



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

TOBRAMICINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA INTRAMUSCULAR (IM) Y VIA INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Aminoglucósidos antibacterianos.

Código ATC: J01GB.01

3.1. Farmacodinamia

La tobramicina es un antibiótico del grupo de los aminoglucósidos con actividad bactericida. Penetra la membrana celular bacteriana y se une de manera irreversible a la sub-unidad ribosomal 30S. Se cree que dicha unión induce la lectura errónea de la información (codificación) del ARN-mensajero dando lugar a la inserción de aminoácidos incorrectos en la cadena polipeptídica en formación y a la consecuente producción de proteínas anormales que, según sugiere la investigación, se incorporan a la membrana citoplasmática alterando su permeabilidad y favoreciendo con ello la entrada de más moléculas del antibiótico a la célula bacteriana, lo que conduce finalmente a la muerte del microorganismo.

Ha demostrado actividad *in vitro* y en infecciones clínicas frente a bacterias Gram (+) y Gram (-) como:

Gram (+): *Staphylococcus spp.* (coagulasa positivas y coagulasa negativas).

Gram (-): *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.* (indol positivas e indol negativas), *Providencia spp.* y *Serratia spp.*

3.2. Farmacocinética

Luego de su administración IM en adultos (en dosis de 1 mg/kg) la tobramicina se absorbe completamente generando concentraciones plasmáticas pico de 4-6 mcg/mL en 30-90 minutos que declinan lentamente, pero manteniendo niveles mesurables hasta por 8 horas. Con la infusión IV por 30-60 minutos de una dosis igual se alcanzan las mismas concentraciones, aunque en un tiempo menor. Se absorbe escasamente en el tracto gastrointestinal.





La Tobramicina se distribuye ampliamente a los tejidos y fluidos corporales (Vd: 0.2-0.4 L/kg), excepto al sistema nervioso central donde sólo penetra (parcialmente) en presencia de meninges inflamadas. Cuando se administra en dosis elevadas y por períodos prolongados, una pequeña cantidad puede acumularse en los tejidos. Se une en menos de un 10% a proteínas plasmáticas; se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades y atraviesa la barrera placentaria.

No sufre metabolismo en forma apreciable y se elimina por vía renal mediante filtración glomerular. Alrededor de un 93% de la dosis es recuperada como droga intacta en la orina al cabo de 24 horas. Su vida media de eliminación en adultos es de 2-3 horas y se incrementa en pacientes con insuficiencia renal.

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

No se han desarrollado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de la tobramicina. Los ensayos de mutagenicidad *in vivo* e *in vitro* realizados han resultado negativos. Los estudios de reproducción en ratas, ratones y conejos expuestos a dosis sistémicas de tobramicina hasta 33 veces superiores a la dosis usual en humanos no mostraron evidencias de teratogenicidad ni trastornos o alteraciones de la fertilidad.

4. INDICACIONES

Tratamiento de infecciones causadas por gérmenes sensibles a la Tobramicina.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Las dosis por vía intramuscular (IM) e intravenosa (IV) son las mismas.

Prematuros y neonatos a término con menos de 7 días: 5 mg/kg/día, dividido cada 12 horas.

Neonatos con más de 7 días, lactantes y niños: 6 a 7,5 mg/kg/día, dividido cada 8 horas.

Adultos: 3 mg/kg/día dividido cada 8 horas. En infecciones graves: 5 mg/kg/día, cada 8 ó cada 6 horas, con reducción a 3 mg/kg/día tan pronto como la condición clínica lo permita.

5.2. Dosis máxima diaria

Las dosis usuales establecidas. El uso de dosis mayores no genera beneficio adicional alguno desde el punto de vista terapéutico y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.





5.3. Dosis en pacientes especiales

Insuficiencia renal: Se debe ajustar la dosis con base en los valores de depuración de creatinina del paciente o, de ser posible, conforme al nivel plasmático del antibiótico, procurando evitar niveles máximos (60 minutos después de la inyección) superiores a 12 mcg/mL y niveles mínimos (justa antes de la siguiente dosis) superiores a 2 mcg/mL.

