



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>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

TOBRAMICINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

INHALATORIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos aminoglucósidos, Otros aminoglucósidos.

Código ATC: J01GB01.

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.

Administrado por vía inhalatoria oral ha demostrado eficacia clínica en el tratamiento de infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística.

3.2. Farmacocinética

Absorción/ Distribución

La tobramicina absorbida se une en menos de un 10% a proteínas plasmáticas y se distribuye a los tejidos. Se desconoce si tras su administración por vía inhalatoria se excreta en la leche materna o si atraviesa la barrera placentaria.

Biotransformación

No sufre metabolismo en forma apreciable y se elimina inalterada por vía renal mediante filtración glomerular. La tobramicina no absorbida presente en el tracto respiratorio es eliminada en el esputo expectorado. Su vida media de eliminación en adultos es de 2 - 3 horas y se incrementa en pacientes con insuficiencia renal.

Eliminación

La eliminación de la tobramicina administrada por vía inhalatoria no ha sido estudiada.





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>

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios a largo plazo en animales para evaluar carcinogenicidad de la tobramicina inhalada no mostraron evidencias de potencial tumorigénico. Los ensayos de mutagenicidad *in vivo* e *in vitro* han resultado negativos. Aunque no se han realizado estudios de reproducción con la tobramicina por vía inhalatoria, las pruebas en conejos y ratas expuestos por vía subcutánea durante la organogénesis a dosis de 20 y 100 mg/kg/día, respectivamente, no revelaron teratogenicidad. No se observaron trastornos o alteraciones de la fertilidad.

4. INDICACIONES

Tratamiento de infecciones broncopulmonares causadas por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Polvo para inhalación oral en cápsulas de 28 mg

112 mg (4 cápsulas) cada 12 horas por 28 días, seguido por un período de 28 días sin medicación al final del cual se repite el mismo esquema.

Solución para inhalación oral en ampollas de 300 mg / 5 mL

300 mg (1 ampolla) cada 12 horas por 28 días, seguido por un período de 28 días sin medicación al final del cual se repite el mismo esquema.

Niños y adolescentes

Niños de 6 años o más

Polvo para inhalación oral en cápsulas de 28 mg

112 mg (4 cápsulas) cada 12 horas por 28 días, seguido por un período de 28 días sin medicación al final del cual se repite el mismo esquema.

Niños de 10 años o más

Solución para inhalación oral en ampollas de 300 mg / 5 mL

300 mg (1 ampolla) cada 12 horas por 28 días, seguido por un período de 28 días sin medicación al final del cual se repite el mismo esquema.

5.2. Dosis máxima

Las dosis establecidas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.





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>

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No existen datos en esta población que apoyen una recomendación a favor o en contra de un ajuste de dosis con tobramicina. Sin embargo, se recomienda usar con precaución y con evaluación periódica de los parámetros de función renal.

Insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de la dosis.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario el ajuste de la dosis.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tobramicina inhalatoria oral en pacientes menores de 6 años.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Cada producto tiene información relativa al modo de uso de su dispositivo dosificador particular. Al respecto, se debe leer el prospecto interno. Para la mayoría, por lo general, aplican las siguientes recomendaciones:

Polvo para inhalación oral en cápsulas

Lavar y secar bien las manos antes de iniciar el proceso.

Abrir el dispositivo dosificador y colocar una cápsula en la cámara de perforación.

Cerrar el dispositivo, presionar a fondo y con firmeza el botón perforador y soltarlo luego.

Expirar fuera del dispositivo, colocar la boquilla entre los dientes, apretar los labios. Y aspirar de manera fuerte y profunda hasta oír o sentir vibrar la cápsula dentro de la cámara.

Retirar el inhalador de la boca, retener el aliento por algunos segundos y expirar.

Después de unas 4 ó 5 respiraciones normales, realizar una segunda inhalación de la misma cápsula para asegurar dosificación completa.

Si está indicada otra dosis, repetir el procedimiento.

Al finalizar, enjuagar bien la boca con agua, sin tragarla.

Solución para inhalar

Vaciar el contenido de una ampolla (300 mg / 5 mL) en el depósito del nebulizador y administrar por vía inhalatoria oral durante un periodo de aproximadamente 15 minutos.

Durante la nebulización el paciente debe estar sentado o de pie en posición vertical.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)





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>

- 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 uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Raras: Laringitis.

Muy raras: Candidiasis oral, Infección fúngica.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: Linfadenopatía.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: Anorexia.

Trastornos psiquiátricos

Muy raras: Somnolencia.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Cefalea.

Raras: Mareos, afonía.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: Tinnitus, hipoacusia.

Poco frecuentes: Vértigo.

Raras: Pérdida de la audición.

Muy raras: Dolor de oído.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Ronquera, tos productiva, disfonía, sibilancias, crepitación, dolor torácico, congestión nasal.

Poco frecuentes: Faringitis, tos, disnea, broncoespasmo, disminución del volumen espiratorio forzado.

Raras: Laringitis, rinitis, asma, hemoptisis, epistaxis.

