Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7129

BUENOS AIRES, 07 OCT 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017920-13-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO DOSA S.A. solicita autorización para comercializar la nueva forma farmacéutica POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULA DURA, para la especialidad medicinal denominada: TOBRADOSA / TOBRAMICINA, inscripta en el REM con el Certificado N° 51.910.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1890/92 y 177/93.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7 129

Que a fojas 1218 y 1407 consta el informe técnico de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la presente se dicta sobre la base de las atribuciones conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y del Decreto N° 1271/13.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO DOSA S.A. la nueva forma farmacéutica POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULA DURA para la especialidad medicinal denominada TOBRADOSA / TOBRAMICINA, la cual se denominará: TOBRADOSA, POLVO PARA INHALAR inscripta en el REM con el Certificado N° 51.910, autorizada por Disposición ANMAT Nº 8319/04.

ARTICULO 2º.- Acéptanse los datos característicos para la nueva forma farmacéutica POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULA DURA según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.910 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º.- Inscríbase la nueva forma farmacéutica autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 5°.- Con carácter previo a la comercialización de la nueva forma farmacéutica autorizada por la presente Disposición, el titular de la misma deberá notificar a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica los términos de la Disposición ANMAT Nº 5743/09.

ARTICULO 6º.-Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con rótulo, prospecto, información para el paciente y Anexo de modificaciones, gírese a la Dirección de Gestión de

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7 129

Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-017920-13-2

DISPOSICION Nº 7 129

mb

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....7129..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 51.910 la nueva forma farmacéutica solicitada por la firma LABORATORIO DOSA S.A. para la especialidad medicinal denominada TOBRADOSA, otorgada según Disposición Nº 8319/04, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-005470-04-2.

Nombre Comercial: TOBRADOSA, POLVO PARA INHALAR.

Genérico/s: TOBRAMICINA.

Forma Farmacéutica: POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULA DURA.

Clasificación ATC: JO1GB01.

Vías de Administración: ORAL.

Indicaciones: está indicada para el tratamiento de la infecciones pulmonares crónicas debidas a Pseudomonas aeruginosa en adultos y niños a partir de 6 años de edad con fibrosis quística.

Genérico: TOBRAMICINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración: TOBRAMICINA 28,0 mg.

Excipientes: 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina 6,4 mg, Cloruro de calcio 0,4 mg, Ácido sulfúrico 9,8 mg, Cápsula (Hidroxipropilmetilcelulosa 50,0 mg, cloruro de potasio 0,75 mg, Carragenina 1,0 mg) 1 unidad.

Origen del Producto: SINTÉTICO.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO + ALUMINIO.

Presentación: envases conteniendo 56 cápsulas más 2 inhaladores, 224 cápsulas más 6 inhaladores.

Contenido por Unidad de Venta: envases conteniendo 56 cápsulas más 2 inhaladores, 224 cápsulas más 6 inhaladores.

Período de vida Útil: 36 Meses.

Forma de Conservación: Conservar en lugar seco a temperatura menor 30º C.

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: DONATO ZURLO y CÍA S.R.L.

Domicilio del establecimiento elaborador: VIRGILIO Nº 844/56 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Proyectos de prospectos de fojas 1281 a 1306, 1323 a 1348, 1365 a 1390; información para el paciente de fojas 1307 a 1318, 1349 a 1360, 1391 a 1402, rótulos de fojas 1319 a 1322, 1361 a 1364, 1403 a 1406; corresponde desglosar las fojas 1281 a 1306, 1307 a 1318, 1319 a 1322 respectivamente, las que forman parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización Nº 51.910.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones de la firma LABORATORIO DOSA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 51.910, en la Ciudad de Buenos Aires, a los 07 OCT 2014 días, del mes.....

Expediente Nº 1-0047-0000-017920-13-2

DISPOSICION Nº: 7129

m.b.

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

7 129

M.S.A.N. JULIO 1281 MESA DE ENTRADAS

TOBRADOSA, POLVO PARA INHALAR

TOBRAMICINA
28mg
POLVO PARA INHALAR EN CAPSULAS DURAS

ESTE PRODUCTO SE ENCUENTRA CON PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada cápsula contiene:

Tobramicina 28 mg

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

Cubierta de la Cápsula: Hidropxipropilmetilcelulosa; 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, polvo para inhalar 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

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Co - Directora Tecnica

A.N.M.A.T. FOLIO 1782 MESA DE ENTRADAS

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 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 11 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 21 veces inferior y el 89% de los pacientes tratados con Tobramicina polvo para inhalar. Tenían P. aeruginosa con una CMI al menos 10 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, polvo para inhalar 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

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessendro
Farmacéutica
Co - Directora Técnica

7129
A.N.M.A.T. FOLIO 1283 MESA DE ENTRADAS

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 beneficiosos 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 de Tobramicina, polvo para inhalar 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 ($C_{máx}$) de Tobramicina era 1,02 ± 0,53 µg /ml (media ± DE) y la mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima ($T_{máx}$) era una hora. En comparación tras inhalar una dosis única de 300 mg de Tobramicina solución para inhalar, $C_{máx}$ era 1,04 ± 0,58 µg /ml y la mediana de $T_{máx}$ 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 µg /ml.

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Farmacéutica
Co-Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 128 MESA DE ENTRADAS

Concentración en el esputo

Tras la inhalación de una dosis única de 112 mg (4 x 28 mg cápsulas) de Tobramicina, polvo para inhalar, en pacientes con fibrosis quística, la Cmax de Tobramicina en el esputo fue de 1048 ± 1080 µg/g (media ± DE). En comparación, tras la inhalación de una dosis única de 300 mg de Tobramicina solución para inhalar por nebulizador, la Cmax en el esputo fue de 737,3 ± 1028,4 µg/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, polvo para inhalar, en pacientes con fibrosis quística estimó el volumen aparente de distribución de la Tobramicina en el compartimento central en 85,1 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 (Cmax) y mínimas (Cmín) 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, polvo para inhalar, en pacientes con fibrosis quística de entre 6 y 58 años estimó el aclaramiento sérico aparente de Tobramicina en 14.5 litros/h. Este análisis no mostró diferencias farmacocinéticas en relación con el sexo y la edad.

