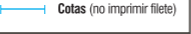


GBT Grupo Biotoscana	LKM	Producto: Tobradosa Haler 300 (Tobramicina 300 mg / 5 ml) - Uruguay	P01
Solución para Inhalar			
Material: Prospecto	Código de Material: 120724-00	Soporte: Según Especificación	Colores: Negro
Medida: 360 x 250 mm	Código Visual: 14N - 26N - 54N	Gramaje: Según Especificación	 Cotas (no imprimir filete)

en los ensayos clínicos están enumeradas de acuerdo con las clases de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden de frecuencia y, en primer lugar, aparecen las más frecuentes. En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, en cada reacción adversa se ofrece asimismo la categoría de frecuencia que le corresponde según la siguiente convención (CIOMS III): Muy Frecuentes (>1/10); Frecuentes (>1/100,<1/10); Poco Frecuentes (>1/1000, <1/100); Raras (>1/10000, <1/10000); Muy Raras (<1/10000), incluidas las notificaciones aisladas.

Tabla 2 Reacciones adversas (consúltese el texto para conocer los criterios)

Clase de órgano, Aparato o sistema	Reacción adversa (MedDRA PT,V12.1)	TOBRADOSA HALER® Estudios comparativos con placebo, en grupos paralelos (PC-TNDS-002 / PC-TNDS-003)	Placeto (n)=262) % de pacientes	Categoría de frecuencia
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Trastornos pulmonar Rinittis Distonía Discromía del esputo	31,4% 34,5% 12,8% 21,3%	31,3% 33,6% 6,5% 19,8%	Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes
Trastornos generales y afecciones en el sitio deadministración	Malestar general	6,2%	5,3%	Frecuentes
Pruebas complementarias	Disminución de los valores en las pruebas de función pulmonar	16,3%	15,3%	Muy frecuentes
Trastornos del aparato auditivo y del laberinto	Acúfenos	3,1%	0%	Frecuentes
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	Mialgia	4,7%	2,7%	Frecuentes
Infecciones e infestaciones	Laringitis	4,3%	3,3%	Frecuentes

Dado que la duración de exposición a TOBRADOSA HALER® aumentó durante los dos estudios de seguimiento abiertos, la incidencia de tos productiva y de disminución de los valores en las pruebas de la función pulmonar pareció aumentar; sin embargo, la incidencia de la disfonía pareció disminuir. En términos generales, la incidencia de reacciones adversas relacionada con las siguientes clases de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA disminuyó con la mayor exposición a TOBRADOSA HALER®: trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, trastornos gastrointestinales y trastornos generales y afecciones en el sitio la administración.

Reacciones adversas provenientes de notificaciones espontáneas. Las reacciones adversas que se presentan a continuación proceden de notificaciones voluntarias y no siempre es posible establecer

de forma fiable su frecuencia ni la relación casual con la esposición al fármaco.

Tratornos del aparato auditivo y del laberinto Sordera parcial. Trastornos cutáneos y subcutáneos Hipersensibilidad, prurito, urticaria, exantema. Trastornos del sistema nervioso Afonía, disgeusia. Trastornos respiratorios, torácicos y me-diastínicos Broncoespasmo, dolor orofaríngeo.

Carcinogenesis, mutagenesis, teratogenesis y deterioro de la fertilidad.

Se ha realizado el ensayo de genotoxicidad de Tobramicina, solución para inhalar, con pruebas in vivo e in vitro. La prueba de Ames, efectuada con cinco cepas de ensayo, no mostró un aumento significativo en la reversión con o sin activación metabólica en todas las cepas. Tobramicina fue negativa en el ensayo de mutación inducida en linfoma de ratón, no indujo aberraciones cromosómicas en las células de ovarios de hámster chino y fue negativa también en el Test de micronúcleo de ratón. La administración subcutánea de hasta 100 mg/kg de Tobramicina no afectó la conducta de apareamiento ni causó deterioro en la fertilidad de ratas hembras o machos. No se realizaron estudios de toxicología de reproducción con Tobramicina. Sin embargo, la administración subcutánea de Tobramicina en dosis de 100 mg/Kg/día durante la organogénesis no fue teratogénica en ratas o conejos, respectivamente. Las dosis de Tobramicina 40mg/Kg/día fueron severamente tóxicas para los conejos preñados e impidieron la evaluación de la teratogenicidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Teniendo en cuenta las reacciones adversas comunicadas para el medicamento, es poco probable que TOBRADOSA HALER influya sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Conservación:

TOBRADOSA HALER®, deberá conservarse en heladera (entre2-8°C). No deberá utilizarse este producto una vez expirado el tiempo de vencimiento, así como tampoco en el caso de no haberse almacenado a las temperaturas arriba mencionadas. Las ampollas de TOBRADOSA HALER®, solución para inhalar no deben ser expuestas a la luz intensa. La solución de la ampolla es levemente amarilla, pero puede oscurecerse con el tiempo si no se guarda en la heladera; sinembargo, el cambio de color no indica ningún cambio en la calidad del producto en la medida que esté guardado dentro de las condiciones de al macenamientor ecomendada.

Proceso#	Fecha - Sector	Modificaciones Realizadas
P00	05-01 -2023	Cambio BT a GBT + Cambio de DT CC1470
P01		Agregado de códigos
P02		
P03		
P04		
P05		
P06		
P07		
P08		
P09		
P10		

360|mm

TOBRADOSA HALER®	
Tobramicina 300 mg/5 ml	
SOLUCIÓN PARA INHALAR	VÍA INHALATORIA ORAL.
Venta bajo receta profesional	
Industria argentina	

Composición:

Cada frasco de polietileno mono dosis:

Tobramicina300 mg
Cloruro de Sodio..... 11,25 mg
Ácido Sulfúrico diluido c.s.p.....pH 6,0
Agua estéril para inyección c.s.p.5,0 ml

Descripción: TOBRADOSA HALER® es una solución estéril y apirógena compuesta por Tobramicina, un antibiótico aminoglucósido producido por el Streptomyces tenebrarius. Es una solución acuosa, clara, ligeramente amarilla con un pH y una salinidad (osmolaridad) adecuada para la administración con un nebulizador adecuado.

Acción Terapéutica: Antibiótico.

CODIGO ATC: J01GB01

Indicaciones: TOBRADOSA HALER®, esta indicado para el manejo de pacientes con fibrosis quísticas con Pseudomonas aeruginosa. La seguridad y eficacia no han sido demostradas en pacientes menores de 6 años, pacientes con un volumen predictivo de espiración forzada en un segundo (FEV1) de <25% o >75%, o pacientes con colonias de Burkholderia cepacia. TOBRADOSA HALER® está específicamente formulado para ser administrado por inhalación y cuando es inhalado, se concentra en las vías respiratorias.

ACCION FARMACOLOGICA

Mecanismo de acción: Tobramicina, así como los otros aminoglucósidos que contienen deoxiestreptamina inhiben la síntesis de proteínas a través de una interacción con la subunidad ribosomal 30S. La unión a proteínas es irreversible por lo que la Tobramicina es bactericida.

Espectro de actividad: el espectro de actividad de Tobramicina incluye staphylococcus y muchas bacterias suserias gram-negativas. Comparada con gentamicina, la Tobramicina es más activa contra Pseudomonas aeruginosa y acinetobacter, incluyendo algunas cepas resistentes a gentamicina, pero menos actividad contra otros bacilos gram-negativos como Klebsiella. Enterobacter y ciertas especies de Proteus y Serratia. Los estudios de susceptibilidad bacteriana demuestran que en algunos casos los microorganismos resistentes a la gentamicina mantienen sus-

ceptibilidad a la Tobramicina. La Tobramicina no es efectiva contra infecciones provocadas por estreptococos del grupo D.

FARMACOCINÉTICA:

Tobramicina es una molécula catiónica polar que no atraviesa fácilmente las membranas epiteliales. La biodisponibilidad de Tobramicina puede variar según el rendimiento del nebulizador que se utilice o como consecuencia de la patología respiratoria. Después de su administración, la Tobramicina se concentra en las vías respiratorias.

Concentración en esputo:

Diez minutos después de la administración de una primera monodosis de Tobramicina (300mg), la concentración promedio en el esputo fue de 1237 µg/g, los valores de Tobramicina en el esputo oscilaron entre 35 y 7414 µg/g. Después de un tratamiento de 20 semanas con Tobramicina solución para inhalar, la concentración promedio hallada en el esputo 10 minutos después de la inhalación fue de 1154 µg/g (valores entre3 9 y 8085 µg/g), con lo cual se puede concluir que la Tobramicina no se acumula en el esputo. De estos datos también se observa una alta variabilidad de concentración de Tobramicinaen el esputo. Dos horas después de la inhalación, los valores disminuyeron a aproximadamente 14% de los niveles de Tobramicina hallados a los 10 minutos de la inhalación.

