

# **TOBRADOSA HALER®**

## **TOBRAMICINA 28mg**

**POLVO PARA INHALAR EN CAPSULAS DURAS**

---

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

### **Fórmula cuali-cuantitativa**

Cada cápsula dura contiene:

Tobramicina 28mg

Excipientes: 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSCP); Cloruro de Calcio; ácido Sulfúrico.  
Contenido en una cápsula dura.

Cubierta de la Cápsula: Hidroxipropilmetilcelulosa; Cloruro de Potasio; Carragenina c.s.p.

### **FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo para inhalar en cápsula dura.

Cápsulas transparentes e incoloras que contienen un polvo de blanco a blanquecino.

### **Acción terapéutica:**

Antibiótico. Código: ATC: J01GB01

### **Indicaciones terapéuticas**

TOBRADOSA HALER® en cápsulas duras está indicada para el tratamiento de las infecciones pulmonares crónicas debidas a *Pseudomonas aeruginosa* en adultos y niños a partir de 6 años de edad con fibrosis quística.

### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **Propiedades farmacodinámicas**

##### **Mecanismo de acción**

La Tobramicina es un antibiótico aminoglucósido producido por *Streptomyces tenebrarius*. Actúa fundamentalmente inhibiendo la síntesis proteica, y causando la alteración de la permeabilidad de la membrana bacteriana, la destrucción progresiva de la envoltura celular y, en última instancia, la muerte de la bacteria. Es bactericida a concentraciones iguales o ligeramente superiores a las concentraciones inhibitorias.

#### **Acción Farmacológica**

##### *Propiedades farmacodinámicas – microbiología.*

En el estudio EAGER, la distribución de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de Tobramicina en los aislamientos de *P. aeruginosa* se caracterizó por biotipos: mucoide, seco, variante de colonias pequeñas, y conjunto de biotipos. En este estudio, las evaluaciones del esputo mostraron que, al inicio, el 91% de los pacientes tratados con Tobramicina polvo para inhalar tenían aislamientos de *P. aeruginosa* con una CMI al menos de 20 veces inferior a la concentración media registrada en el esputo en los 30 minutos posteriores a la administración. Al final del tercer ciclo de administración

de 28 días, el 86% de los pacientes tratados con Tobramicina Polvo para inhalar tenían *P. aeruginosa* con una CMI al menos de 30 veces inferior y el 89% de los pacientes tratados con Tobramicina polvo para inhalar. Tenían *P. aeruginosa* con una CMI al menos 15 veces inferior a la concentración media registrada en el esputo en los 30 minutos posteriores a la administración.

El tratamiento de 25 semanas con Tobramicina polvo para inhalar en dos ensayos clínicos no afectó a la sensibilidad de la mayor parte de los aislamientos de *P. aeruginosa* estudiados. En la mayoría de las muestras, la CMI de la Tobramicina estaba comprendida entre 0,5µg/ml y 8 µg/ml. En el estudio EAGER, el tratamiento con Tobramicina polvo para inhalar no se acompañó de ninguna variación clínicamente significativa de la distribución de la CMI para el conjunto de los biotipos de *P. aeruginosa*. En los aislamientos mucoides, la distribución de la CMI se mantuvo casi idéntica a la inicial al cabo de las 25 semanas de tratamiento; en el caso de los biotipos secos se observó una ligera variación que se mantuvo por debajo del límite convencional de la resistencia para la exposición sistémica, establecido en 8 µg/ml. En todos los biotipos del grupo de Tobramicina y del grupo Tobramicina, solución para inhalar la CMI máxima se mantuvo relativamente constante a lo largo del estudio. No se ha establecido claramente la trascendencia clínica de las variaciones de las CMI para *P. aeruginosa* en el tratamiento de los pacientes con fibrosis quística. Los estudios clínicos han demostrado que el hecho de que un informe micro biológico revele la existencia de resistencias al fármaco in vitro no significa necesariamente que este no vaya a ser clínicamente beneficioso para el paciente. En el Estudio EAGER, el subgrupo de pacientes con cifras de CMI > 8µg/ml al inicio mostró una mejoría del porcentaje del VEMS teórico después de tres ciclos de tratamientos cuando se trató de Tobramicina polvo para inhalar.

### *Antibiograma*

Pueden utilizárselos métodos in vitro de antibiograma empleados en el tratamiento con Tobramicina por vía parenteral para vigilar la sensibilidad de los aislamientos de *P. aeruginosa* procedentes de pacientes con fibrosis quística. Los umbrales de sensibilidad establecidos para la administración parental de Tobramicina no se aplican a la administración por inhalación de este antibiótico. (Ver estudios clínicos).

## **Farmacocinética**

### *Absorción*

Se prevé que la exposición sistemática a la Tobramicina tras la inhalación sea consecuencia de la absorción pulmonar de la fracción de la dosis que llega hasta los pulmones, ya que la Tobramicina no se absorbe en grado apreciable cuando se administra por vía oral.

### *Concentraciones en suero*

Tras la inhalación de una dosis única de 112 mg (4 cápsulas de 28 mg) de Tobramicina polvo para inhalar en pacientes con fibrosis quística, la concentración sérica máxima (C<sub>máx</sub>) de Tobramicina era 1,02 ± 0,53 g/ml (media ± DE) y la mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima (T<sub>máx</sub>) era una hora. En comparación tras inhalar una dosis única de 300 mg de Tobramicina solución para inhalar, C<sub>máx</sub> era 1,04 ± 0,58 g/ml y la mediana de T<sub>máx</sub> era una hora. La exposición sistémica (ABC) era también similar con la dosis de 112 mg de Tobramicina polvo para inhalar y con la de 300 mg de Tobramicina solución para inhalar. Al final del ciclo de administración de 4 semanas de Tobramicina polvo para inhalar (112 mg dos veces al día), la concentración sérica máxima de Tobramicina 1 hora después de la administración era 1,99 ± 0,59 g/ml.