Laboratorio Dosta
Carolina M. D'A
Directo

A.N.M.A.T. FOLIO 128 MESA DE ENTRADAS

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 ≥ 6 años y en la evaluación de selección presentaban un VEMS de ≥ 25% y ≤ 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, aleateorizado, 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).

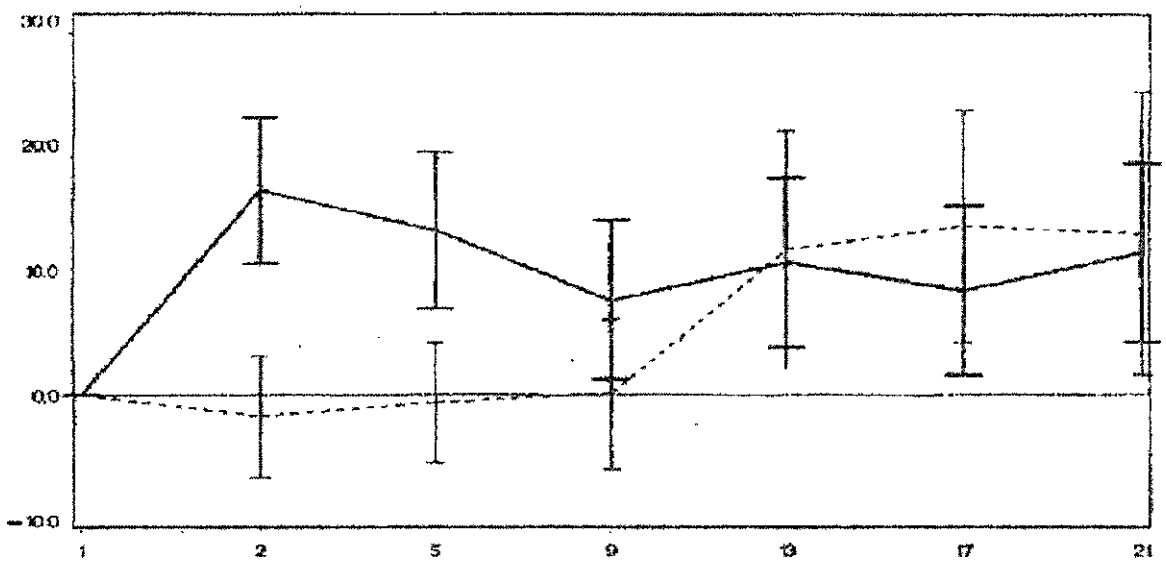
Todos los pacientes tenían menos de 22 años (media 13,3 años) y no habían recibido antibióticos antipseudomónicos inhalados en los cuatro meses anteriores a la selección; el 55,8% eran mujeres y el 84,2% eran de raza blanca. Los pacientes que fueron asignados aleatoriamente al grupo del placebo recibieron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

Tobramicina, polvo para inhalar, 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

7129
A.N.M.A.T. FOLIO 1286 MESA DE ENTRADAS

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 : Tobramycin inhalation powder

Eje de ordenadas: variación del porcentaje VEMS

Eje de abscisas: Semana

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.

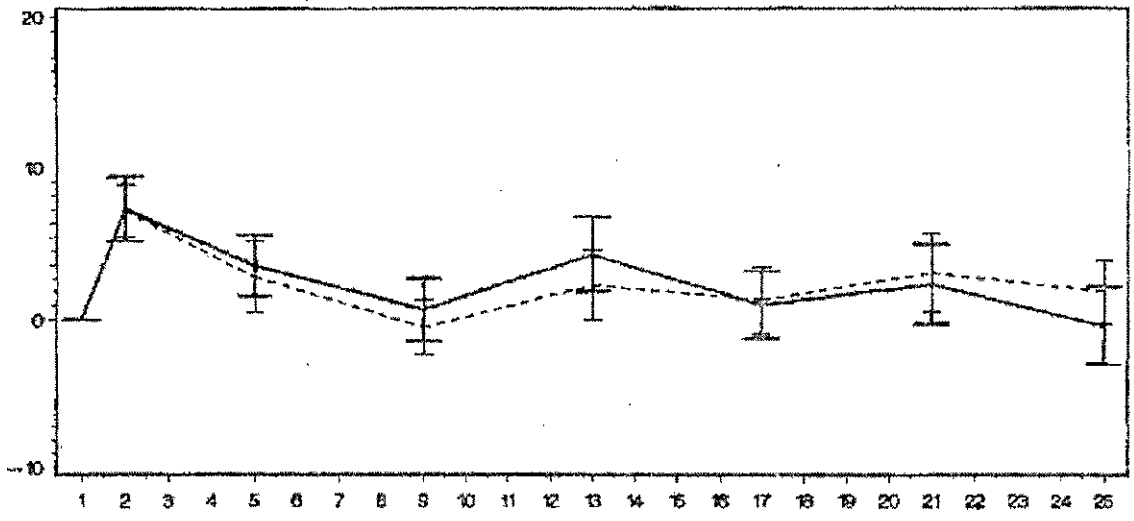
En un segundo estudio multicéntrico y sin enmascaramiento (estudio EAGER) los pacientes recibieron tratamiento con Tobramicina polvo para inhalar (112 mg) o Tobramicina

A.N.M.A.T. FOLIO 128 MESA DE ENTRADAS

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: Tobramycin inhalation powder