Concentración en suero:

60 minutos después de la administración de una monodosis de Tobramicina (300mg), la concentración promedio en suero en pacientes con fibrosis quística fue de 0,95 µg/ml. Después de un tratamiento de 20 semanas con Tobramicina solución para inhalar , la concentración promedio hallada en suero una hora después de la administración fue de 1,05µg/ml.

Eliminación: La vida media de eliminación de Tobramicina del suero es de aproximadamente 2 horas después de la administración intravenosa. Suponiendo que la Tobramicina absorbida después de la inhalación se comporta igual que la administrada en forma intravenosa, la absorbida sistemáticamente se elimina principalmente por filtración glomerular. Es muy probable que la Tobramicina no

absorbida después de su administración, sea eliminada en el esputo expectorado.

MICROBIOLOGÍA:

La Tobramicina es un aminoglucósido producido por el Streptomyces tenebrarius. Actúa primariamente mediante la interrupción de la síntesis de las proteínas, llevando a la permeabilidad de las membranas celulares alteradas, la interrupción progresiva de las cubiertas celulares y la destrucción celular.

La Tobramicina tiene una actividad in vitro sobre una amplia gama de microorganismos gram-negativos, incluyendo Pseudomonas aeruginosa. Es bactericida en concentración igual o apenas mayor que las concentraciones inhibitoras.

Dosis y administración:

TOBRADOSA HALER®, solución para inhalar se administra solo por inhalación y no debe ser administrado por vía subcutánea, intravenosa o intratecal. La dosis recomendada tanto para pacientes adultos como pediátricos de más de 6 años de edad y mayores, es un frasco de uso único (Tobramicina 300 mg) administrada por nebulización durante 28días. La dosis no debe corregirse por peso. Todos los pacientes deben recibir 300 mg por nebulización. Las dosis deberán ser administradas con una separación de 12 horas, dentro de lo posible. Nunca deben ser administradas con una diferencia menor a las 6 horas. TOBRADOSA HALER® es inhalado con el paciente sentado o en posición vertical, respirando normalmente a través de la boquilla del nebulizador. Se pueden utilizar clip nasales para facilitar que el paciente respire por la boca. TOBRADOSA HALER®, solución para inhalar se administra en períodos alternados de 28 días, es decir, luego de un tratamiento de 28 días, los pacientes deben suspender el medicamento durante los 28días siguientes, reanudar el tratamiento con ciclos de 28 días con medicamento y 28 días sin medicamento. TOBRADOSA HALER® se vende en frascos de uso único y se administra por inhalación con un nebulizador de mano provisto de un compresor adecuado. La inhalación de TOBRADOSA HALER® debe durar aproximadamente 15 minutos. El nebulizador utilizado debe ser re-utilizable. TO-

LKM

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 51.910

Elaborador: **Laboratorios Valmax S.A.** Sub Oficial Perdomo 1619, Ituzaingó. Provincia de Buenos Aires.

Para: **Laboratorio LKM S.A.**, Lynch 3461/63, C.A.B.A. Director Técnico: Juan M. Fernandez, Farmacéutico.

BRADOSA HALER® no debe ser mezclado ni diluido con desoxirribonucleasa (utilizada para el tratamiento de la fibrosis quística). Durante los estudios clínicos, se les pidió a los pacientes con terapias múltiples que primero cumplan con esas terapias y luego sigan con TOBRADOSA HALER®.

Esquema de tratamiento:

TOBRADOSA HALER® debe administrarse en ciclos repetidos de 28 días con medicamento y 28 días sin medicamento. Durante el período con droga, TOBRADOSA HALER® debe administrarse dos veces al día.

Administración de TOBRADOSA:

Esta información no intenta reemplazar la consulta con el profesional que debe aconsejar al paciente sobre la administración del medicamento y el correcto uso del aparato nebulizador. TOBRADOSA HALER® está especialmente formulado para ser administrada con un nebulizador re-utilizable provisto de un compresor de aire adecuado. TOBRADOSA HALER® puede administrarse en la escuela, el trabajo o el hogar. Para la administración de TOBRADOSA HALER® deberá contar con los siguientes elementos:

- Un frasco de TOBRADOSA HALER®
- Un compresor de aire adecuado
- Un nebulizador re-utilizable
- Tubos para conectar el compresor al nebulizador
- Papel o paños limpios
- Clips nasales(optativos)

Antes de iniciar el tratamiento, es importante que tanto el nebulizador como el compresor se encuentren en condiciones óptimas de funcionamiento. Se deberá leer atentamente el manual de uso del nebulizador para seguir las instrucciones del fabricante respecto del uso y el cuidado del aparato.