### *Concentración en el esputo*

Tras la inhalación de una dosis única de 112 mg (4 x 28 mg cápsulas) de Tobramicina, en pacientes con fibrosis quística, la C<sub>max</sub> de Tobramicina en el esputo fue de 1047 ± 1080 g/g (media ± DE). En comparación, tras la inhalación de una dosis única de 300 mg de Tobramicina solución para inhalar por nebulizador, la C<sub>max</sub> en el esputo fue de 737,3 ± 1028,4 g/g. La variabilidad de los parámetros farmacocinéticos fue más alta en el esputo en comparación con el suero.

### *Distribución*

Un análisis de farmacocinética poblacional de Tobramicina, en pacientes con fibrosis quística estimó el volumen aparente de distribución de la Tobramicina en el compartimento central en 84,1 litros en un paciente típico de FQ. Aunque se observó que el volumen varía con el índice de masa corporal (IMC) y la función pulmonar (como porcentaje de VMES teórico), las simulaciones basadas en modelos mostraron que las concentraciones máximas (C<sub>max</sub>) y mínimas (C<sub>mín</sub>) no se veían muy afectadas por los cambios del IMC o de la función pulmonar.

La unión de la Tobramicina a las proteínas séricas es insignificante.

### *Metabolismo*

La Tobramicina no se metaboliza y se excreta fundamentalmente inalterada en la orina.

### *Eliminación*

La Tobramicina se elimina de la circulación sistémica fundamentalmente por filtración glomerular del compuesto inalterado.

La semivida terminal aparente de la Tobramicina en suero tras la inhalación de una dosis única de 112 mg de Tobramicina polvo para inhalar fue de 3 horas aproximadamente en pacientes con fibrosis quística y coincidía con la semivida de la Tobramicina tras la inhalación de Tobramicina polvo para inhalar.

Un análisis de farmacocinética poblacional de Tobramicina, en pacientes con fibrosis quística de entre 6 y 66 años estimó el aclaramiento sérico aparente de Tobramicina en 14 litros/h. Este análisis no mostró diferencias farmacocinéticas en relación con el sexo y la edad.

### *Estudios clínicos*

El programa de desarrollo clínico de fase III se componía de dos estudios en los que se aleatorizó y se administró tratamiento a 612 pacientes con diagnóstico clínico de fibrosis quística, confirmado mediante la determinación de cloruros en el sudor por iontoforesis cuantitativa por pilocarpina, la identificación de mutaciones bien caracterizadas causantes de la enfermedad en cada gen CFTR o la observación de anomalías de la diferencia de potencial transepitelial nasal características de la FQ.

Todos los pacientes tenían  $\geq 6$  años y en la evaluación de selección presentaban un VEMS de  $\geq 25\%$  y  $\leq 80\%$  del valor normal teórico para su edad, sexo y estatura según los criterios de Knudson. Además todos estaban infectados por *P. aeruginosa*, según demostraba un cultivo de esputo o exudado faríngeo (o de lavado bronco alveolar) obtenido en los 6 meses anteriores a la selección, así como u cultivo de esputo tomado en la visita de selección. Los 395 pacientes tratados con Tobramicina polvo par inhalar se dividían casi por igual en hombres y mujeres y en mayores y menores de 20 años. Los pacientes tenían un VEMS medio inicial del 54% del valor normal teórico.

Se demostraron los siguientes efectos sobre las variables del estado de salud:

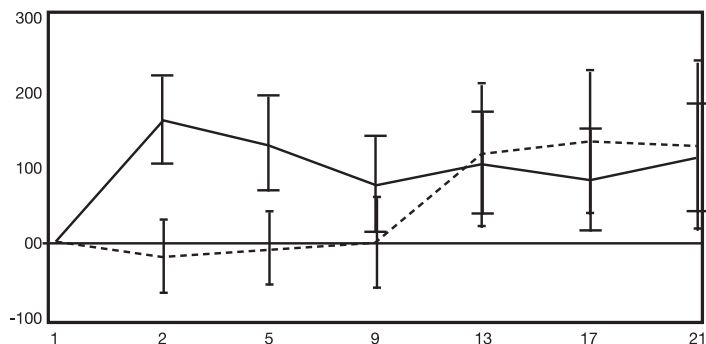
En un estudio multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo (estudio EVOLVE) se administraron 112 mg de Tobramicina polvo par inhalar dos veces al día (a la misma hora todas las mañanas y todas las tardes durante tres ciclos de 28 días con medicación y 28 días sin medicación (un período total de tratamiento de 24 semanas).

Todos los pacientes tenían menos de 22 años (media 13,3 años) y no habían recibido antibióticos antipseudomónicos inhalados en los cuatro meses anteriores a la selección; el 55,8% eran mujeres y el 84,2% eran de raza blanca. Los pacientes que fueron asignados aleatoriamente al grupo del placebo recibieron este durante el primer ciclo de tratamiento y Tobramicina, en los dos ciclos siguientes.

Tobramicina, mejoró significativamente la función pulmonar en comparación con el placebo, como quedó patente por el aumento relativo del porcentaje del VEMS teórico tras 28 días de tratamiento (figura 1). Las mejoras de la función pulmonar logradas durante el primer ciclo de tratamiento se mantuvieron durante los posteriores ciclos de tratamiento con Tobramicina polvo para inhalar.

Cuando los pacientes del grupo del placebo pasaron de recibir este a recibir Tobramicina polvo para inhalar al comienzo del segundo ciclo del tratamiento, la variación relativa del porcentaje del VEMS teórico respecto al valor inicial fue la misma que la observada durante el primer ciclo de tratamiento en el grupo de Tobramicina polvo para inhalar y las mejoras también se mantuvieron a lo largo del tercer ciclo de tratamiento.

**Figura 1: Estudio EVOLVE: Variación relativa del porcentaje de VEMS teórico en los ciclos 1 a 3 respecto al inicio (fases con medicación y sin medicación) por grupo de tratamiento (toda la población IT).**



---Placebo

—TIP

Eje de ordenadas: variación del porcentaje VEMS

Eje de abscisas: Semanas

Nota: la barra vertical es el intervalo de confianza del 95%.