__Tobramicina

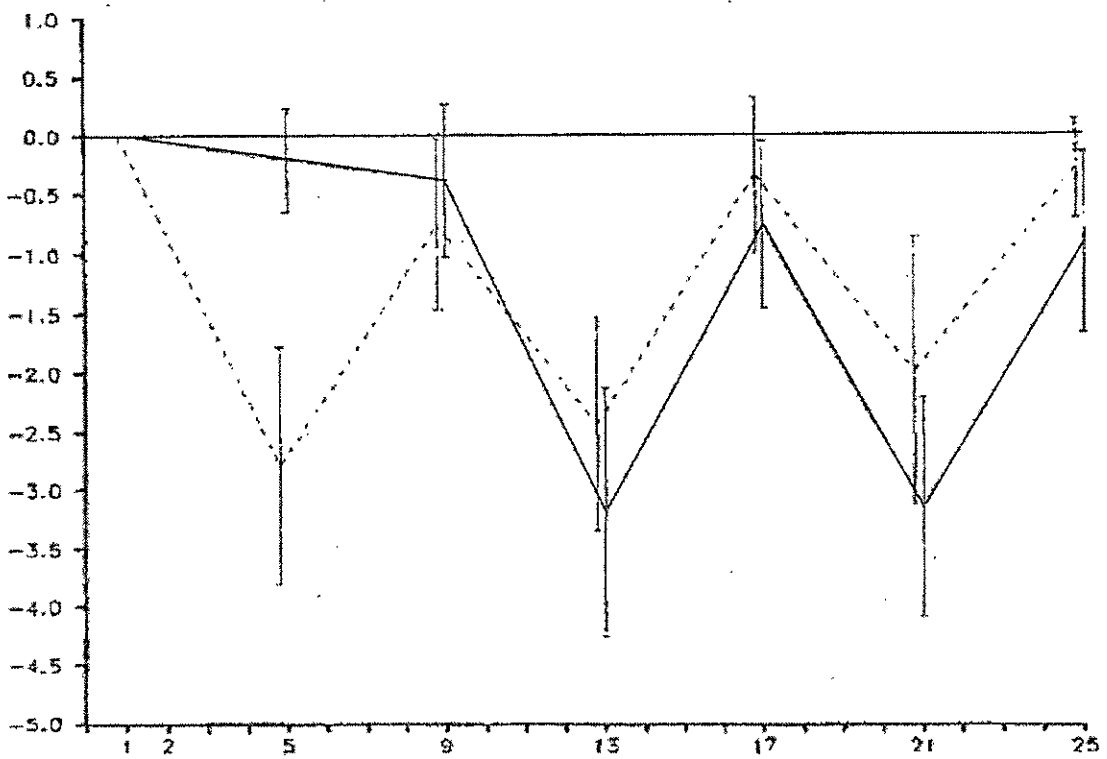
Eje de ordenadas: variación del porcentaje VEMS

Eje de abscisas: semanas

A.N.M.A.T. FOLIO 1288 MESA DE ENTRADAS

En lo que respecta a la supresión de la infección por *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), ambos estudios clínicos mostraron que Tobramicina, polvo para inhalar, reducía la densidad de *P. aeruginosa* en el esputo (Figuras 3 y 4). El tratamiento con Tobramicina, polvo para inhalar durante 28 días redujo de forma estadísticamente significativa la densidad de *P. aeruginosa* en el esputo (UFC en unidades logarítmicas (–$\log_{10}$-) 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, polvo para inhalar, 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)



Laboratorio Dora S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Farmacéutica M.N. 14.277
Co - Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 1289 MESA DE ENTRADAS

Tratamiento ----------TIP/TIP/TIP___PBL/TIP/TIP

TIP: Tobramycin inhalation powder

PBL: Placebo

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).

