



# Pulbronal<sup>®</sup> Tobramicina 300 mg

## Solución para inhalación

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

### FORMULA:

**Cada 5 ml de solución inhalatoria contiene:**

Tobramicina .....	<b>300 mg</b>
Cloruro de sodio .....	11.25 mg
Ac. Sulfúrico o Hidróxido de sodio .....	c.s.p. pH 6
Agua para inyectables c.s.p. ....	5.0 ml

### ACCION TERAPEUTICA:

Antibiótico.

### INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Este medicamento está indicado para el control de pacientes con fibrosis quística colonizados por P. Aeruginosa. No se ha demostrado la seguridad y la efectividad en pacientes menores de 6 años, pacientes con FEV<sub>1</sub> <25% ó >75% diagnosticado o pacientes colonizados con Burkholderia cepacia.

### CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS:

Este medicamento está específicamente formulado para la administración mediante inhalación. Cuando es inhalada, Tobramicina se concentra en las vías respiratorias.

#### Farmacocinética:

Este medicamento contiene Tobramicina, una molécula catiónica polar, que no atraviesa las membranas epiteliales.

La biodisponibilidad puede variar debido a las diferencias individuales de los nebulizadores y la patología de las vías respiratorias.

**Concentraciones en el esputo:** 10 minutos después de la inhalación de la primera dosis de 300 mg de Tobramicina, la concentración promedio de Tobramicina fue 1237 µg/g en el esputo. La Tobramicina no se acumula en el esputo, después de 20 semanas de terapia con el régimen de Tobramicina. La concentración promedio a 10 minutos posteriores de la inhalación fue 1154 µg/g en el esputo.

Se observó una alta variabilidad de las concentraciones de Tobramicina en el esputo. Dos horas después de la inhalación las concentraciones en el esputo declinaron en aproximadamente el 14%.

**Concentraciones séricas:** las concentraciones séricas promedio de Tobramicina una hora después de la inhalación de una dosis única de 300 mg en pacientes con fibrosis quística fue 0.95 µg/ml. Después de 20 semanas de terapia con el régimen de Tobramicina, las concentraciones séricas promedio de Tobramicina una hora después de la dosis fue 1.05 µg/ml.

**Eliminación:** la vida media de Tobramicina en suero es aproximadamente 2 horas después de la administración intravenosa. Asumiendo que la Tobramicina absorbida después de la inhalación se comporta en forma similar a la Tobramicina luego de la administración intravenosa, absorbida sistemáticamente la Tobramicina se elimina principalmente mediante filtración glomerular. La Tobramicina sin absorber, probablemente se elimina primariamente en esputo expectorado.



La administración subcutánea de hasta 100mg/kg del medicamento no tuvo efectos en el comportamiento de apareamiento o produjo daños en la fertilidad en ratones machos o hembras.

### Embarazo

#### Efectos Teratogénicos. Embarazo Categoría D. (Ver ADVERTENCIAS)

No se han realizado estudios toxicológicos de reproducción con la Tobramicina. No obstante, la administración subcutánea del medicamento en dosis de 100 o 200 mg/kg/día durante la formación del feto no fue teratogénico en ratas o conejos, respectivamente. Dosis de tobramicina mayores o iguales a 40 mg/kg/día resultaron severamente tóxicos para conejos y descarta los estudios de teratogenicidad. Los aminoglicosidos pueden causar daño fetal, como por ejemplo sordera congénita, cuando son administrados a embarazadas. No se evaluó la ototoxicidad en los recién nacidos durante estudios de toxicidad de reproducción que no sea clínica bajo terapia con Tobramicina. Si se administra Tobramicina durante el embarazo, la paciente debe conocer los potenciales riesgos para el feto.

• **Lactancia:** se desconoce si la Tobramicina alcanza una concentración suficiente después de la administración por inhalación como para ser excretada en la leche materna. Debido al potencial de ototoxicidad y nefrotoxicidad en infantes, se debe optar por discontinuar la lactancia o la terapia.

• **Uso pediátrico:** la seguridad y eficacia de la Tobramicina no han sido estudiadas en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad.

### REACCIONES ADVERSAS

La Tobramicina fue generalmente bien tolerada.

Alteración de la voz y tinnitus fueron las únicas reacciones adversas significativas reportadas por el uso de Tobramicina. Todos los episodios fueron transitorios y se resolvieron con la discontinuación de la Tobramicina y no fueron asociados con pérdida de la audición. Tinnitus es uno de los síntomas de advertencia de pérdida de la audición, los pacientes que padezcan este sintoma deben ser cuidadosamente monitoreados con frecuencia.

A continuación se detallan reacciones adversas reportadas por el uso de la Tobramicina.