Se han sugerido diversos esquemas de ajuste basados en los valores de creatinina sérica. Uno de ellos propone iniciar con la dosis usual que corresponda (según el paciente y su condición), seguida por dosis de mantenimiento a intervalos (en horas) calculados multiplicando el valor de creatinina sérica del paciente (en mg/100 mL) por seis (6). Así, por ejemplo, un paciente adulto de 60 kg con una dosis inicial de 60 mg (1 mg/kg) y una creatinina sérica de 2 mg/100 mL, recibiría 60 mg de tobramicina cada 12 horas (2 x 6).

Otro método plantea iniciar con la dosis usual que corresponda (según el paciente y su condición), seguida por dosis de mantenimiento calculadas dividiendo el valor de la dosis inicial entre el valor de creatinina sérica del paciente (en mg/100 mL) para ese momento, administradas cada 8 horas. Así, por ejemplo, un paciente de 60 kg con dosis inicial de 60 mg (1 mg/kg) y una creatinina sérica de 2 mg/100 mL, recibiría 30 mg ($60 \div 2$) de Tobramicina cada 8 horas.

Insuficiencia hepática: No se requieren ajustes de dosificación.

Ancianos: No se requieren ajustes de dosificación, salvo que exista disfunción renal.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administración intramuscular (IM): Administrar el contenido de la ampolla sin diluir mediante inyección intramuscular profunda.

Administración mediante infusión intravenosa (IV): Diluir el contenido de la ampolla con 50-100 mL de solución de cloruro de sodio al 0.9% u otro vehículo compatible (en pacientes pediátricos usar un volumen proporcionalmente menor) y administrar mediante infusión IV en un período de 20 a 60 minutos. La estabilidad de la solución resultante tras la reconstitución según se indica será la que señale el fabricante en el prospecto del producto.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)





- Muy raras (<1/10.000)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Frecuencia no conocida: Leucopenia, granulocito penia, trombocitopenia, eosinofilia, anemia.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Náusea, vómito.
Frecuencia no conocida: Diarrea.

Trastornos hepato-biliares

Frecuencia no conocida: Aumento de transaminasas, aumentos de bilirrubina.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Pérdida de apetito.
Frecuencia no conocida: Reducción de niveles séricos de calcio, magnesio, sodio y potasio, sed.

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: Incrementos del nitrógeno uréico sanguíneo y de la creatinina sérica, oliguria, albuminuria, azotemia, presencia de cilindros, leucocitos y eritrocitos en orina, alteración de la frecuencia de micción o del volumen de orina.
Frecuencia no conocida: Falla renal aguda.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Cefalea, mareos.
Frecuencia no conocida: Letargia, ataxia, confusión, desorientación, convulsiones.

Trastornos respiratorios

Muy frecuentes: Apnea.
Frecuencia no conocida: Parálisis respiratoria.

Trastornos músculo-esqueléticos

Muy frecuentes: Parálisis muscular aguda.
Poco frecuentes: Debilidad muscular, temblores.
Frecuencia no conocida: Artralgia.

Trastornos del oído y laberinto

Muy frecuentes: Vértigo, tinnitus, sensación de taponamiento, pérdida de la audición.





Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción, prurito, eritema.

Frecuencia no conocida: Dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Angioedema, anafilaxia.

Trastornos generales

Frecuencia no conocida: Dolor en el sitio de la inyección, fiebre medicamentosa.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El uso simultáneo o secuencial de aminoglucósidos -incluida la tobramicina- por cualquier vía de administración con fármacos potencialmente nefrotóxicos u ototóxicos aumenta por efecto aditivo el riesgo de reacciones renales y auditivas graves. Tales medicamentos incluyen: Anfotericina B, Vancomicina, antivirales (como Aciclovir, Ganciclovir, Foscarnet y antirretrovirales), Bacitracina, Clindamicina, inmunosupresores (como Ciclosporina y Tacrolimus), Colistina, Polimixina B, Pentamidina, antineoplásicos (como Daunorubicina, Ifosfamida, Cisplatino y Metotrexato), algunas cefalosporinas (como Cefaloridina y Cefalotina), Metoxiflurano, antiinflamatorios no esteroideos, Ácido Acetilsalicílico, otros aminoglucósidos, Alopurinol, Manitol y diuréticos de asa (como Furosemida y Acido Etacrínico), entre otros.