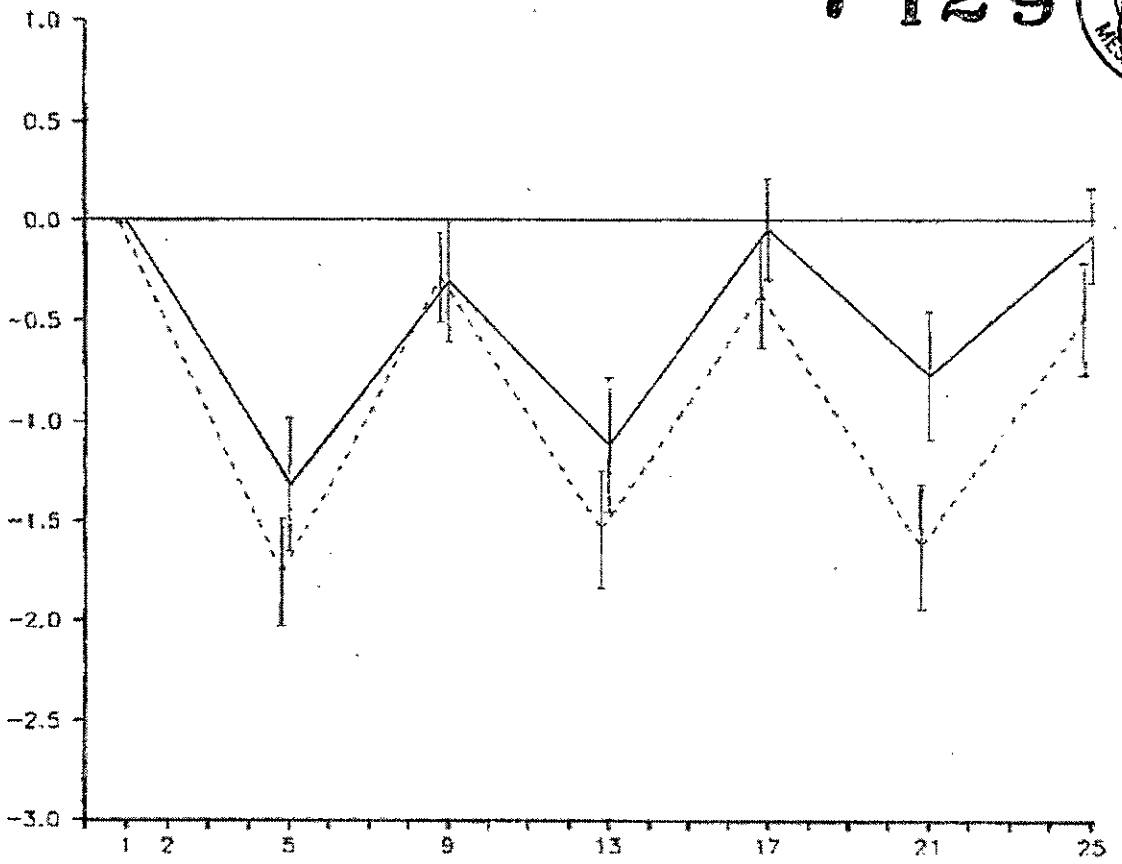
Eje de abscisas: Semanas

En el estudio EAGER, la variación media de las UFC en unidades logarítmicas respecto al inicio mostró un descenso mayor en el grupo Tobramicina, polvo para inhalar 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, polvo para inhalar frente a -0,77 $\log_{10}$ UFC en el de Tobramicina, polvo para inhalar (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).

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Co-Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 1290 MESA DE ENTRADAS



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, polvo para inhalar que presentaron aumentos de la CMI de Tobramicina fue superior al de los que presentaron descensos. Aún así, el porcentaje de pacientes del grupo de Tobramicina, polvo para inhalar 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, polvo para inhalar).

El porcentaje de pacientes que utilizaban antibióticos antipseudomónicos en el ciclo 1 era mayor en el grupo del placebo que en el de Tobramicina, polvo para inhalar (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, polvo para inhalar).En el ciclo 1, ninguno de los pacientes del grupo de Tobramicina, polvo para inhalar tuvo que ser

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Co - Directora Tecnica

A.N.M.A.T. FOLIO 1291 MESA DE ENTRADAS

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, polvo para inhalar 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, polvo para inhalar y 33,4 en el de Tobramicina, polvo para inhalar, respectivamente). La proporción de pacientes que tuvieron que ser hospitalizados por acontecimientos respiratorios fue similar en el grupo de Tobramicina, polvo para inhalar y en el de Tobramicina, polvo para inhalar (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 para 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 adrenégicos β_2. Además, la mayoría de los pacientes tenían antecedentes de uso de antibióticos antipseudomónicos y de macrólidos. Los compuestos utilizados con más

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Co - Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 1292 MESA DE ENTRADAS

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, polvo para inhalar 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 carcinogenia 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 µg/ml en ratas, frente a la concentración máxima de 1,99 ± 0,59 µg/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 teratógena. Dosis de Tobramicina ≥ 40 mg/kg/día mostraban una intensa toxicidad materna en conejas (es decir, la nefrotoxicidad causaba abortos espontáneos y muerte)

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Co - Directora Tecnica

A.N.M.A.T. FOLIO 123 MESA DE ENTRADAS

e impidieron evaluar la teratogenia. No se evaluó la otoxicidad en la progenie durante los estudios preclínicos sobre 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

TOBRADOSA, POLVO PARA INHALAR solo debe administrarse por vía inhalatoria bucal.
No debe administrarse por ninguna otra vía.
Población destinataria general: Adultos y niños de 6 niños en adelante con Fibrosis quística (FQ) e infección pulmonar por *Pseudomona aeruginosa.*
La dosis de TOBRADOSA, POLVO PARA INHALAR es la misma para todos los pacientes, (ya sean adultos o niños de por lo menos 6 años de edad), con independencia de la edad o el peso. La dosis recomendada es de cuatro cápsulas (4 x 28 mg=112 mg de TOBRADOSA, POLVO PARA INHALAR) administradas dos veces al día durante 28 días.

TOBRADOSA, POLVO PARA INHALAR 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 colonizados por Burkholderia cepacia.

Posología en poblaciones especiales
Población pediátrica menos a 6 años.

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina M. D'Alessandro
Co Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 1294 INSTITUTO DE EMPRESAS

No está indicado el uso de TOBRADOSA, POLVO PARA INHALAR en este grupo de edad. En los estudios clínicos con Tobramicina, polvo para inhalar se incluyó a niños de 6 años en adelante. No se ha estudiado Tobramicina, polvo para inhalar en niños más pequeños.

Pacientes ancianos (≥ 65 años)
No hay datos suficientes en esta población para respaldar una recomendación a favor o en contra del ajuste posológico. Al utilizar TOBRADOSA, POLVO PARA INHALAR 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, POLVO PARA INHALAR (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, POLVO PARA INHALAR después de un trasplante de órgano.

Forma y vías de administración.
TOBRADOSA, POLVO PARA INHALAR 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, POLVO PARA INHALAR no deben ingerirse.

Laboratorio Dessa S.A
Carolina N. D'Alessandro
Co-Director Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 1295 MESA DE ENTRADAS

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

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

(Ver: Instrucciones de uso del inhalador TOBRADOSA, POLVO PARA INHALAR, **en el prospecto de Información para el paciente**.)

Las cápsulas de TOBRAMICINA, POLVO PARA INHALAR 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 blister
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.

A.N.M.A.T. FOLIO 1296 MESA DE ENTRADAS

- 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, polvo para inhalar en cápsulas duras, está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier amino glucósido.-

ADVERTENCIAS

Ototoxicidad

Se han notificado casos de ototoxicidad, manifestada como toxicidad auditiva (hipoacusia o sordera parcial) y toxicidad vestibular, con el uso de aminoglucósicos por vía parental. 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, polvo para inhalar refirieron pérdida auditiva y acúfenos (Ver reacciones adversas). Se deberá proceder con cautela cuando se prescriba Tobramicina, polvo para inhalar, 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, polvo para inhalar.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 129 MESA DE ENTRADAS

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

Nefrotoxicidad

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

No se observó nefrotoxicidad durante los ensayos clínicos con Tobramicina, polvo para inhalar. Se deberá proceder con cautela cuando se prescriba TOBRAMICINA, POLVO PARA INHALAR, polvo para inhalar 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, polvo para inhalar 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, polvo para inhalar 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, polvo para inhalar.