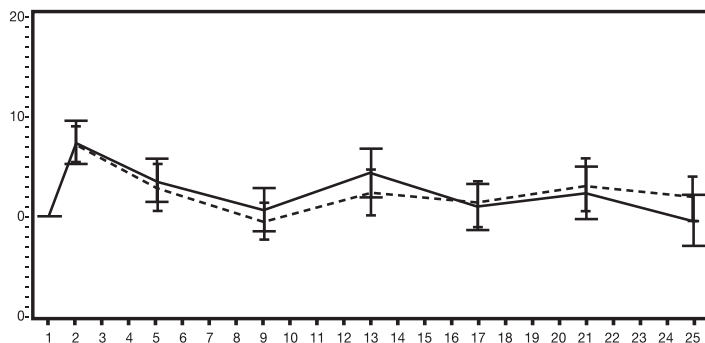
Fases sin medicación: de la semana 5 a la 9, de la semana 13 a la 17 y de la semana 21 a la 25.

El eje de abscisas no es lineal entre las semanas 1 y 5.

En un segundo estudio multicéntrico y sin enmascaramiento (estudio EAGER) los pacientes recibieron tratamiento con Tobramicina polvo para inhalar (112 mg) o Tobramicina solución para inhalar (300 mg) administrado dos veces al día (a la misma hora cada mañana y cada noche), durante tres ciclos de 28 días con medicación y 28 días sin medicación (en total un período de tratamiento de 24 semanas). Los pacientes eran en su mayoría de 20 años en adelante (4 pacientes tenían más de 60 años) y sin antecedentes de uso de antibióticos antipseudomónicos inhalados en los 28 días anteriores a la administración del medicamento del estudio; el 90% eran de raza blanca y el 55% eran varones.

Entre el inicio y el día 28 del tercer ciclo de tratamiento, se registró un aumento relativo del porcentaje de VEMS teórico del 5,8% con Tobramicina polvo para inhalar y del 4,7% con Tobramicina solución para inhalar respecto al valor inicial (figura 2). La mejora del porcentaje del VEMS teórico era superior en términos numéricos en el grupo de Tobramicina polvo para inhalar y no inferior estadísticamente a la registrada con Tobramicina solución para inhalar. La magnitud de las mejoras de la función pulmonar era menor en este estudio, lo que se explica por la anterior exposición de esta población de pacientes al tratamiento con Tobramicina inhalada.

**Figura 2: Estudio EAGER: Variación relativa del porcentaje de VEMS teórico respecto al inicio en los ciclos 1 a 3 (población IT).**



----TIP

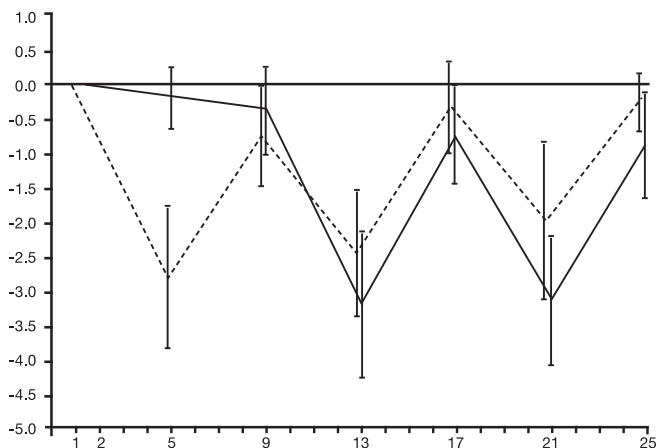
\_\_Tobramicina

Eje de ordenadas: variación del porcentaje VEMS

Eje de abcisas: semanas

En lo que respecta a la supresión de la infección por *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), ambos estudios clínicos mostraron que Tobramicina, reducía la densidad de *P. aeruginosa* en el esputo (Figuras 3 y 4). El tratamiento con Tobramicina durante 28 días redujo de forma estadísticamente significativa la densidad de *P.aeruginosa* en el esputo (UFC en unidades logarítmicas (-log10- ) en comparación con el placebo (diferencia de las medias de mínimos cuadrados = 2,70, IC 95%: -3,60, 1,79,  $p < 0,001$ ); la mayor diferencia se observaba el día 28 del tratamiento. Después de que los pacientes que estaban recibiendo placebo pasaran a recibir Tobramicina, los resultados fueron en general similares para los dos grupos de tratamiento, con una tendencia a la recuperación de la densidad de *P. aeruginosa* después de 28 días sin medicación que se invertía tras otros 28 días con medicación.

**Figura 3: Variación de la densidad de *P.aeruginosa* en el esputo (UFC en unidades logarítmicas) respecto al inicio: comparación entre tratamientos-Estudio EVOLVE (población IT)**



Tratamiento -----TIP/TIP/TIP\_\_\_PBL/TIP/TIP

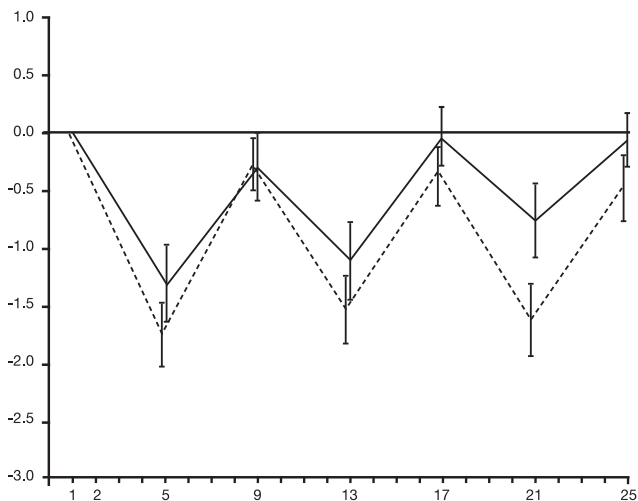
Nota: la barra vertical es el intervalo de confianza del 95%.

Se utiliza la densidad general, definida como la suma de biotipos (mucoide, seco y variante de colonias pequeñas).

Eje de abscisas: Semanas

En el estudio EAGER, la variación media de las UFC en unidades logarítmicas respecto al inicio mostró un descenso mayor en el grupo Tobramicina que en el de Tobramicina solución para inhalar, sobre todo durante el tercer tipo de tratamiento (variación media de  $-1,61 \log_{10}$  UFC en el grupo de tratamiento con Tobramicina frente a  $-0,77 \log_{10}$  UFC en el de Tobramicina (Figura 4). Como en el estudio anterior, se observó una recuperación parcial de la densidad de *P. aeruginosa* al final de la fase de 28 días sin medicación en ambos grupos de tratamiento, pero se invirtió durante la fase con medicación de cada ciclo de tratamiento.