Se ha sugerido que los fármacos con actividad supresora de las náuseas y/o vómitos de origen vestibular o por vértigo (como la Prometazina y algunos antihistamínicos como Difenhidramina, Buclizina y Meclizina) podrían enmascarar los síntomas de la ototoxicidad asociada a la Tobramicina.

Los bloqueantes neuromusculares (como Succinilcolina, Tubocurarina, Pancuronio, Vecuronio, Rocuronio y similares), los anestésicos generales y las transfusiones masivas de sangre anticoagulada con citrato pueden potenciar el bloqueo neuromuscular asociado al uso de aminoglucósidos en general y conducir a parálisis respiratoria.

En neonatos prematuros se ha observado que la Indometacina puede disminuir la depuración renal de los aminoglucósidos y producir aumentos en sus concentraciones séricas.





En pacientes con insuficiencia renal la actividad de los aminoglucósidos puede ser reducida por antibióticos betalactámicos.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Dado que existe evidencia clínica de sensibilidad cruzada entre antibióticos aminoglucósidos, antes de iniciar un tratamiento con tobramicina debe investigarse cuidadosamente en el paciente la ocurrencia previa de manifestaciones de hipersensibilidad a otros aminoglucósidos.

El uso de aminoglucósidos, incluida la Tobramicina, está asociado a la ocurrencia de reacciones de neurotoxicidad cuya manifestación más común es la ototoxicidad bilateral parcial o total y por lo general irreversible, debida a lesión del VIII par craneal. Dicha complicación puede presentarse con trastornos vestibulares como mareo, nistagmo, vértigo o ataxia y síntomas auditivos como tinnitus, zumbidos en ambos oídos y pérdida progresiva de la audición. Sucede con mayor frecuencia en pacientes con altas dosis o tratamientos prolongados y en aquellos con falla renal pre-existente. En la mayoría de los casos, y debido a su lenta evolución, la condición podría no ser evidente sino hasta después de culminado el tratamiento. Por ello, durante la terapia con Tobramicina se recomienda la realización frecuente de pruebas de audiometría orientadas a la detección precoz de una ototoxicidad en desarrollo. En caso positivo, se deberá considerar la suspensión del tratamiento.

Los diuréticos potentes como la Furosemida y el Ácido Etacrínico aumentan por efecto aditivo o por incremento de las concentraciones séricas de Tobramicina el riesgo de ototoxicidad.

Se ha observado bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria durante el tratamiento con aminoglucósidos. El riesgo de ocurrencia resulta particularmente elevado en pacientes que reciben anestésicos, bloqueantes neuromusculares o transfusiones de sangre anticoagulada con citrato. En pacientes con desórdenes musculares como miastenia gravis o enfermedad de Parkinson se debe considerar la posibilidad de agravamiento de la debilidad muscular. Usar con precaución.

Los aminoglucósidos en general pueden provocar reacciones de nefrotoxicidad que incluyen necrosis tubular, aumentos de creatinina sérica y del nitrógeno uréico





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

sanguíneo, proteinuria, albuminuria, azotemia, oliguria, nefropatía tóxica y falla renal aguda. La incidencia es mayor en pacientes con insuficiencia renal pre-existente y en quienes reciben dosis elevadas o tratamientos prolongados. La edad avanzada y la deshidratación incrementan el riesgo. Por ello, previo al inicio de un tratamiento con Tobramicina y periódicamente durante el mismo se deberá evaluar la función renal del paciente y, en caso necesario, ajustar la dosificación. Así mismo, se debe garantizar en todo momento la adecuada hidratación del paciente.

El uso simultáneo o secuencial de Tobramicina con fármacos potencialmente nefrotóxicos aumenta la posibilidad de daño renal (ver: INTERACCIONES).