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 descripto con el uso de Tobramicina, polvo para inhalar en ensayos clínicos. El broncoespasmo debe tratarse como corresponde desde el punto de vista médico.

A.N.M.A.T. FOLIO 1298 MESA DE ENTRADAS

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

Si hay signos de broncoespasmo inducido por el tratamiento, el médico debe sopesar cuidadosamente si los beneficios del uso continuado de Tobramicina, polvo para inhalar en capsulas duras, superan a los riesgos para el paciente. Si se sospecha una reacción alérgica, debe interrumpirse el uso de Tobramicina, polvo para inhalar.

Tos

Puede aparecer tos con el uso de medicamentos inhalados, y se ha observado con Tobramicina, polvo para inhalar 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, polvo para inhalar en cápsulas duras. Si el paciente presenta tos continua inducida por el tratamiento con Tobramicina, polvo para inhalar, 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, polvo para inhalar 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, polvo para inhalar en

A.N.M.A.T. FOLIO 1288 MESA DE ENTRADAS

cápsulas duras, polvo para inhalar en esta población. Solo debe utilizarse Tobramicina polvo para inhalar 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, polvo para inhalar 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, polvo para inhalar 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. aeruginosa* procedentes de pacientes con Fibrosis quística (Ver "Acción farmacológica")

PRECAUCIONES

Interacciones

No se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica con Tobramicina, polvo para inhalar 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, polvo para inhalar 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

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 1300 MESA DE ENTRADAS

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

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 se han realizado estudios de toxicidad para la función reproductora con la tobramicina administrada por inhalación. Los estudios de la administración de tobramicina a animales por vía subcutánea han indicado nefrotoxicidad materna.

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 e 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, polvo para inhalar, 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

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro

A.N.M.A.T. FOLIO 130 MESA DE ENTRADAS

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 polvo para inhalar, 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, polvo para inhalar 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, polvo para inhalar 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, polvo para inhalar 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, polvo para inhalar, 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, polvo para inhalar que en el de placebo, salvo en el caso del dolor faringolaríngeo, la disfonía y la disgeusia.

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, polvo para inhalar) 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, polvo para inhalar

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Co-Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 1302 MESA DE ENTRADAS

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 0 20 dB en cualquier frecuencia, se consideró que presentaban ototoxicidad 3 pacientes del grupo de Tobramicina, polvo para inhalar 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, polvo para inhalar, 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, polvo para inhalar (13%), mientras que en el estudio EAGER la proporción de pacientes que refirieron tos era mayor en el grupo de Tobramicina, polvo para inhalar (48%) que en el de Tobramicina, solución para inhalar (31%). Doce pacientes (4%) que recibían tratamiento con Tobramicina, polvo para inhalar 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. Los niños y adolescentes tosían más que los adultos al recibir Tobramicina polvo para inhalar, pero estos últimos fueron más proclives a suspender el tratamiento: de los 12 paciente tratados con Tobramicina polvo para inhalar del estudio EAGER que interrumpieron el tratamiento por fenómenos de tos, diez eran mayores de 20 años de edad, dos eran adolescentes y ninguno tenía 15 años de edad. La tos asociada a Tobramicina, polvo para inhalar 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

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Farmacéutica M.N. 14.377
Co - Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 1303 MESA DE ENTRADAS

reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según convención siguiente (CIOMS III): *muy frecuente* (≥ 1/10), *frecuente* (≥ 1/100, < 1/10); *poco frecuente* (≥ 1/1000, < 1/100); *rara* (≥ 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
Trastornos respiratorios,torácicos y mediastínicos			
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 orofaringeo	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*
Trastornos gastrointestinales			

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Co - Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 1304 MESA DE ENTRADAS

Vómitos	6,2	5,7	*Frecuente*
Diarrea	4,2	1,9	*Frecuente*
Naúseas	7,5	9,6	*Frecuente*
Disgeusia	3,9	0,5	*Frecuente*
Infecciones e infestaciones			
Infección de las vías respiratorias superiores	6,8	8,6	*Frecuente*
Exploraciones complementarias			
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*
Trastornos vasculares			
Epistaxis	2,6	1,9	*Frecuente*
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	11,4	12,0	*Muy frecuente*
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración			
Fiebre	15,6	12,4	*Muy frecuente*
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo			
Dolor torácico osteomuscular	4,5	4,8	*Frecuente*

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Farmacéutica - M.N. 14.377
Co - Directora Técnica.

A.N.M.A.T. FOLIO 1305 MESA DE ENTRADAS

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 faringolaringeo (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.

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Farmacéutica M.N.: 14.277
Co - Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 1306 MESA DE ENTRADAS

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, 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: Virgilio 844/56. Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de Salud.

Certificado N° 51.910

Director Técnico: María Cecilia Terzo - Farmacéutica
Laboratorio DOSA S.A.
Girardot 1369 – (C1427AKC) Buenos Aires

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Farmacéutica
Co - Directora Técnica

A.N.M.A.T.
FOLIO
1307
MESA DE ENTRADAS

TOBRADOSA, POLVO PARA INHALAR

TOBRAMICINA 28mg
POLVO PARA INHALAR EN CAPSULAS DURAS

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento.

Conserve este prospecto. Puede que deba volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescripto solamente para usted. No se lo dé a ninguna otra persona ni lo utilice para otros trastornos.

Si alguno de los efectos secundarios es grave o si usted nota algún efecto secundario no enumerado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

¿Qué es Tobradosa, Polvo para inhalar y para qué se utiliza?

Tobradosa, Polvo para inhalación en cápsulas duras contiene un medicamento llamado tobramicina que es un antibiótico. Este antibiótico pertenece a una clase llamada aminoglucósidos.