**Figura 4: Variación de la densidad de *P. aeruginosa* en el esputo ( UFC en unidades logarítmicas) :comparación entre tratamientos-estudio EAGER (población IT).**



Tratamiento-----TIP/TIP/TIP\_\_\_Tobramicina solución para inhalar/ Tobramicina solución para inhalar / Tobramicina solución para inhalar

En ambos ensayos clínicos, la máxima CMI de Tobramicina mostró variaciones negativas entre el inicio del estudio y el final del período de tratamiento frente a cada uno de los biotipos de *P. aeruginosa*. En general, el porcentaje de pacientes tratados con Tobramicina que presentaron aumentos de la CMI de Tobramicina fue superior al de los que presentaron descensos. Aun así, el porcentaje de pacientes del grupo de Tobramicina en los que la CMI de Tobramicina se había reducido a la mitad o menos en la semana 25 era aproximadamente la mitad que en el placebo (40,5% de los pacientes en el grupo placebo y 20,0% en el de Tobramicina).

El porcentaje de pacientes que utilizaban antibióticos antipseudomónicos en el ciclo 1 era mayor en el grupo de placebo que en el de Tobramicina (20,4% y 13,0%, respectivamente) y también la duración de uso era mayor en el grupo placebo (18,2 frente a 13,3 días en el grupo de Tobramicina). En el ciclo 1, ninguno de los pacientes del grupo de Tobramicina tuvo que ser hospitalizado por problemas respiratorios, mientras que 6 pacientes (12,2%) lo fueron en el grupo del placebo, con una estancia media de 12,3 días. En el estudio EAGER, más de la mitad de los pacientes del grupo de Tobramicina y del grupo de Tobramicina solución para inhalar,

necesitaron nuevos antibióticos antipseudomónicos durante los tres ciclos de tratamiento (el 64,9 % y el 54,5%, respectivamente) y las duraciones de uso fueron similares en ambos grupos (30,9 días en el de Tobramicina y 33,4 en el de Tobramicina, respectivamente). La proporción de pacientes que tuvieron que ser hospitalizados por acontecimientos respiratorios fue similar en el grupo de Tobramicina y en el de Tobramicina (el 24,4% y el 22,0%, respectivamente) y también la duración de la hospitalización fue similar (15,6 días y 15,3 días respectivamente).

Una de las diferencias más notables entre el tratamiento con Tobramicina polvo para inhalar y el tratamiento con Tobramicina solución para inhalar es el tiempo que se tarda en administrar una dosis. El tiempo medio para administrar una dosis nebulizada de Tobramicina solución para inhalar era de 20 minutos aproximadamente, mientras que se tardaba 6 minutos en administrar una dosis de Tobramicina polvo para inhalar con el inhalador de polvo seco. Este tiempo no incluye el dedicado a montar y desmontar el nebulizador utilizado con Tobramicina solución para inhalar.

En el estudio EAGER se evaluó la satisfacción con el tratamiento mediante un Cuestionario Modificado de Satisfacción con el Tratamiento Farmacológico (CSTM). El nivel de satisfacción de los pacientes era sistemáticamente mayor con Tobramicina polvo para inhalar que con Tobramicina solución para inhalar, sobre todo en las evaluaciones de la eficacia, la comodidad y la satisfacción general.

### *Medicación concomitante*

En ambos estudios clínicos, más del 90% de los pacientes recibían también otros tratamientos por indicaciones relacionadas con la fibrosis quística. Como era de prever por las características iniciales de la enfermedad, y en consonancia con la población de pacientes con fibrosis quística seleccionados para este estudio, los medicamentos concomitantes utilizados con más frecuencia eran las preparaciones enzimáticas, los mucolíticos (en especial la dornasa alfa) y los agonistas selectivos de los receptores adrenérgicos  $\beta_2$ . Además, la mayoría de los pacientes tenían antecedentes de uso de antibióticos antipseudomónicos y de macrólidos. Los compuestos utilizados con más frecuencia (por cualquier vía de administración) eran Tobramicina (solo en el estudio EAGER), azitromicina, ciprofloxacina y ceftazidima.

### *Datos sobre toxicidad preclínica*

Se llevaron a cabo estudios toxicológicos de inhalación de dosis repetidas con Tobramicina en cápsulas duras en ratas y perros. Los resultados se evaluaron junto con los de anteriores estudios toxicológicos con Tobramicina solución para inhalar y con Tobramicina administrada por vías parenterales (no inhalada). Los datos preclínicos revelan que el principal peligro para el ser humano, según los estudios de toxicidad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad o toxicidad para la reproducción, son la nefrotoxicidad y la ototoxicidad.

En general, se observa toxicidad con concentraciones sistémicas de Tobramicina más altas que las que pueden lograrse con inhalación con la dosis clínica recomendada.

No se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad con Tobramicina polvo para inhalar. Se ha completado un estudio de toxicología inhalatoria de dos años en ratas para evaluar la capacidad carcinógena de Tobramicina solución para inhalar. Se expuso a las ratas a Tobramicina solución para inhalar durante un máximo de 1,5 horas al día durante 95 semanas. Se registraron concentraciones séricas de Tobramicina de hasta 35  $\mu\text{g/ml}$  en ratas, frente a la concentración máxima de  $1,99 \pm 0,59 \mu\text{g/ml}$  observada en los pacientes con fibrosis quística e los ensayos clínicos. No hubo aumento de la incidencia de ningún tipo de tumor en relación con el fármaco.

También se evaluó la genotoxicidad de la Tobramicina mediante una batería de pruebas in vitro e in vivo. La prueba de Ames de retromutación en bacterias, llevada a cabo en cinco cepas de ensayo, no mostró en ninguna de ellas un aumento significativo del número de revertientes, ni con activación metabólica ni sin ella. Tanto el ensayo de mutación directa en células de linfoma murino como el ensayo de micronúcleos en el ratón fueron negativos con la Tobramicina, la cual tampoco indujo aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino.

