruida. Si la boquilla se encontrara obstruida, no se producirá el vapor en aerosol y alterará la efectividad del tratamiento. Reemplace el nebulizador en caso de producirse una obstrucción.
1.Remueva el tubo del nebulizador y desarme las partes del nebulizador.
2.Lave todas las partes (excepto el tubo) con agua caliente y jabón líquido para la vajilla.
3.Enjuague minuciosamente con agua caliente y sacuda el agua.
4.Seque al aire o manualmente las partes del nebulizador sobre un paño limpio sin hilachas. Rearme el nebulizador cuando esté seco y guárdelo.
5.Puede también lavar todas las partes del nebulizador en un lavavajilla (excepto el tubo).
6.Coloque las partes del nebulizador en un cesto del lavavajilla, luego coloque sobre el soporte superior de la máquina. Cuando se completó el ciclo, saque y seque las partes.

Desinfección del nebulizador
Su nebulizador es solo para uso personal.
No comparta su nebulizador con otra persona.
Debe desinfectar regularmente el nebulizador.
En caso de que usted no cumpliera con estas indicaciones podría provocar una enfermedad grave o fatal.
Limpie el nebulizador como se indica precedentemente. Durante el tratamiento, sumerja todas las partes del nebulizador (excepto el tubo), día por medio en una solución de 1 parte de vinagre blanco destilado y 3 partes de agua corriente caliente durante 1 hora.
Puede sustituir los desinfectantes para el equipamiento respiratorio (tal como control III) por vinagre blanco destilado (siga las instrucciones del fabricante para mezclar).
Enjuague todas las partes del nebulizador completamente con agua corriente caliente y seque con un paño limpio sin hilachas. Deseche la solución de vinagre cuando se complete la desinfección.
Las partes del nebulizador (excepto el tubo) también pueden desinfectarse al hervirlas en agua durante 10 minutos completos.
Seque las partes sobre un paño limpio sin hilachas.

Cuidado y uso del compresor
Siga las instrucciones del fabricante para el cuidado y uso del compresor.

Cambio de filtros
Los filtros del compresor deberán ser cambiados cada 6 meses o antes si el filtro se torna completamente gris.

Limpieza del compresor
Cuando la tecla de encendido se encuentra en posición de Apagado desenchufe el cable del tomacorriente de la pared.
Limpie la parte extrema de la cabina del compresor con un paño limpio y humedecido cada tanto para mantenerlo libre del polvillo.

Precaución: No sumerja en agua, si lo hace, dañara el compresor.