- Aumento de la tos, faringitis, astenia, aumento del esputo, rinitis, disnea, fiebre, desórdenes pulmonares, dolor de cabeza, dolor en el pecho, anorexia, disminución de la función pulmonar, asma, vómitos, dolor abdominal, alteración de la voz, náusea, pérdida de peso, dolor, sinusitis, dolor posterior, epistaxis, alteración en la percepción del gusto, diarrea, malestar, mareos, hiperventilación, rash.

### SOBREDOSIFICACION

Los signos y síntomas de toxicidad aguda por sobredosis pueden incluir mareos, tinnitus, vértigo, falla respiratoria, y bloqueo neuromuscular. La administración por inhalación resulta baja biodisponibilidad de Tobramicina. La Tobramicina no se absorbe significativamente luego de la administración oral.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777/4654-6648.

### INFORMACION PARA EL PACIENTE:

La Tobramicina es un antibiótico que ha causado pérdida de la audición, mareos, daño renal y al feto. Los pacientes con fibrosis quística pueden tener varios síntomas. Si usted tiene alguno de estos síntomas ya sea reciente o antiguo, consulte a su médico.

**Audición:** debe decirle a su médico si siente zumbidos en los oídos, mareos o cambios en la audición.

**Daño renal:** debe informarle a su doctor en caso de padecer algún antecedente de daño renal.

**Embarazo:** si está embarazada o queda embarazada durante el tratamiento con Tobramicina, debe consultar con su médico acerca de los posibles daños para el feto.

**Lactancia:** si se encuentra en etapa de lactancia debe consultar con su doctor antes de amamantar.

Este medicamento debe ser tomado en períodos repetidos de 28 días y seguidos de 28 días de descanso del tratamiento. Debe administrarse 2 veces al día durante un período de 28 días.

Este medicamento está especialmente formulado para inhalación y debe administrarse con un nebulizador.

Es importante que se asegure del buen funcionamiento de su nebulizador antes de iniciar la terapia.

### CONSERVACION:

**En heladera de 2°C a 8°C. Proteger de la luz.** Una vez que el producto es sacado del refrigerador o cuando la refrigeración no es posible los sobres de aluminio (abiertos o no) con las ampollas de PULBRONKAL® pueden ser conservados a temperatura ambiente por 28 días.

Las ampollas de PULBRONKAL® contienen una solución ligeramente amarillenta, pero puede ocurrir que dicha solución se oscurezca cuando el producto no es almacenado en refrigerador o heladera. Este cambio del color de la solución, contenida en las ampollas, no indica una pérdida de la calidad del producto, siempre y cuando el mismo haya sido conservado bajo las condiciones indicadas anteriormente. No se debe administrar si se nota una ligera opalescencia o si se encuentran partículas en la solución contenida en la ampolla o si ha estado almacenado por más de 28 días fuera de heladera.

**PRESENTACION:** estuches conteniendo 28 y 56 sobres de aluminio con 1 unidad cada uno.

**SALVO PRECISA INDICACION DEL MEDICO NO DEBE UTILIZARSE NINGUN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO. ES UN RIESGO PARA SU SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MEDICO SIN CONSULTARLO.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.**

### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 53.700.

Dirección Técnica: Débora De Luca - Farmacéutica. Elaborado en: J.E. Rodo 5679-Ciudad Aut. de Bs. As.

Fecha de última actualización: julio de 2006

### PERMATEC LABORATORIO MEDICINAL S.A.

Combate de los Pozos 336 - Ciudad Aut. de Bs. As. Tel: (011) 4382-1454. Lineas rotativas



**Microbiología:** la Tobramicina es un antibiótico aminoglicosido producido por *Streptomyces tenebrarius*.

Actúa primariamente por interrupción de la síntesis de proteínas, llevando a una alteración en la permeabilidad de la membrana celular, y provoca interrupción en el desarrollo celular y eventualmente muerte celular.

La Tobramicina, *in vitro*, tiene actividad contra un extenso rango de organismos gram-negativos incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*. Es bactericida a concentraciones iguales o levemente mayores a las concentraciones inhibitorias.

#### DOSIFICACION Y MODO DE ADMINISTRACION:

La dosis recomendada para adultos y pacientes pediátricos mayores de 6 años de edad es una dosis única (300 mg) administrados en dos aplicaciones diarias durante 28 días. La dosis no debe ajustarse según el peso. A todos los pacientes se deberá administrar 300 mg dos veces en el día. La dosis debe ser administrada cada 12 horas, en periodos comprendidos en no más de 12 horas y no menos de 6 horas como rango de administración.

Este medicamento debe ser inhalado mientras el paciente esta sentado o parado y respirando normalmente a través de la monopieza o cápsula del nebulizador.

Debe administrarse en dos aplicaciones diarias y alternarse en periodos de 28 días, después de 28 días la terapia debe ser detenida durante los 28 días siguientes, para luego ser reiniciada y así sucesivamente.