Preparación de TOBRADOSA HALER® para inhalar:

1. Lávese bien las manos con abundante agua y jabón.
2. Asegúrese de que el nebulizador esté en las condiciones de limpieza adecuadas.
3. Retire un frasco de TOBRADOSA HALER® de una de las cunas de PVC. Inmediatamente vuelva a guardar en heladera la caja conteniendo los frascos restantes.
4. Coloque las partes del nebulizador sobre un paño limpio y seco. Las partes del nebulizador desarmado deben ser: conjunto superior e inferior; tapa de la válvula para inhalar; conjunto con válvula para la boca; tubo.
5. Abra el nebulizador por la parte superior, retire el recipiente y colóquelo sobre un paño limpio y seco.
6. Conecte un extremo del tubo del compre-

- sor a la salida de aire y enchufe el compresor.
7. Rompa el frasco. (Protéjase las manos con un paño.)
8. Abra el nebulizador y vuelque todo el contenido del frasco en el recipiente que había retirado del nebulizador.
9. Coloque el recipiente en el nebulizador y ciérrelo adecuadamente.
10. Conecte el conjunto para la boca a la salida del nebulizador y ajuste la tapa en la parte superior del aparato.
11. Conecte el otro extremo del tubo del compresor a la toma de aire del nebulizador.

Administración de TOBRADOSA para inhalar:

1. Encienda el compresor.
2. Asegúrese de que sale vapor, de lo contrario controle que el aparato esté armado correctamente.
3. Siéntese o manténgase en posición vertical, de manera tal que pueda respirar normalmente.
4. Es importante que respire solo por la boca, puede colocarse unos clips en las fosas nasales y de esa manera asegurarse de que solo respirará por la boca.
5. Continúe el tratamiento hasta que todo el medicamento se haya vaporizado completamente. La nebulización debe durar aproximadamente 15 minutos.
6. Limpie y desinfecte el nebulizador según las instrucciones del fabricante.

Limpieza del nebulizador

Para disminuir el riesgo de infección, enfermedad o daño debido a cualquier contaminación, todas las partes del nebulizador deberán ser lavadas después de cada nebulización. Nunca use la boquilla si se encuentra obstruida. Si la boquilla está tapada, no pasará el vapor, y esto alterará la eficacia del tratamiento. Cambie el nebulizador si esto ocurriera.

1. Retire el tubo y desarme todas las partes del nebulizador.
2. Lave todas las partes con agua tibia y detergente.
3. Enjuague bien con agua tibia y deje escurrir el agua.
4. Seque con aire o a mano utilizando un paño limpio y vuelva a armar el nebulizador.
5. Puede lavar las partes, excepto el tubo, en una lavadora de platos. Coloque las partes en el canasto de la lavadora y luego ubique el canasto en la parte superior de la rejilla de la máquina. Cuando se haya completado el ciclo de lavado, retire y seque los componentes del nebulizador.

Desinfección del nebulizador:

El nebulizador es para su uso personal. No permita que ninguna otra persona lo use. Desinfectelo periódicamente. Si no sigue estas indicaciones, podría contraer enfermedades graves o fatales.

1. Limpie el nebulizador según se explicó anteriormente. Cada vez por media que se nebulice, sumerja cada una de las partes, excepto el tubo, en una solución preparada con una parte de vinagre blanco destilado en tres partes de agua caliente, y mantenga sumergido durante una hora. Enjuague con agua tibia y seque con aire seco o un paño limpio.
2. Descarte totalmente la solución de vinagre.
3. También puede desinfectar las partes del nebulizador hirviéndolas en agua durante 10 minutos. Séquelas luego con aire seco o un paño limpio.

Cuidado y uso del compresor:

Siga atentamente las instrucciones del fabricante para el cuidado y uso del compresor de aire. Cambio de filtro: debe cambiar el filtro cada seis meses o cada vez que el color del filtro se ponga gris. Limpieza del compresor: desenchufe el compresor una vez que esté apagado y limpie el exterior con un paño húmedo. Nunca lo sumerja en agua.

Contraindicaciones:

TOBRADOSA HALER® está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida a cualquier aminoglucósido.

