



Producto: Tobradosa Haler 300  
Presentación: Solución para Inhalar  
País/es: Argentina

Versión del  
proceso  
interno  
P01

Material: Prospecto  
Medida: 180 x 250 mm  
Código de Material Nuevo: 120700-00  
Código Visual: 10 - 14 - 50  
Código de Material Anterior: 6120072-00  
Soporte: Según Especificación  
Gramaje: Según Especificación  
Color: Negro

Referencias (No imprimir Filete)

Cotas

Proceso#	Fecha - Sector	Modificaciones Realizadas
P00		Motivo
P01	30-11-2023	Modificación AR
P02		
P03		
P04		
P05		
P06		
P07		
P08		
P09		
P10		

180 mm

**Knight**

**Tobradosa Haler**<sup>®</sup>  
Tobramicina 300 mg/5 ml

SOLUCIÓN PARA INHALAR

Venta bajo receta archivada  
Industria argentina

#### COMPOSICIÓN:

##### Cada frasco monodosis:

Tobramicina..... 300,00 mg  
Cloruro de Sodio..... 11,25 mg  
Ácido Sulfúrico c.s.p..... pH 6,0  
Agua estéril para inyección c.s.p..... 5,00 ml

#### Descripción:

Tobradosa Haler<sup>®</sup> es una solución estéril y apirógena compuesta por Tobramicina, un antibiótico aminoglucósido producido por *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.

#### Indicaciones:

Tobradosa Haler<sup>®</sup>, 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 (FEV<sub>1</sub>) de < 25 % o > 75 %, o pacientes con colonias de *Burkholderia cepacia*. Tobradosa Haler<sup>®</sup> está específicamente formulado para ser administrado por inhalación y cuando es inhalado, se concentra en las vías respiratorias.

#### ACCION FARMACOLÓGICA

##### Mecanismo de acción:

Tobramicina, así como los otros aminoglucósidos que contienen deoxistreptamina 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 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 susceptibilidad 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 (300 mg), 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 inhalación, la concentración promedio hallada en el esputo 10 minutos después de la inhalación fue de 1154 µg/g (valores entre 39 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 Tobramicina en 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 (300 mg), 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 inhalación, la concentración promedio hallada en suero una hora después de la administración fue de 1,05 µg/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.

#### MICROBIOLÓGIA:

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 inhibitorias.

#### Dosis y administración:

Tobradosa Haler<sup>®</sup>, solución para inhalación 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 monodosis de uso único (Tobramicina 300 mg) administrada por nebulización durante 28 días. 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, solución para inhalación 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 28 días siguientes, reanudar el tratamiento con ciclos de 28 días con medicamento y 28 días sin medicamento.

Tobradosa Haler<sup>®</sup> se vende en frascos monodosis de uso único y se administra por inhalación con un nebulizador de mano provisto de un compresor adecuado.

La inhalación de Tobradosa Haler<sup>®</sup> debe durar aproximadamente 15 minutos. El nebulizador utilizado debe ser re-utilizable.

Tobradosa Haler<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>.

#### Esquema de tratamiento:

Tobradosa Haler<sup>®</sup> debe administrarse en ciclos repetidos de 28 días con medicamento y 28 días sin medicamento. Durante el período con droga, Tobradosa Haler<sup>®</sup> debe administrarse dos veces al día.

#### Administración de Tobradosa Haler<sup>®</sup>:

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<sup>®</sup> está especialmente formulado para ser administrada con un nebulizador re-utilizable provisto de un compresor de aire adecuado. Tobradosa Haler<sup>®</sup> puede administrarse en la escuela, el trabajo o el hogar.