No se han llevado a cabo estudios de toxicología reproductiva con la Tobramicina administrada por inhalación. Sin embargo, la administración subcutánea de Tobramicina en dosis de hasta

100 (ratas) o 20 (conejos) mg/kg/día durante la organogénesis no era teratogena. Dosis de Tobramicina  $\geq$  40 mg/kg/día mostraban una intensa toxicidad reproductiva de la Tobramicina. Basándose en los datos disponibles procedentes de animales, no puede descartarse el riesgo de toxicidad (p. ej. ototoxicidad) con los niveles de exposición prenatales.

La administración subcutánea de hasta 100 mg/kg de Tobramicina no afectó al comportamiento de apareamiento ni redujo la fecundidad de las ratas machos o hembras.

## **POSOLOGÍA – DOSIFICACIÓN- MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Población destinataria general: Adultos y niños de 6 años en adelante con Fibrosis quística (FQ) e infección pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa*.

La dosis de TOBRADOSA HALER® es la misma para todos los pacientes, con independencia de la edad o el peso. La dosis recomendada es de cuatro cápsulas (4x28mg=112 mg de TOBRADOSA HALER®) administradas dos veces al día durante 28 días.

TOBRADOSA HALER® se usa en ciclos alternos de 28 días con medicación seguidos de 28 días sin medicación. El intervalo entre cada dosis inhalada de cuatro cápsulas debe ser la más próximo posible a 12 horas y no inferior a 6 horas.

Si se ha omitido una dosis y quedan al menos 6 horas hasta la siguiente, el paciente debe tomar la dosis omitida lo antes posible. En caso contrario, el paciente debe esperar a la dosis siguiente y no inhalar más cápsulas para compensar la dosis omitida.

No se han comprobado ni la seguridad ni la eficacia del producto en pacientes menores de 6 años, pacientes con un VEMS (Volumen espiratorio máximo en el primer segundo)  $<25\%$  o  $>75\%$  del teórico, o pacientes colonizados por *Burkholderia cepacia*.

### *Posología en poblaciones especiales*

Población pediátrica menos a 6 años.

No está indicado el uso de TOBRADOSA HALER® en este grupo de edad. En los estudios clínicos con Tobramicina se incluyó a niños de 6 años en adelante. No se ha estudiado Tobramicina en niños más pequeños.

Pacientes ancianos ( $\geq$  65 años)

No hay datos suficientes en esta población para respaldar una recomendación a favor o en contra del ajuste posológico. Al utilizar TOBRADOSA HALER® en pacientes ancianos debe tenerse en cuenta la función renal (Ver “nefrotoxicidad” en Advertencias).

Pacientes con disfunción renal.

La Tobramicina se elimina fundamentalmente inalterada en la orina y es de prever que la exposición a ella se vea afectada por la función renal. En los ensayos clínicos no se incluyó a pacientes con concentraciones de creatinina sérica de 2mg/dL o superiores y con concentraciones de nitrógeno ureico en sangre (BUN) de 40mg/dL o superiores, y no hay datos en esta población para respaldar una recomendación a favor o en contra de ajustar la dosis de TOBRADOSA HALER® (Ver “Nefrotoxicidad” en “Advertencias”).

Pacientes con disfunción hepática

No se han llevado a cabo estudios con disfunción hepática. Dado que la Tobramicina no se metaboliza, no se prevé que la disfunción hepática tenga efectos sobre la exposición de aquellas.



Pacientes receptores de un trasplante

No existen datos suficientes sobre el uso de TOBRADOSA HALER® después de un trasplante de órgano.

Forma y vías de administración.

TOBRADOSA HALER® solo debe administrarse por vía inhalatoria bucal y utilizando únicamente el inhalador provisto. No debe administrarse por ninguna otra vía ni utilizando ningún otro inhalador. **Las cápsulas de TOBRADOSA HALER® no deben ingerirse.**

Si el paciente está en tratamiento con varios medicamentos inhalados diferentes y realiza fisioterapia respiratoria, se recomienda administrar TOBRADOSA HALER® en último lugar.

## INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

(Ver: Instrucciones de uso del inhalador DOSAHALER, **en el prospecto de Información para el paciente.**)

Las cápsulas de TOBRADOSA HALER® deben conservarse siempre en el blister, la que no se extraerán hasta el momento de utilizarlas. Cada inhalador se utilizará durante 7 días y luego se desecharan y se sustituyen por uno nuevo.

Estas son las instrucciones básicas de uso.

1. Lávese las manos y séquelas por completo
2. Extraiga el inhalador del estuche.
3. Retire la tapa del mismo.
4. Retire una cápsula del blíster
5. Abra el inhalador y coloque la cápsula dentro del inhalador y cierre la tapa del mismo.
6. Coloque el inhalador en sus labios alrededor de la boca del inhalador para crear un cierre lo más hermético posible.
7. Presione los 2 botones al mismo tiempo e Inhale el polvo profundamente con una sola inhalación continua.
8. Retire el inhalador de la boca y contenga la respiración durante unos 5 segundos; luego espire normalmente lejos del inhalador.
9. Después de unas cuantas respiraciones normales, haga una segunda inhalación de la misma cápsula.
10. Abra la tapa del inhalador y saque la cápsula vacía de la cámara.
11. Inspeccione la cápsula usada. Debe estar perforada y vacío.
  - Si la cápsula está perforada, pero todavía contiene algo de polvo colóquela de nueva en la cámara introduciendo primero el lado perforado, vuelva a cerrar el inhalador y haga nuevamente 2 inhalaciones de la cápsula. Una vez concluida revise nuevamente la cápsula.
  - Si la cápsula no está perforada, colóquela de nuevo en la cámara, presione firmemente ambos botones a fondo y haga otras dos inhalaciones de la cápsula. Si después de esto la cápsula sigue estando llena y sin perforar, sustituya el inhalador por el de reserva e inténtelo nuevamente..
12. Deseche la cápsula vacía.
13. Repita el proceso, hasta completar la inhalación de tres cápsulas restantes.
14. Una vez concluido la inhalación de las cuatro cápsulas, limpie la boquilla del inhalador con un paño limpio y seco.
15. Coloque la tapa al inhalador y guarde en el estuche de conservación y cierre la caja.