Precauciones:

Debe tenerse precaución cuando se prescribe TOBRADOSA HALER® a pacientes que padezcan o puedan padecer disfunciones renales, auditas, vestibulares o neuromusculares. Los pacientes que reciban terapia parenteral concomitante con algún aminoglucósido deberán ser clínicamente monitoreados según corresponda. Los aminoglucósidos pueden producir daño al feto cuando se los administran a mujeres embarazadas. Los aminoglucósidos penetran la placenta; además, en varios estudios clínicos varios reportes asociaron la estreptomina con sordera bilateral congénita, total e irreversible, en pacientes pediátricos expuestos en útero. Las pacientes que inhalen TOBRADOSA HALER® durante el embarazo, o que quedan embarazadas durante el tratamiento, deberán ser advertidas de los daños potenciales que sufrirían los fetos.

Ototoxicidad:

En estudios clínicos realizados, hubo sensación de campanilleo transitoria en ocho pacientes tratados con Tobramicina, solución para inhalar. Esta sensación es un síntoma centinela de ototoxicidad. Por lo que ante la presencia de éste síntoma se debe observar con precaución la ototoxicidad. La ototoxicidad ha sido informada con aminoglucósidos parenterales y se manifiesta como toxicidad auditiva y vestibular. La toxicidad vestibular

puede ser manifestada por vértigo, ataxia o mareos. Posterior a la comercialización de Tobramicina, solución para inhalar, en el uso extensivo, previo o concomitante con aminoglucósido parenterales, se han reportado casos de pérdida de audición. Se deberá informar al médico ante la observación de síntomas como mareos, zumbido en los oídos o cualquier tipo de problemas en la audición.

Nefrotoxicidad:

No se observó nefrotoxicidad durante los estudios clínicos con TOBRAMICINA solución para inhalar, pero sí ha sido asociada con este tipo de aminoglucósidos. Si ocurriera nefrotoxicidad en un paciente que recibe TOBRADOSA HALER®, ésta deberá ser discontinuada hasta que las concentraciones en suero disminuyan por debajo de 2µg/ml. Se deberá informar al médico si tiene antecedentes de problemas renales.

Desórdenes Musculares:

Dado que los aminoglucósidos pueden agravar la debilidad de los músculos debido al efecto tipo curare sobre la función neuromuscular, TOBRADOSA HALER® deberá ser utilizado con precaución en pacientes con desórdenes musculares, tales como miastenia gravis o Mal de Parkinson.

Broncoespasmo:

El broncoespasmo puede ocurrir con inhalación de TOBRADOSA HALER®, solución para inhalar. Ante esta situación debe ser tratado como se considere médicamente apropiado.

Embarazo y lactancia:

Efectos tetratogénicos, categoría D. Los aminoglucósidos pueden causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Los aminoglucósidos atraviesan la placenta, y la estreptomina ha sido asociada con sordera congénita bilateral total irreversible, en pacientes pediátricos expuestos en útero. Las mujeres que durante el tratamiento con TOBRADOSA HALER® estuvieran o quedaran embarazadas, deberán ser advertidas sobre los daños potenciales que causarían al feto.

Se desconoce si, luego de la administración por inhalación, TOBRADOSA HALER® puede alcanzar concentraciones suficientes para ser excretada en la leche materna. Debido al riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad en niños, se deberá decidir la interrupción de la lactancia o del tratamiento con TOBRADOSA HALER®.

Uso en pediatría:

La inocuidad y efectividad de Tobramicina, solución para inhalar en niños menores de 6 años no ha sido establecida.

Interacciones medicamentosas

Tobramicina, solución para inhalar, con desoxirribonucleasa, bagonistas, corticoides inhalados, otros antibióticos inhalados activos contra pseudomonas o aminoglucósidos parenterales, demostraron perfiles de experiencia adversa similar a la población de estudio como un total. Debe ser evitado el uso secuencial y/o recurrente de TOBRADOSA HALER® con otros fármacos con potencial ototóxico o neurotóxico, deberá ser evitado. Algunos diuréticos pueden incrementar la toxicidad del aminoglucósido alternando las concentraciones de antibióticos en suero y tejido. TOBRADOSA HALER®, no deberá ser administrado con comitantemente con ácido etacrínico, furosemida, ureaomanitol.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico de TOBRADOSA HALER® se evaluó en dos estudios aleatorizados (ambos realizados en paralelo), doble ciego y comparativos con placebo, así como en dos estudios de seguimiento abiertos y secuenciales. En los 4 ensayos, los pacientes recibieron el fármaco de estudio 2 veces al día en ciclos de 28 días de tratamiento, seguidos de 28 días de descanso farmacológico. En los estudios doble ciego se procedió a aleatorizar a los pacientes para que recibiesen tratamiento con TOBRADOSA HALER® o bien el placebo. Por el contrario, en los estudios abiertos todos los pacientes recibieron TOBRADOSA HALER®.