En los estudios de susceptibilidad bacteriana, la tobramicina mostró resistencia cruzada con la Gentamicina, exceptuando los microorganismos acinetobacter calcoaceticus y pseudomonas aeruginosa.

Las concentraciones plasmáticas de Tobramicina deberán cuantificarse siempre que sea posible a objeto de asegurar una dosificación adecuada y evitar niveles potencialmente tóxicos. Para ello se recomiendan determinaciones a partir de la tercera dosis y a intervalos de 3-4 días durante el tratamiento. Las concentraciones pico obtenidas 30-90 minutos después de la inyección IM ó 30-60 minutos después de la inyección IV no deben ser superiores a 12 mcg/ml y las concentraciones valle medidas justo antes de la siguiente dosis no deben superar los 2 mcg/mL.

La duración del tratamiento, por lo general, es de 7-10 días. En infecciones graves y complicadas que requieran un tratamiento por mayor tiempo, debe reconsiderarse el uso de Tobramicina. En caso de mantenerse se recomienda control más frecuente que el usual de las funciones renal, auditiva y vestibular, así como de los niveles séricos del antibiótico (cuando esto sea posible).

La tobramicina debe usarse con precaución extrema en prematuros y recién nacidos a término debido a la inmadurez renal de estos pacientes y consecuente posibilidad de aumento de la vida media plasmática del fármaco.

Dado que con el uso de aminoglucósidos en general se han descrito casos de hipocalcemia, hipomagnesemia e hipopotasemia de severidad variable, durante el tratamiento con Tobramicina se recomienda vigilar con regularidad los niveles séricos de calcio, magnesio y potasio, sobre todo en pacientes con disfunción renal, a objeto de corregir alteraciones si éstas se presentan.





El uso prolongado puede ocasionar sobrecrecimiento de organismos resistentes o no susceptibles, incluyendo hongos patógenos.

8.2. Embarazo

Aunque en los ensayos experimentales no se ha evidenciado teratogenicidad con la tobramicina, con el uso de aminoglucósidos en general se han comunicado casos de sordera congénita bilateral total irreversible vinculados a su empleo en mujeres embarazadas. Debido a ello, el uso de tobramicina durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad, en las que los beneficios del tratamiento a la madre superen claramente los riesgos potenciales sobre el feto.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que a criterio médico el balance riesgo-beneficio sea favorable.

8.3. Lactancia

Aunque existe evidencia de excreción de tobramicina en la leche materna, su limitada biodisponibilidad por vía oral hace poco probable una absorción que implique riesgos para el lactante. Su uso durante la lactancia, no obstante, dependerá de la consideración del balance riesgo/beneficio.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la tobramicina, a otros aminoglucósidos o a los excipientes del producto.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Podrían presentarse síntomas sugestivos de ototoxicidad, como tinnitus, vértigo, mareo e hipoacusia. En casos graves cabe esperar insuficiencia renal y parálisis respiratoria (debida a bloqueo neuromuscular).

10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte, con vigilancia constante de la función renal y respiratoria. En caso de bloqueo neuromuscular intenso, la administración IV de sales de calcio ayuda a revertir la condición. Podría ser necesaria la ventilación mecánica. El mantenimiento de una adecuada hidratación ayuda a prevenir la nefrotoxicidad. La hemodiálisis es de utilidad para remover el exceso de fármaco de la sangre, en especial si el paciente presenta disfunción renal. No deben emplearse diuréticos.





Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"
Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

11. TEXTOS DE EMPAQUE Y ETIQUETAS

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa e intramuscular.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que el médico lo indique.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

La vía IV solo debe usarse cuando está formalmente indicada, cuando la urgencia lo requiera y/o cuando está contraindicada otra vía, preferentemente en pacientes hospitalizados y bajo supervisión del médico.

En casos de sordera, zumbidos de oídos, mareos o cualquier otro síntoma, consulte con el médico.

El uso prolongado e indiscriminado de este producto puede ocasionar la aparición de gérmenes resistentes.

No exceda la dosis prescrita

Manténgase fuera del alcance de los niños

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES: Alergia a los componentes de la fórmula o a otros aminoglucósidos.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA Y RECIPE ARCHIVADO



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