La Tobramicina no puede ser administrada por vía subcutánea, intravenosa o intratecal.

**Uso:** debe administrarse por inhalación durante aproximadamente un período de 15 minutos. La Tobramicina no deberá ser coadministrada o mezclada con Dornasa Alfa en la monopieza o cápsula del nebulizador. Si está ingiriendo varios medicamentos, el orden recomendado a seguir es el siguiente: en primer lugar, broncodilatador, seguido de fisioterapia de tórax, luego, otros medicamentos que se inhalan y en último lugar, Tobramicina.

**Recomendaciones de Uso de Tobramicina: ESTA INFORMACION NO REEMPLAZA LA CONSULTA CON SU MEDICO ACERCA DE LA ADMINISTRACION CORRECTA O EL USO DEL EQUIPO DE INHALACION.**

Las siguientes instrucciones tienen el objetivo de indicar el uso correcto del medicamento por medio del nebulizador y el compresor de aire.

Ud. necesitará los siguientes suministros:

Ampolla plástica de Tobramicina (vial).

Compresor de aire.

Nebulizador.

Tubo para conectar el nebulizador y el compresor de aire.

Papel limpio o toallas de tela.

Clips nasales (opcionales).

Es importante que el nebulizador y el compresor de aire funcionen en óptimas condiciones antes de empezar el tratamiento con Tobramicina.

**Nota:** dirigirse a las instrucciones de cuidado y utilización del fabricante para conseguir información importante.

#### Preparación de la Tobramicina para la inhalación

1. Lávese las manos completamente con jabón y agua.

2. Tome un sobre y retire la ampolla que contiene.

3. Coloque los contenidos del paquete del Nebulizador en un papel limpio y seco o una toalla de tela.

Debería tener estos contenidos:

- parte superior e inferior del nebulizador
- tapa de la válvula inspiratoria
- mascarilla con válvula
- tubo

4. Destape la parte superior del nebulizador girando dicha parte en dirección opuesta a las agujas del reloj y luego sepárela. Coloque la parte superior del nebulizador sobre el papel o toalla y mantenga parada la parte inferior

del nebulizador sobre la toalla.

5. Conecte la parte inferior del tubo al compresor de aire. El tubo debe quedar ajustado herméticamente. Enchufe el compresor de aire a una toma eléctrica.
6. Abra la ampolla con cuidado manteniendo la parte inferior con una mano y girando la parte superior con la otra. Tenga cuidado de no apretar la ampolla hasta que Ud. esté preparado para vaciar el contenido dentro del nebulizador.
7. Vacíe todo el contenido de la ampolla en la parte inferior de la cápsula.
8. Cierre la parte superior del nebulizador.
9. Adjunte la mascarilla al nebulizador. Empuje firmemente la válvula inspiratoria en la parte superior del nebulizador.
10. Conecte la parte superior del tubo a la toma de aire en la parte inferior del nebulizador, asegurándose de mantener el nebulizador siempre parado. Presione firmemente el tubo de la toma de aire.

#### Tratamiento con Tobramicina

1. Encienda el compresor.

2. Verifique que fluya un spray constante en forma de neblina de la mascarilla.

Si no ocurriera, verifique las conexiones a los tubos y que el compresor esté funcionando adecuadamente.

3. Siéntese o permanezca sentado en una posición que le permita respirar normalmente.

4. Coloque la mascarilla entre sus dientes y arriba de su boca y respire normalmente únicamente a través de la boca. Los clips nasales le pueden ayudar a respirar por la boca en vez de por la nariz. No bloquee el paso del aire con su lengua.

5. Continúe el tratamiento hasta que se termine la dosis de Tobramicina y vea que no emana más spray. Puede llegar a escuchar un sonido que indica que la parte superior del nebulizador está vacía. El total del tratamiento lleva un tiempo de 15 minutos aproximadamente. Nota: si lo interrumpen, o necesita toser o descansar durante el tratamiento, apague el compresor de aire para ahorrar la medicación. Vuelva a encenderlo cuando este listo para continuar el tratamiento.

6. Pro siga con las indicaciones de limpieza y desinfección del nebulizador luego de terminar con la terapia.

**No se debe utilizar Tobramicina luego de la fecha de vencimiento que se indica en el envase.**

#### CONTRAINDICACIONES

PULBRONKAL® está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a cualquier aminoglicosido.

#### ADVERTENCIAS

Debe tenerse cuidado cuando se prescribe este medicamento a pacientes con conocida o sospechada disfunción renal, auditiva, vestibular o neuromuscular. Los pacientes que concomitantemente reciban terapia parenteral de aminoglicosidos deben ser apropiadamente monitoreados clínicamente. Los aminoglicosidos pueden causar daño fetal cuando son administrados a embarazadas. Los aminoglicosidos atraviesan la placenta.