TOBRADOSA es polvo para inhalar en cápsulas duras. Las cápsulas de TOBRADOSA para inhalación oral solo deben utilizarse con el inhalador provisto.

¿Para qué se utiliza TOBRADOSA?

Tobradosa, Polvo para inhalar en cápsulas duras se utiliza en pacientes de seis años en adelante que tienen fibrosis quística para tratar las infecciones pulmonares causadas por una bacteria llamada *Pseudomonas aeruginosa.*

Para obtener los mejores resultados con este medicamento, utilícelo como se le indica en este prospecto.

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Co - Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 1308 MESA DE ENTRADAS

¿Cómo actúa TOBRADOSA?

Cuando inhala Tobradosa, Polvo para inhalar en cápsulas duras, el antibiótico puede llegar directamente a los pulmones para combatir a las bacterias que están causando la infección y mejorar la respiración.

¿Qué es *Pseudomonas aeruginosa*?

Es una bacteria muy frecuente que infecta los pulmones de casi todas las personas con fibrosis quística en algún momento de sus vidas. Algunas personas no contraen esta infección hasta etapas más tardías de sus vidas, mientras que otras la contraen muy jóvenes. Es una de las bacterias más perjudiciales para quienes padecen fibrosis quística.
Si no se combate adecuadamente la infección, seguirá dañando sus pulmones y le causará más problemas respiratorios.
Antes de usar Tobradosa, Polvo para inhalar en cápsulas duras, siga al pie de la letra todas las instrucciones del médico. Pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.

No use Tobradosa, Polvo para inhalar:

Si es alérgico (hipersensible) a la tobramicina o a cualquier otro antibiótico aminoglucósido.
-Si esto se aplica a su caso, no use Tobradosa, Polvo para inhalar en cápsulas duras y comuníqueselo a su médico.
-Si cree que puede ser alérgico, pida consejo a su médico.
Tenga especial cuidado con TOBRADOSA, polvo para inhalar.

- Si tiene o ha tenido alguna vez cualquiera de estos trastornos, dígaselo a su médico:
- Problemas de audición (incluidos ruidos en los oídos y mareos
- Problemas de riñón
- Dificultad excesiva para respirar con silbidos o tos, sensación de opresión en el pecho

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Dir. Tec. - Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 1309 MESA DE ENTRADAS

- Sangre en el esputo (material que expulsar al toser)
- Debilidad muscular que persiste o empeora con el tiempo, síntoma relacionado sobre todo con afecciones como la miastenia o la enfermedad del Parkinson.

  Si cualquiera de estos casos se aplica a usted, dígaselo a su médico (antes de usar Tobradosa, Polvo para inhalar).

La inhalación de medicamentos puede causar opresión en el pecho y silbidos, y esto puede ocurrir inmediatamente después de la inhalación de Tobradosa, Polvo para inhalar. Su médico supervisará la primera dosis que usted inhale y vigilará su función pulmonar antes y después de la administración. Puede que, antes de usar Tobradosa, Polvo para inhalar, el médico le pida que utilice determinados medicamentos.

Inhalar medicamentos también puede causar tos, cosa que puede ocurrir con Tobradosa, Polvo para inhalar. Si la tos, cosa que puede ocurrir con Tobradosa, Polvo para inhalar es persistente y le resulta molesta, dígaselo a su médico.

Con el tiempo, las cepas de *Pseudomonas* pueden volverse resistentes al tratamiento con un antibiótico. Ello significa que, con el tiempo, Tobradosa, Polvo para inhalar puede dejar de ser tan eficaz como debiera. Si esto le preocupa, hable con su médico.

Si está tomando tobramicina u otro antibiótico aminoglucosídico en inyección, a veces estos medicamentos pueden ocasionar pérdida de audición, mareos y lesiones de riñón, y causar daños al feto.

Uso de otros medicamentos

- Mientras esté usando Tobradosa, Polvo para inhalar no debe usar los medicamentos siguientes:
- Furosemida o ácido etacrínico, un diurético (píldora para orinar)
- Urea o manitol
- Otros medicamentos que pueden dañar los riñones o la audición.

Los medicamentos siguientes pueden aumentar las probabilidades de que se produzcan efectos perjudiciales si se administran mientras está usted recibiendo inyecciones de tobramicina o de otro antibiótico aminoglocusídico:

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Co - Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 1310 MESA DE ENTRADAS

- Anfotericina B, cefalotina, ciclosporina, tacrolimus, polimixinas. Estos medicamentos pueden dañarle los riñones.
- Derivados del platino (como el carboplatino y el cisplatino): estos medicamentos pueden dañarle los riñones o la audición.
- Inhibidores de la colinesterasa (como la neogstigmina y la piridostigmina) o toxina botulínica: estos medicamentos pueden causar la aparición de debilidad muscular o su empeoramiento.

Si está utilizando uno o más de los medicamentos citados, coméntelo con su médico antes de usar Tobradosa, Polvo para inhalar en cápsulas duras.
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Ancianos
Si tiene usted 65 años o más, puede que su médico le practique pruebas adicionales para decidir si Tobradosa, Polvo para inhalar es adecuado para usted.

Niños y adolescentes
TOBRADOSA, Polvo para inhalar en cápsulas duras puede utilizarse en niños y adolescentes de 6 años en adelante. No debe administrarse TOBRADOSA, Polvo para inhalar a niños menores de 6 años.

Embarazo y lactancia
No se sabe si inhalar este medicamento durante el embarazo tiene efectos adversos. Si desea quedarse embarazada o ya lo está, debe hablar con su médico sobre la posibilidad de que este medicamento les cause algún daño a usted o al feto.

Cuando se administran en inyección, la tobramicina y otros antibióticos aminoglucósidos pueden causarle daños al feto, como sordera.

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Co - Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 1311 MESA DE ENTRADAS

Si está usted amamantando a su hijo, debe hablar con el médico antes de utilizar este medicamento.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción de vehículos y uso de máquinas

TOBRADOSA, Polvo para inhalar en cápsulas duras no debería afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Cómo usar TOBRADOSA, Polvo para inhalar

Utilice siempre TOBRADOSA, Polvo para inhalar exactamente como se lo ha indicado su médico. Si tiene dudas, debe consultar con su médico.