## CONTRAINDICACIONES

TOBRADOSA HALER® polvo para inhalar en capsulas duras, está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier amino glucósido.-

## ADVERTENCIAS

Se han notificado casos de ototoxicidad, manifestada como toxicidad auditiva (pérdida de audición) y toxicidad vestibular, con el uso de aminoglucósicos por vía parentel. La toxicidad vestibular puede manifestarse por vértigo, ataxia o mareos. Los acúfenos pueden ser un síntoma precursor de ototoxicidad, por lo que si aparecen deben tomarse precauciones.

Pacientes participantes en ensayos clínicos con Tobramicina refirieron pérdida auditiva y acúfenos (Ver reacciones adversas). Se deberá proceder con cautela cuando se prescriba Tobramicina, polvo para inhalar a pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado una disfunción auditiva o vestibular.

Puede que en los pacientes con algún síntoma de disfunción auditiva o algún factor de riesgo predisponente deba contemplarse realizar una evaluación audiológica antes de iniciar el tratamiento con Tobramicina.

Si un paciente refiere acúfenos o pérdida auditiva durante el tratamiento con Tobramicina en cápsulas duras, polvo para inhalar., el médico debe remitirlo para una evaluación audiológico.

(Ver “Pruebas de laboratorio – concentraciones séricas” para la vigilancia de las concentraciones séricas de Tobramicina).

### Nefrotoxicidad

Se han descrito casos de nefrotoxicidad con el uso de aminoglucosidos por vía parenteral.

No se observó nefrotoxicidad durante los ensayos clínicos con Tobramicina. Se deberá proceder con cautela cuando se prescriba Tobramicina a pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado una disfunción renal (Ver “Pruebas de laboratorio-concentraciones séricas” para la vigilancia de las concentraciones séricas de Tobramicina). Se debe evaluar la función renal al comienzo del tratamiento. Se deben medir de nuevo las concentraciones de urea y creatinina después de cada 6 ciclos completos de tratamiento con, Tobramicina en cápsulas duras.

### Pruebas de Laboratorio – Concentraciones séricas.

Deben vigilarse las concentraciones séricas de Tobramicina en los pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado una disfunción auditiva o renal. Si un paciente en tratamiento con Tobramicina presenta signos de ototoxicidad o nefrotoxicidad, debe interrumpirse la administración de Tobramicina hasta que la concentración sérica descienda por debajo de 2µg/ml.

Las concentraciones séricas de Tobramicina están comprendidas aproximadamente entre 1 y 2µg/ml una hora después de la administración de Tobramicina.

Concentraciones séricas de Tobramicina debe vigilarse solo mediante muestras tomadas por venopunción, no por punción digital. La contaminación de la piel de los dedos con Tobramicina puede determinar que se midan concentraciones séricas falsamente altas del fármaco. Esta contaminación no puede evitarse por completo lavándose las manos antes la prueba.

### Broncoespasmo.

La inhalación de medicamentos puede producir broncoespasmo, y se ha descrito con el uso de Tobramicina en ensayos clínicos. El broncoespasmo debe tratarse como corresponde desde el punto de vista médico.

La primera dosis de Tobramicina debe administrarse bajo supervisión. Hay que determinar el VEMS antes y después de la inhalación de la primera dosis de Tobramicina.

Si hay signos de broncoespasmo inducido por el tratamiento, el médico debe sopesar

cuidadosamente si los beneficios del uso continuado de Tobramicina en capsulas duras, superan a los riesgos para el paciente. Si se sospecha una reacción alérgica, debe interrumpirse el uso de Tobramicina.

#### Tos

Puede aparecer tos con el uso de medicamentos inhalados, y se ha observado con Tobramicina en ensayos clínicos. La tos no guardaba relación con el broncoespasmo. Los niños menores de 13 años tienen más probabilidad de toser durante el tratamiento con Tobramicina en cápsulas duras. Si el paciente presenta tos continua inducida por el tratamiento con Tobramicina, el médico debe considerar el uso de otras opciones terapéuticas.

#### Tratamiento antibiótico concomitante

Se deben vigilar las concentraciones séricas de Tobramicina en los pacientes que estén recibiendo simultáneamente con aminoglucósidos por vía parenteral (u otros medicamentos que puedan afectar a la excreción renal). Estos pacientes deben ser vigilados como corresponda desde el punto de vista clínico, teniendo en cuenta el riesgo de toxicidad acumulada. (Ver "pruebas de laboratorio")

#### Disfunción neuromuscular

Se deberá proceder con cautela cuando se prescriba Tobramicina en capsulas duras, a pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado un trastorno neuromuscular como miastenia grave o enfermedad de Parkinson. Los aminoglucosidos pueden agravar la debilidad muscular debido a un posible efecto curariforme sobre la función neuromuscular.

#### Hemoptisis

Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con hemoptisis clínicamente significativa, por lo que no hay datos sobre el uso de Tobramicina en cápsulas duras, polvo para inhalar en esta población. Solo debe utilizarse Tobramicina en estos pacientes si se considera que los beneficios del tratamiento superan a los riesgos de inducir más hemorragias,

#### Disminución de la sensibilidad a la Tobramicina

En los ensayos clínicos, algunos pacientes tratados con Tobramicina mostraron un aumento de las concentraciones mínimas inhibitorias de aminoglucosidos den los aislamientos de P. aeruginosa estudiados.

Existe el riesgo teórico de que en los pacientes tratados con Tobramicina puedan parecer aislamientos de P. aureginosa resistentes a la Tobramicina.

Pueden utilizarse los métodos in vitro de antibiograma empleados en el tratamiento con Tobramicina por vía parenteral para vigilar la sensibilidad de los aislamientos de P. aureginosa procedentes de pacientes con Fibrosis quística (Ver "Acción farmacológica")

## PRECAUCIONES

#### Interacciones

No se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica con Tobramicina en cápsulas duras. Algunos diuréticos pueden aumentar la toxicidad de los aminoglucosidos porque pueden alterar las concentraciones de antibiótico en el suero y los tejidos. No debe administrarse Tobramicina junto con ácido etacrínico, furosemida, urea o manitol

Dadas las interacciones de la Tobramicina tras la administración intravenosa y en aerosol, debe evitarse el uso simultaneo o sucesivo de Tobramicina polvo para inhalar y de otros fármacos

potencialmente neurotóxicos, nefrotóxicos u ototóxicos.