La Estreptomina ha sido asociada con una total, irreversible y bilateral sordera congénita en aquellos pacientes pediátricos que fueron expuestos en útero a aminoglicosidos.

En aquellas pacientes que emplean Tobramicina durante el embarazo o quedan embarazadas durante el tratamiento se debe tener en cuenta un daño potencial para el feto.

**Ototoxicidad:** no se ha observado una alteración de la capacidad auditiva, a través de evaluaciones audiométricas, luego de terapia con Tobramicina, sin embargo se han reportado aislados casos de tinitus transitorio. La aparición de tinitus debe ser considerada como un síntoma indicativo de una futura

ototoxicidad.

Se ha reportado ototoxicidad manifiesta, tanto auditiva como vestibular, en aquellos pacientes con tratamiento con terapia parenteral de aminoglicosidos. Los síntomas de toxicidad vestibular pueden ser vértigo, ataxia y/o mareos.

En experiencias post-venta con tobramicina se han reportado pérdida de la audición. Alguno de estos reportes ocurrieron en pacientes con tratamiento previo o concomitante con aminoglicosidos sistémicos. Los pacientes con pérdida de la audición frecuentemente reportaron Tinitus.

**Nefrototoxicidad:** no se observó Nefrototoxicidad durante los ensayos clínicos llevados a cabo con Tobramicina, pero ha sido asociada con aminoglicosidos de su clase. Si se presenta Nefrototoxicidad durante el tratamiento con Tobramicina la terapia debe discontinuarse hasta que las concentraciones séricas vuelvan a ser por debajo de 2 µg/ml.

**Desórdenes musculares:** la Tobramicina debe ser usada cuidadosamente en pacientes con desórdenes musculares tales como miastenia gravis ó enfermedad de Parkinson, debido a que los aminoglicosidos pueden agravar el cansancio muscular debido a una suerte de efecto curare sobre la función neuromuscular.

**Broncoespasmo:** se puede producir broncoespasmo con la inhalación de Tobramicina, estos broncoespasmos deberán ser tratados apropiadamente.

#### PRECAUCIONES:

• **Audiograma:** Estudios clínicos no identificaron pérdida de audición al utilizar exámenes audiométricos con el objetivo de evaluar la capacidad auditiva hasta 8000 Hz. El médico debe considerar un audiograma para los pacientes que muestren alguna evidencia de disfunción auditiva, o bien en aquellos pacientes que tengan incrementado el riesgo de sufrir disfunción auditiva. Tinitus puede ser un síntoma de ototoxicidad, y por lo tanto ante este debe tenerse cuidado.

• **Concentraciones séricas:** en pacientes con función renal normal tratados con Tobramicina, las concentraciones séricas de la misma son aproximadamente 1 µg/ml una hora después de la administración y no requieren monitoreo de rutina. Las concentraciones séricas de Tobramicina en pacientes con disfunción renal o pacientes tratados con Tobramicina parenteral concomitante deben ser monitoreadas según criterio del médico responsable.

• **Función renal:** los estudios clínicos del medicamento no revelaron ninguna desproporción en el porcentaje de los pacientes bajo tratamiento con Tobramicina y los grupos bajo tratamiento con placebo los cuales experimentaron al menos un aumento del 50% en el nivel de creatinina sérica desde la línea basal (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). Pruebas de laboratorio de orina y disfunción renal deben realizarse según criterio médico.

• **Interacción con otras drogas:** Aquellos paciente que reciben tratamiento concomitante de Tobramicina con Dornasa Alfa, Beta Agonistas, Corticoesteroides inhalados, Antibióticos anti pseudomona o Aminoglicosidos parenterales han demostrado perfiles de experiencias adversas. El uso de Tobramicina en forma concurrente y/o secuencial con otras drogas potencialmente neurotóxicas u ototóxicas debe ser evitado. Algunos diuréticos pueden incrementar la toxicidad por aminoglicosidos al alterar las concentraciones de dichos antibióticos en suero y tejidos. La Tobramicina no deberá ser administrada concomitantemente con Acido Etacrínico, Furosemda, Urea o Manitol.

#### CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, DAÑOS EN LA FERTILIDAD:

Se encuentra en progreso un estudio de toxicología por inhalación con el fin de evaluar el potencial carcinogénico, realizado en ratas.

El medicamento ha sido evaluado en un grupo de estudios *in vitro* y *in vivo*. El examen Ames de reversión bacterial, que se realizó en cepas de cinco años, no pudo demostrar un aumento significativo en los revertantes con o sin activación metabólica en todas las cepas. El medicamento demostró ser negativo en un estudio de mutación de linfoma en ratones, no indujo aberraciones cromosómicas en las células de ovarios en hamster chinos y demostró ser negativo en los estudios de micronúcleos en ratones.