Para la administración de Tobradosa Haler<sup>®</sup> deberá contar con los siguientes elementos:

- Un frasco monodosis de Tobradosa Haler<sup>®</sup>
- 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<sup>®</sup> para inhalación:

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 monodosis de Tobradosa Haler<sup>®</sup> de una de las cunas de PVC. Inmediatamente vuelva a guardar en heladera la caja conteniendo los frascos monodosis 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 inhalación; 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 compresor a la salida de aire y enchufe el compresor.
7. Rompa el frasco monodosis. (Protéjase las manos con un paño.)
8. Abra el nebulizador y vuelque **todo** el contenido del frasco monodosis 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 Haler<sup>®</sup> para inhalación:

1. Encienda el compresor.
2. Asegúrese de que sale vapor, de lo contrario controle que el aparato esté armado correctamente.
3. Siéntase 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. Desinfectarlo periódicamente. Si no sigue estas indicaciones, podría contraer enfermedades graves o fatales.

250 mm

1. Limpie el nebulizador según se explicó anteriormente. Cada vez por medio 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. Descarte totalmente la solución de vinagre.

2. 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 y una vez que esté apagado limpie el exterior con un paño húmedo. Nunca lo sumerja en agua.

#### **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 aminogluccósido deberán ser clínicamente monitoreados según corresponda.

Los aminogluccósidos pueden producir daño al feto cuando se los administran a mujeres embarazadas. Los aminogluccósidos 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 aminogluccósidos 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 aminogluccósido 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 aminogluccósidos. Si ocurriera nefrotoxicidad en un paciente que recibe Tobradosa Haler®, ésta deberá ser discontinuada hasta que las concentraciones en suero disminuyan por debajo de 2 µg/ml. Se deberá informar al médico si tiene antecedentes de problemas renales.

#### **Desórdenes Musculares:**

Dado que los aminogluccósidos 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 aminogluccósidos pueden causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Los aminogluccósidos 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, β agonistas, corticoides inhalados, otros antibióticos inhalados activos contra pseudomonas o aminogluccósidos 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 aminogluccósido alternando las concentraciones de antibióticos en suero y tejido. Tobradosa Haler®, no deberá ser administrado concomitantemente con ácido etacrínico, furosemida, urea o manitol.

#### **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 40 mg/Kg/día fueron severamente tóxicas para los conejos preñados e impidieron la evaluación de la teratogenicidad.

#### **Conservación:**

Tobradosa Haler®, deberá conservarse en heladera (entre 2° C - 8° C) y durante 28 días a una temperatura de 25° 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.

Los frasco monodosis de Tobradosa Haler®, solución para inhalar no deben ser expuestas a la luz intensa. La solución del frasco monodosis es levemente amarilla, pero puede oscurecerse con el tiempo si no se guarda en la heladera; sin embargo, el cambio de color no indica ningún cambio en la calidad del producto en la medida que esté guardado dentro de las condiciones de almacenamiento recomendada.

#### **Sobredosis:**

Los signos y síntomas de toxicidad aguda por sobredosis de Tobramicina I.V., incluyen mareos, tinnitus, vértigo, pérdida de la agudeza auditiva de tonos agudos,

insuficiencia respiratoria y bloqueo neuromuscular. La administración por inhalación provoca una biodisponibilidad sistémica baja de Tobramicina. Tobramicina no es significativamente absorbida después de la administración oral. Las concentraciones en suero de Tobramicina pueden resultar útiles en el monitoreo de sobredosis.

#### **Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.**

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

Tel: (011) 4962-6666

Hospital A. Posadas:

Tel: (011) 4654-6648/4658-7777

#### **Presentación.**

Caja con 28 frascos monodosis. Frascos monodosis de 300 mg/5ml.

Caja con 56 frascos monodosis. Frascos monodosis de 300 mg/5ml. USO HOSPITALARIO.

#### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

La estabilidad de Tobradosa Haler®, solución para inhalar, conservado en frascos monodosis, es de 24 meses a temperaturas entre 2°C - 8°C. y de 28 días a una temperatura de hasta 25°C.

#### **Conservar el medicamento en lugar adecuado y fuera del alcance de los niños.**

Fecha de última actualización: 29 Diciembre del 2004



Knight® es una Marca Registrada de Knight Therapeutics Inc.

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

Elaborado en: Sub Oficial Perdomo 1619

Ituzaingó, Provincia de Buenos Aires.

Para: **Laboratorio LKM S.A.**,

Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina

120700-00