Otros fármacos que se ha observado que aumentan la toxicidad potencial de los aminoglucosidos administrados por vía parenteral son:

Anfotericina B, Cefalotina, ciclosporina, tacrolimus, polimixinas (riesgo de aumentar la nefrotoxicidad)

Derivados del platino (riesgo de aumentar la nefrotoxicidad y ototoxicidad)

Inhibidores de la colinesterasa, toxina botulínica (efectos neuromusculares)

#### Ausencia de interacciones

Durante el período de tratamiento del estudio EAGER, el porcentaje de pacientes que siguieron recibiendo dornasa alfa, broncodilatadores, corticosteroides inhalados y macrolidos era similar en el grupo de Tobramicina polvo para inhalar y Tobramicina solución para inhalar.

#### Embarazo y Lactancia

No hay datos suficientes sobre el uso de la Tobramicina administrada por inhalación a mujeres gestantes.

Los aminoglucosidos pueden causar lesiones fetales (Por ejemplo Sordera congénita) cuando se alcanzan concentraciones sistémicas altas en la embarazada.

No debe utilizarse Tobramicina polvo para inhalar durante el embarazo, salvo que los beneficios para la madre superen los riesgos para el feto o el niño. Los pacientes que utilizan Tobramicina polvo para inhalar durante el embarazo mientras están utilizándolo deberían ser informadas del posible riesgo del feto.

#### Lactancia

Se desconoce la cantidad de Tobramicina que se excreta en la leche materna tras la administración por inhalar. Dada la posible ototoxicidad y nefrotoxicidad en lactantes, se debe decidir si se da por terminada la lactancia o se interrumpe el tratamiento con Tobramicina, teniendo en cuenta la importancia del medicamento de la madre.

#### Fecundidad

Los datos obtenidos tras la administración subcutánea de Tobramicina a animales no pusieron de manifiesto ningún problema real o potencial de fecundidad ni en machos, ni en hembras. (Ver "Datos sobre toxicidad preclínica")

## REACCIONES ADVERSAS

### Resumen de perfil toxicológico

Se ha evaluado la seguridad de Tobramicina polvo para inhalar en cápsulas duras, en 395 `pacientes con Fibrosis Quística expuestos al menos a una dosis de Tobramicina, lo que incluye a 273 que estuvieron expuestos durante tres ciclos (6 meses) de tratamiento. Cada ciclo se componía de 28 días con medicación (112mg administrados dos veces al día) y 28 días sin medicación.

La población del análisis principal de la seguridad, aleatorizada según la proporción prevista 3:2, se componía de 308 pacientes tratados con Tobramicina y 209 pacientes tratados con Tobramicina, solución para inhalar, 300mg/5ml) en el estudio EAGER, un ensayo sin enmascaramiento en el que se comparó con Tobramicina polvo para inhalar con Tobramicina, solución para inhalar durante 3 ciclos de tratamiento. Tanto para el grupo de Tobramicina como para el de Tobramicina, solución para inhalar, la exposición media al medicamento fue de 28-29 días en cada ciclo. La población del análisis de la seguridad complementario e componía de

otros 87 pacientes tratados con Tobramicina polvo para inhalar y 49 tratados con placebo en el estudio EVOLVE, un ensayo con doble enmascaramiento en el primer ciclo de tratamiento y en el que se administraba luego Tobramicina a todos los pacientes durante 2 ciclos más.

Con estas exposiciones, Tobramicina polvo para inhalar se toleró generalmente bien. En el estudio EAGER, las reacciones adversas (RA) más frecuentes correspondieron a la clase de órgano, aparato o sistema de trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. Tanto en el grupo de Tobramicina, como para Tobramicina, solución para inhalar, las RA más frecuentes (por término preferido) eran la tos y el trastorno pulmonar.

Durante el estudio EVOLVE comparativo con placebo, la incidencia general de reacciones adversas era más baja en el grupo de Tobramicina que en el de placebo, salvo en el caso del dolor faringolaríngeo, la disfonía y la disgresia.

En el estudio EVOLVE, ningún paciente refirió síntomas auditivos y no había manifestaciones de ototoxicidad. En el estudio EAGER, aproximadamente el 2% del conjunto de los pacientes notificaron síntomas auditivos, como acúfenos. En un subgrupo de pacientes del estudio EAGER que fueron sometidos a pruebas audiológicas periódicas, el 25,6% (Tobramicina) y el 15,6% (Tobramicina solución para inhalar) mostraron descensos respecto a los valores iniciales en algunas de las visitas (el 80% de los pacientes del subgrupo tenían evaluaciones auditivas normales al inicio). Sin embargo, la mayoría de estas alteraciones eran transitorias y se resolvieron antes de que finalizara el estudio.

Cuatro pacientes del grupo tratado con Tobramicina mostraron importantes descensos de la audición que fueron transitorios en tres de ellos y persistentes en uno. Menos del 3% de los pacientes de cada grupo mostraron signos de pérdida auditiva importante (definida por una disminución de 10-15dB respecto a los valores iniciales en al menos 2 frecuencias consecutivas y al menos 2 vistas consecutivas, o de 20dB o más en una sola frecuencia). Aplicando el criterio de una pérdida auditiva, en un oído cualquiera, de 10 dB en 3 frecuencias consecutivas, 15 dB en 2 frecuencias consecutivas o 20 dB en cualquier frecuencia, se consideró que presentaban ototoxicidad 3 pacientes del grupo de Tobramicina y 2 pacientes del grupo de Tobramicina solución para inhalar (lo que se corresponde con la razón de aleatorización).