No ingiera las cápsulas. El contenido de las cápsulas de TOBRADOSA, Polvo para inhalar debe administrarse por inhalación utilizando únicamente el inhalador que se suministra en la caja. Cada inhalador se utiliza durante siete días y luego se desecha y se sustituye por uno nuevo. No debe utilizarse ninguna otra cápsula con el inhalador.

¿Cuánto TOBRADOSA, Polvo para inhalar usar?

La dosis es la misma para todas las personas de 6 años en adelante: el contenido de 4 cápsulas administrado por inhalación dos veces al día (por la mañana y por la noche).

¿Cuándo usar TOBRADOSA, Polvo para inhalación?

Usar TOBRADOSA, Polvo para inhalar a la misma hora cada día le ayudará a recordar cuando administrarse su medicamento.

- Debe inhalar el contendido de 4 cápsulas por la mañana utilizando el inhalador.
- Debe inhalar el contenido de 4 cápsulas por la noche utilizando el inhalador.

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Co - Directora Técnica

A.N.M.A.T. POLIO 1312 MESA DE ENTRADAS

Debe dejar un intervalo lo más próximo posible a 12 horas entre la dosis de la mañana (inhalación del contenido de 4 cápsulas) y la de la noche (inhalación del contenido de 4 cápsulas).
Si está utilizando varios tratamientos inhalados diferentes y realiza técnicas de fisioterapia respiratoria para la fibrosis quística, debe usar TOBRADOSA, Polvo para inhalar después de haber hecho todo lo anterior.
Compruebe con su médico el orden de los medicamentos.

¿Durante cuánto tiempo usar TOBRADOSA, Polvo para inhalar?

Después de usar el medicamento durante 28 días, hará un descanso de 28 días durante los cuales no inhalará TOBRADOSA, Polvo para inhalar, y luego empezará otro ciclo.

Es importante que utilice sistemáticamente el producto dos veces al día durante los 28 días con medicación y que respete el ciclo de 28 días con medicación y 28 días sin medicación.

Siga usando TOBRADOSA, Polvo para inhalar como se lo indique el médico. Si tiene dudas acerca de cuánto tiempo debe usar TOBRADOSA, Polvo para inhalar, hable con su médico o farmacéutico.

¿Cómo usar TOBRADOSA, Polvo para inhalar?

Consulte el apartado Instrucciones de uso del inhalador.
Siga al pie de la letra las instrucciones de su médico. No supere la dosis recomendada.
Si usara más TOBRADOSA, Polvo para inhalar del que debiera, dígaselo a su médico lo antes posible.
Si ingiere TOBRADOSA, Polvo para inhalar, no se preocupe, pero dígaselo a su médico lo antes posible.
Si olvida usar TOBRADOSA, Polvo para inhalar y faltan al menos 6 horas para la próxima dosis, inhale la dosis olvidada lo antes posible. En caso contrario, espere a la dosis siguiente.
No doble la dosis para compensar lo que ha olvidado.

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Farmacéutica M.N. 14.277
Co - Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 1313 MESA DE ENTRADAS

Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, TOBRADOSA, Polvo para inhalar puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Algunos efectos adversos pueden ser graves

- Dificultad excesiva para respirar con silbidos o tos y sensación de opresión en el pecho frecuente.

Si tiene alguno de estos efectos, deje de usar TOBRADOSA, Polvo para inhalar y dígaselo a su médico de inmediato.

- Empeoramiento de la enfermedad pulmonar subyacente (muy frecuente).
- Expectoración de sangre al toser (muy frecuente).
- Disminución de la audición (los pitidos en el oído son un posible signo de aviso de pérdida de audición), ruidos (como siseos) en el oído (frecuente).

Si tiene alguno de estos efectos, dígaselo a su médico de inmediato.

Algunos efectos adversos son muy frecuentes

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

Falta de aliento.

Tos, tos productiva, alteración de la voz (ronquera).

Dolor de garganta.

Dolor de cabeza.

Fiebre.

Si alguno de ellos le afecta intensamente, informe a su médico.

Laboratorio Dosa S.A.

Carolina N. D'Alessandro
Farmacéutica
Co-Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 1314 MESA DE ENTRADAS

Algunos efectos adversos son frecuentes

Pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes

- Silbidos, estertores (crepitación)
- Molestias en el pecho, dolor en el pecho de origen muscular u óseo.
- Descenso de los resultados en las pruebas de función pulmonar.
- Alta concentración de azúcar (glucosa) en la sangre.
- Nariz tapada.
- Hemorragia nasal.
- Vómitos, nauseas.
- Diarrea.
- Erupción cutánea.
- Alteración del sentido del gusto.

Si alguno de ellos le afecta intensamente, informe a su médico.
Si nota algún otro efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Como conservar TOBRADOSA, Polvo para inhalar

- No lo conserve a más de 30º C.
- Consérvelo en el envase original para protegerlo de la humedad.
- Cuando no lo utilice, conserve el inhalador en su estuche perfectamente cerrado.
- Mantenga el medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.

Información adicional

¿Qué es TOBRADOSA, Polvo para inhalar?

El principio activo de TOBRADOSA, Polvo para inhalar, es la tobramicina.
Los demás componentes son:

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Farmacéutica M.N. 14.377
Co - Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 131 MESA DE ENTRADAS

Polvo: DSPC (1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina), cloruro de calcio, ácido sulfúrico.

Cubierta de la cápsula: Hidroxipropilmetilcelulosa; Cloruro de Potasio; carregenina, c.sp.

¿Qué es/ qué aspecto tiene TOBRADOSA, Polvo para inhalar?