Los estudios comparativos con placebo constaban de períodos de tratamiento de 24 semanas y la serie completa, incluidos los ensayos de seguimiento abiertos, duraron 96 semanas. Trescientos noventa y seis pacientes de los 464 que completaron cualquiera de los dos estudios de 24 semanas doble ciego pasaron a integrarse en los estudios de seguimiento abiertos. En total, 313, 264 y 120 pacientes completaron el tratamiento con TOBRADOSA HALER® durante 48, 72 y 96 semanas, respectivamente.

A lo largo de esta serie de estudios, todos los pacientes recibieron el fármaco del estudio además del tratamiento convencional para la fibrosis quística, el cual se les administró según el criterio de los médicos responsables.

En los dos estudios clínicos de 24 semanas, paralelos y comparativos con placebo 258 pacientes con fibrosis quística, cuya edad variaba entre 6 años y 48 años, toleraron TOBRADOSA HALER® generalmente bien. En tales estudios comparativos con placebo, los acontecimientos adversos que se notificaron con mayor frecuencia (>10%), independientemente de su relación con el fármaco del estudio, así como su frecuencia de

aparición, (TOBRADOSA frente a placebo) fueron: tos (46,1% frente a 47,3%), faringitis (38,0% frente a 39,3%), tos productiva (37,6% frente a 39,7%), astenia (35,7% frente a 39,3%), rinitis (34,5% frente a 33,6%), disnea (33,7% frente a 38,5%), pirexia (32,9% frente a 43,5%), trastorno pulmonar (31,4% frente a 31,3%), cefalea (26,7% frente a 32,1%), dolor torácico (26,0% frente a 29,8%), discromía del esputo (21,3% frente a 19,8%), hemoptisis (19,4% frente a 23,7%), anorexia (18,6% frente a 27,9%), disminución de las pruebas de la función pulmonar (16,3% frente a 15,3%), asma (15,9% frente a 20,2%), vómitos (14,0% frente a 22,1%), dolor abdominal (12,8% frente a 23,7%), disfonía (12,8% frente a 6,5%) náuseas (11,2% frente a 16,0%), y pérdida de peso (10,1% frente a 15,3%).

Las únicas reacciones adversas notificadas con una frecuencia significativamente mayor en el grupo tratado con TOBRADOSA HALER® que el grupo que recibió el placebo fueron la disfonía (12,8% y 6,5% con TOBRADOSA HALER® y el placebo, respectivamente) y los acúfenos (3,1% y 0%, respectivamente). La disfonía fue generalmente leve y apareció con mayor frecuencia durante el período en que los pacientes recibían el fármaco del estudio.

Todos los episodios de acúfenos fueron transitorios y se resolvieron sin que fuese necesario interrumpir el tratamiento; además, no se asociaron con la sordera parcial. El número de pacientes que notificaron acontecimientos adversos de tipo vestibular, tales como mareos, fue similar entre los grupos tratados con TOBRADOSA HALER® y los que recibieron el placebo. Además, los estudios de TOBRADOSA HALER® doble ciego no identificaron sordera parcial en las pruebas de audiometría, las cuales evaluaron la capacidad auditiva hasta frecuencias de 8000 Hz. Desde la comercialización del medicamento algunos pacientes que recibían TOBRADOSA HALER® han notificado sordera parcial. Algunas de estas notificaciones procedían de pacientes que recibieron tratamiento previo o simultáneo con aminoglucósidos sistémicos. Con frecuencia, los pacientes con sordera parcial también notificaron acúfenos.

Resumen tabulado de reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos.

La Tabla 2 compara la incidencia de reacciones adversas surgidas durante el tratamiento y notificadas con la incidencia de >2% en los pacientes que recibieron TOBRADOSA HALER® o el placebo; ocurrieron con una frecuencia más elevada en el grupo de TOBRADOSA HALER® y se consideraron relacionadas con el fármaco en >1% de los pacientes. Las reacciones adversas que se observaron