La tos es un síntoma frecuente en la Fibrosis Quística; se registró en el 42% de los pacientes al comienzo del estudio EAGER. Fue el acontecimiento adverso notificado con más frecuencia en ambos estudios clínicos. Es de destacar que las tasas de broncoespasmo eran similares con Tobramicina, Tobramicina, solución para inhalar y placebo. En el estudio EVOLVE, la tos más frecuentemente los pacientes que recibieron placebo (26,5%) que entre los tratados con Tobramicina (13%), mientras que en el estudio EAGER la proporción de pacientes que refirieron tos era mayor en el grupo de Tobramicina (48%) que en el de Tobramicina, solución para inhalar (31%). Doce pacientes (4%) que recibían tratamiento con Tobramicina lo suspendieron debido a acontecimientos de tos; de ellos, cinco tuvieron tos como acontecimiento adverso aislado, frente a dos (1%) en el grupo tratado con Tobramicina, solución para inhalar. Latos asociada a Tobramicina en cápsulas duras era más frecuente durante la fase con medicación en cada uno de los tres ciclos terapéuticos.

#### Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas del estudio EAGER, que figuran en la Tabla 1, se citan según la clasificación de los órganos, aparatos o sistemas del medDRA. En cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia y por base de datos. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 1/10$ ),

frecuente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10000$ ); incluidas las notificaciones aisladas.

Tabla 1 Reacciones adversas observadas en el 2% o más de los pacientes tratados con Tobramicina, polvo para inhalar, en el estudio EAGER (Tobramicina, polvo para inhalar, comparado con Tobramicina solución para inhalar sin enmascaramiento), toda la población aleatorizada del análisis de la seguridad.

Clase de órgano aparato o sistema/ Término preferido del medDRA	TOBRAMICINA, POLVO PARA INHALAR (N=308) % de pacientes	TOBRAMICINA SOLUCIÓN PARA INHALAR (N=209) % de pacientes	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Disnea	15,6	12,4	Muy frecuente
Hemoptisis	13,0	12,4	Muy frecuente
Trastorno pulmonar	33,8	30,1	Muy frecuente
Disfonía	13,6	3,8	Muy frecuente
Tos productiva	18,2	19,6	Muy frecuente
Tos	48,4	31,1	Muy frecuente
Dolor orofaríngeo	14,0	10,5	Muy frecuente
Sibilancias	6,8	6,2	Frecuente
Estertores	7,1	6,2	Frecuente
Molestias torácicas	6,5	2,9	Frecuente
Congestión nasal	8,1	7,2	Frecuente
Irritación de garganta	4,5	1,9	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Vómitos	6,2	5,7	Frecuente
Diarrea	4,2	1,9	Frecuente
Naúseas	7,5	9,6	Frecuente
Disgeusia	3,9	0,5	Frecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Infección de las vías respiratorias superiores	6,8	8,6	Frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>			
Disminución del volumen respiratorio máximo.	3,9	1,0	Frecuente
Descenso de la prueba de función pulmonar.	6,8	8,1	Frecuente
Elevación de la glucemia.	2,9	0,5	Frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>			
Epistaxis	2,6	1,9	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Cefalea	11,4	12,0	Muy frecuente

<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración</b>			
Fiebre	15,6	12,4	Muy frecuente
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo</b>			
Dolor torácico osteomuscular	4,5	4,8	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo			
Exantema	2,3	2,4	Frecuente

Comprende los acontecimientos de todos los ciclos terapéuticos completos (con medicación y si ella).

En el estudio EAGER se observaron con menos frecuencia otras reacciones adversas: broncoespasmo (Tobramicina, polvo para inhalar, 1,6 %, Tobramicina, solución para inhalar 0,5 % frecuente); sordera, que incluye la sordera unilateral (notificada como pérdida auditiva entre leve y moderada o empeoramiento de la pérdida auditiva) (Tobramicina, polvo para inhalar 1,0% Tobramicina, solución para inhalar 0,5 %; frecuente). y acúfenos (TOBRAMICINA, POLVO PARA INHALAR 1,9 %, TOBRAMICINA SOLUCIÓN PARA INHALAR 2,4%; frecuente)

En el ciclo 1 comparativo con placebo del estudio EVOLVE, en el que participaron 46 pacientes tratados con TOBRAMICINA, POLVO PARA INHALAR EN CAPSULAS DURAS y 49 recibieron placebo, se registraron los AA siguientes: dolor faringolaríngeo (10,9% con TOBRAMICINA, POLVO PARA INHALAR frente a 0% con placebo, muy frecuente) y disfonía (4,3 % con TOBRAMICINA POLVO PARA INHALAR EN CAPSULAS DURAS frente a 0% con placebo, frecuente) en la clase de órganos, aparatos o sistemas de Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinos; y disgeusia (6,5 % con Tobramicina, polvo para inhalar en cápsulas duras, frente a 2,0 % con placebo frecuente) en la clase de órganos aparatos o sistemas de trastornos gastrointestinales.

## SOBREDOSIFICACIÓN

No se ha establecido la dosis diaria máxima tolerada de Tobramicina, polvo para inhalar en cápsulas duras. Las concentraciones séricas de Tobramicina pueden resultar útiles para vigilar la sobredosificación.

La toxicidad aguda debe tratarse mediante la retirada inmediata de Tobramicina, polvo para inhalar en cápsulas duras y deben realizarse pruebas de control renal.

En caso de ingestión accidental de cápsulas de Tobramicina, polvo para inhalar en cápsulas duras es improbable que se produzcan reacciones adversas, ya que la Tobramicina se absorbe poco a través del tubo digestivo intacto.

La hemodiálisis puede ayudar a eliminar la Tobramicina del organismo.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:**

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247**

**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777**

**Presentación:** TOBRADOSA HALER®, POLVO PARA INHALAR se presenta como envases con:  
56 cápsulas más 2 inhaladores.  
224 cápsulas más 6 inhaladores.

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:**

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Conservación: Conservar a temperatura ambiente (menor a 30°C). Mantener el producto en su estuche de venta.

**Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha indicada en el envase.**

**Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños**

Elaborado en: Girardot 1369. Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de Salud.

Certificado N° 51.910

LABORATORIO  
**DOSA S.A.**

GIRARDOT 1369 - (C1427AKC)

Cdad. de Buenos Aires

Dir. Téc.: María C. Terzo - Farmacéutica