Muy raras: Hiperventilación, hipoxia, sinusitis.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náusea, vómito, dolor orofaríngeo, irritación de la garganta, disgeusia.

Poco frecuentes: Candidiasis oral, diarrea, salivación, glositis, dolor abdominal.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





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>

Raras: Ulceras bucales.

Muy raras: Diarrea.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Aumento de transaminasas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción.

Muy raras: Urticaria, prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raras: Dolor de espalda.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Astenia, pirexia, dolor de pecho.

Exploraciones complementarias

Raras: descenso de la función pulmonar.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El uso simultáneo o secuencial de aminoglucósidos como la tobramicina 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), pentamidina, bacitracina, clindamicina, inmunosupresores (como ciclosporina y tacrolimus), colistina, polimixina B, antineoplásicos (como daunorubicina, ifosfamida, cisplatino y metotrexato), algunas cefalosporinas (como cefaloridina y cefalotina), metoxiflurano, antiinflamatorios no esteroideos, ácido acetilsalicílico, alopurinol, otros aminoglucósidos, manitol y diuréticos de asa (como furosemida y ácido etacrínico), entre otros.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.





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>

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 inhalada debe investigarse cuidadosamente en el paciente la ocurrencia previa de manifestaciones de hipersensibilidad a otros aminoglucósidos.

El uso de aminoglucósidos por vía parenteral se ha asociado a la ocurrencia de reacciones de ototoxicidad debidas 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. 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 inhalada se recomienda la realización periódica de pruebas de audiometría orientadas a la detección precoz de una ototoxicidad en desarrollo. Los pacientes deben ser advertidos sobre la posibilidad de ototoxicidad e instruidos a informar de inmediato al médico si se presentan trastornos vestibulares y/o síntomas auditivos que hagan sospechar su desarrollo.

Dado que existe evidencia de nefrotoxicidad vinculada al uso de aminoglucósidos por vía parenteral, incluida la tobramicina, se debe considerar dicha posibilidad también con su administración por vía inhalatoria. Por ello, en pacientes con disfunción renal pre-existente se recomienda usar con precaución y evaluación periódica de la función renal.

Siempre que sea posible se deben cuantificar las concentraciones plasmáticas de tobramicina, en especial en pacientes con sospecha o certeza de insuficiencia renal; y ante la ocurrencia de un deterioro funcional debido al tratamiento, debe interrumpirse la administración hasta que la concentración plasmática mínima del fármaco sea inferior a 2 mcg/mL. La reanudación del tratamiento dependerá del criterio médico.

Se ha observado bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria con el uso de aminoglucósidos, incluida la tobramicina. El riesgo de dichas reacciones resulta particularmente elevado en pacientes quirúrgicos durante la anestesia o con el uso de bloqueantes neuromusculares. En pacientes con desórdenes musculares como miastenia gravis o enfermedad de Parkinson se debe considerar la posibilidad de agravamiento de la debilidad muscular con la tobramicina por vía inhalatoria. Usar con precaución.

Se debe informar a los pacientes que el producto puede provocar broncoespasmo y que, en caso de ocurrir, se debe suspender el uso e informar al médico





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>

La inhalación de soluciones nebulizadas o de pulverizaciones puede provocar tos en algunos pacientes, lo que podría resultar inconveniente cuando hay presencia de hemoptisis severa. En tales casos, por lo tanto, el uso de tobramicina inhalada debe limitarse sólo a situaciones en las que se estime que los beneficios potenciales del tratamiento superan al posible riesgo de hemorragia adicional.

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, no existen estudios adecuados que demuestren la seguridad de su administración por vía inhalatoria en mujeres embarazadas. Dado que con el uso de aminoglucósidos por vía parenteral se han comunicado casos de sordera congénita bilateral total irreversible, el empleo de tobramicina inhalada durante la gestación, por lo tanto, debe limitarse a situaciones de estricta necesidad, en las que los beneficios del tratamiento a la madre, a juicio médico, superen 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 beneficio/riesgo sea favorable.

8.3. Lactancia

Aunque no se conoce si la tobramicina administrada por vía inhalatoria se excreta en la leche materna, su escasa absorción sistémica y su muy limitada biodisponibilidad por vía oral hacen poco probable que ello, en caso de ocurrir, represente un riesgo para el lactante. Su uso durante la lactancia, no obstante, dependerá de la consideración del balance beneficio/riesgo.

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

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de tobramicina inhalatoria oral sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

9. CONTRAINDICACIONES

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





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>

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se han descrito casos de sobredosificación con la administración de tobramicina por vía inhalatoria. Aunque la limitada biodisponibilidad sistémica del fármaco tras su inhalación hace poco probable la ocurrencia de un cuadro clínico de consideración, se debe tener en cuenta que con la sobredosis por vía intravenosa o intramuscular pueden presentarse síntomas sugestivos de ototoxicidad, como tinnitus, vértigo, mareo e hipoacusia; y 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.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Inhalación Oral.

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, ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

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

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita ni interrumpa el tratamiento antes del tiempo previsto, aunque hayan desaparecido los síntomas de la infección.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Octubre de 2022



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