TOBRADOSA, Polvo para inhalar en cápsulas duras es polvo para inhalación (entre blanco y casi blanco) contenido en cápsulas transparentes e incoloras (de hidroxipropilmetilcelulosa, Cloruro de Potasio y Carragenina) cada cápsula contiene 28 mg de tobramicina.

Si desea hacer alguna consulta sobre este medicamento, hable con su médico o farmacéutico.

Instrucciones de uso del inhalador TOBRADOSA, Polvo para inhalar

En esta sección se explica el uso, el mantenimiento y la manipulación del inhalador TOBRADOSA, Polvo para inhalar. Por favor, lea y siga al pie de la letra estas instrucciones.

Consulte también el apartado "Cómo usar TOBRADOSA, Polvo para inhalar" de este prospecto.

Si tiene dudas, pregunte a su médico o farmacéutico.

Contenido del envase del inhalador de TOBRADOSA, Polvo para inhalar

Cada caja semanal contiene siete placas de cápsulas (correspondientes a los siete días de la semana) y cada placa de cápsulas contiene ocho cápsulas (correspondientes a una dosis diaria: 4 cápsulas que se inhalarán por la mañana y 4 cápsulas que se inhalarán por la noche).

Las cápsulas de TOBRADOSA, Polvo para inhalar, deben conservarse siempre en la placa de cápsulas, de la que no se extraerán hasta el momento de utilizarlas. Cada inhalador y su estuche se utilizan durante 7 días y luego se desechan y se sustituyen por unos nuevos. No puede utilizarse ningún otro inhalador.

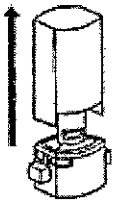
<u>Instrucciones de uso del inhalador de polvo seco</u> (Ver Esquema)

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Farmacéutica
Co-Directora Técnica

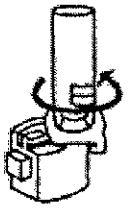
A.N.M.A.T. FOLIO 1319 MESA DE ENTRADAS

El dispositivo está formado por las siguientes partes:

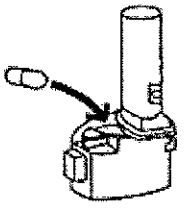
- Tapa de protección.
- Boquilla inhaladora.
- Botones perforadores de la cápsula
- Depósito de la cápsula tamaño 3



1. Abrir la tapa del dispositivo.

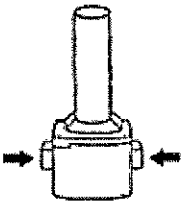


2. Tirar de la aleta de un lado y girar la rueda.



3. Colocar la cápsula en el depósito.

4. Cerrar la boquilla hasta oír un "click".



5. Sostener el dispositivo con la boquilla en posición vertical y presionar completamente ambos botones perforadores, una sola vez y luego soltarlos. Esta

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Farmacéutica
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 131 MESA DE ENTRADAS

acción permite perforar la cápsula que contiene el medicamento, y que sea liberado cuando se inspira.

6. Vaciar todo el aire de los pulmones, a través de una expiración profunda.

7. Colocar la boquilla del dispositivo en la boca y cerrar los labios alrededor. La lengua debe estar en el suelo de la boca, no interfiriendo la salida del medicamento. Mantener la cabeza en posición vertical e inspirar profunda y lentamente, hasta que los pulmones estén llenos.

8. Retirar el inhalador de la boca, y aguantar la respiración durante 10 segundos, con ello se facilita la mejor difusión del medicamento dentro del árbol bronquial. Repetir los pasos 6, 7 y 8 una vez más, lo que permitirá que la cápsula se vacíe completamente.

9. Enjuagarse la boca después de la utilización de cualquier inhalador, para eliminar los restos del medicamento impactado.

10. Abrir nuevamente la boquilla. Girar el dispositivo para expulsar la cápsula vacía y desecharla.

Presentación: Tobradosa, Polvo para inhalar se presenta como envases con:

56 cápsulas + 2 inhaladores.
224 cápsulas + 6 inhaladores.

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Farmacéutica
Directora Técnica

7129

A.N.M.A.T. FOLIO 1318 MESA DE ENTRADAS

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: Virgilio 844/56. Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de Salud.

Certificado Nº 51.910

Director Técnico: María Cecilia Terzo - Farmacéutica

Laboratorio DOSA S.A.

Girardot 1369 – (C1427AKC) Buenos Aires

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Farmacéutica
Co-Directora Técnica

7129

A.N.M.A.T. FOLIO 1319 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE RÓTULO

TOBRADOSA, POLVO PARA INHALAR

TOBRAMICINA 28mg
POLVO PARA INHALAR EN CAPSULAS DURAS

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada cápsula contiene:

Tobramicina 28mg

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

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

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

Contenido:

Caja conteniendo 56 cápsulas más 2 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

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Farmacéutica
Co - Directora Técnica

7129

A.N.M.A.T. FOLIO 1370 MESA DE ENTRADAS

Elaborado en: Virgilio 844/56. Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de Salud.

Certificado N° 51.910

Director Técnico: María Cecilia Terzo - Farmacéutica

Laboratorio DOSA S.A.

Girardot 1369 – (C1427AKC) Buenos Aires

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Farmacéutica
Apoderada - Directora Técnica

7129

A.N.M.A.T. FOLIO 132 MESA DE ENTRADAS

TOBRADOSA, POLVO PARA INHALAR

TOBRAMICINA 28mg
POLVO PARA INHALAR EN CAPSULAS DURAS

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada cápsula contiene:

Tobramicina 28mg

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

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

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

Contenido:

Caja conteniendo 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: Virgilio 844/56. Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de Salud.

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Co - Directora Técnica

A.N.M.A.T.
FOLIO
1322
MESA DE ENTRADAS

7129

Certificado N° 51.910

Director Técnico: María Cecilia Terzo - Farmacéutica

Laboratorio DOSA S.A.

Girardot 1369 – (C1427AKC) Buenos Aires

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Farmacéutica - M.N. 14.377
Co - Directora Técnica