



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

DISPOSICIÓN N° 0063

BUENOS AIRES, 04 ENE 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007196-11-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93 ), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93 ).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de



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

DISPOSICIÓN N° 0063

Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y N° 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:



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

DISPOSICIÓN N° 0063

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales ( REM ) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial TOBI PODHALER y nombre/s genérico/s TOBRAMICINA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por NOVARTIS ARGENTINA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control



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

DISPOSICIÓN N° **0063**

correspondiente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-007196-11-7

DISPOSICIÓN N°: **0063**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

**0 0 6 3**

Nombre comercial: TOBI PODHALER.

Nombre/s genérico/s: TOBRAMICINA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: NOVARTIS  
PHARMACEUTICALS CORPORATION.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 150, INDUSTRIAL ROAD, SAN  
CARLOS, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: FRAY J. SARMIENTO Nº  
2350, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se  
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO PARA INHALAR EN CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: TOBI PODHALER.

Clasificación ATC: J01GB01.

Indicación/es autorizada/s: TOBRAMICINA EN POLVO PARA INHALACION ESTA  
INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES PULMONARES POR  
PSEUDOMONAS AERUGINOSA EN PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA (FQ) DE



0063

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

6 AÑOS EN ADELANTE.

Concentración/es: 28.0 mg de TOBRAMICINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TOBRAMICINA 28.0 mg.

Excipientes: CLORURO DE POTASIO 0.2 mg, AGUA PURIFICADA 3.1 mg, CERA CARNAUBA CS, CLORURO DE CALCIO 0.4 mg, HIPROMELOSA 57.2 mg, ACIDO SULFURICO 9.8 mg, TINTA AZUL COMESTIBLE CS, CARRAGENINA 0.5 mg, 1,2-DIESTEAROIL-SN-GLICERO-3 FOSFOCOLINA (DSPC) 6.4 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INHALATORIA / ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE ALU/ALU (PVC/PA/AL/PVC + PET/AL).

Presentación: ENVASES CON 56 + 1 INHALADOR O 224 CAPSULAS DURAS + 5 INHALADORES.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 56 + 1 INHALADOR O 224 CAPSULAS DURAS + 5 INHALADORES.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA HASTA A 30°C Y PROTEGER DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.

País de procedencia: SUIZA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: NOVARTIS



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

PHARMACEUTICALS CORPORATION.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 150, INDUSTRIAL ROAD, SAN  
CARLOS, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: FRAY J. SARMIENTO N°  
2350, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°: 0063

*Orsingher*  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



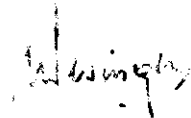
Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

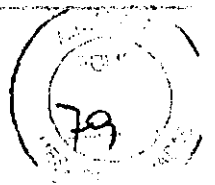
De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 0063

  
**Dr. OTTO A. ORBINGER**  
**SUB-INTERVENTOR**  
**A.N.M.A.T.**



0063  
ORIGINAL



**PROYECTO DE ROTULO O ETIQUETA**  
**TOBI PODHALER®**  
**TOBRAMICINA**  
**Polvo para inhalación en cápsulas duras**  
**Venta Bajo Receta Archivada**  
**Industria Norteamericana**

**FORMULA**

Cada cápsula dura de TOBI® PODHALER® contiene:

Tobramicina..... 28 mg

Excipientes:

Polvo: 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), 6,4 mg; cloruro de calcio, 0,4 mg; ácido sulfúrico, 9,8 mg (para ajustar el pH)

Cubierta de la cápsula: hipromelosa, 57,2 mg; cloruro de potasio, 0,2 mg; carragenina, 0,5 mg; cera carnauba, c.s.; tinta azul c.s.

Posología: Según prescripción médica

No debe conservarse a temperaturas superiores a 30 °C; manténgase en el envase original para protegerlo de la humedad. Cuando no se utilice, el inhalador debe conservarse en su estuche perfectamente cerrado.

Únicamente para uso inhalatorio bucal

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

Conteniendo: 56 cápsulas más 1 inhalador

Lote Nro.

Fecha de vencimiento

**Mantener fuera del alcance y la vista de los niños**

Elaborado en: Novartis Pharmaceuticals Corporation, 150 Industrial Road - San Carlos, USA.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

® Marca Registrada

Nota: Se deja constancia que los rótulos de los envases conteniendo 224 cápsulas más 5 inhaladores sólo se diferenciarán en la indicación de su contenido.

  
Novartis Argentina S.A.  
Fárm. Elsa Oroza  
Co-Directora Técnica M.N. 15.575  
Dir. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

0063



## 9.- Proyecto de prospectos y/o información para el paciente

  
Novartis Argentina S.A.  
Pazm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

ORIGINAL 6



**PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPPLICADO**

Novartis

**TOBI® PODHALER®**

**TOBRAMICINA**

Polvo para inhalación en cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Industria Norteamericana

**FORMULA**

Cada cápsula dura de TOBI® PODHALER® contiene:

Tobramicina..... 28 mg

**Excipientes:**

Polvo: 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), 6,4 mg; cloruro de calcio, 0,4 mg; ácido sulfúrico, 9,8 mg (para ajustar el pH)

Cubierta de la cápsula: hipromelosa, 57,2 mg; cloruro de potasio, 0,2 mg; carragenina, 0,5 mg; cera carnauba, c.s.; tinta azul c.s.

**ACCION TERAPEUTICA**

Antibiótico. Código ATC: J01GB01.

**INDICACIONES**

La tobramicina en polvo para inhalación está indicada para el tratamiento de las infecciones pulmonares por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística (FQ) de 6 años en adelante.

**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES**

**Modo de acción**

La tobramicina es un antibiótico aminoglucosídico 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 en 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: mucoides, 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 TOBI® PODHALER® tenían aislamientos de *P. aeruginosa* con una CMI al menos 20 veces inferior a la concentración media registrada en el esputo en los 30 minutos posteriores a la administración. Al final del tercer ciclo de administración de 28 días, el 86 % de los pacientes tratados con TOBI® PODHALER® tenían *P. aeruginosa* con una CMI al menos 30 veces inferior y el 89 % de los pacientes tratados con TOBI® PODHALER® tenían *P. aeruginosa* con una CMI al menos 15 veces inferior a la

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica M.N. 15.575  
Of. de Asuntos Regulatorios  
Buenos Aires

concentración media registrada en el esputo en los 30 minutos posteriores a la administración.

El tratamiento de 25 semanas con TOBI® PODHALER® 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 0,5 µg/mL y 8 µg/mL. En el estudio EAGER, el tratamiento con TOBI® PODHALER® 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 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 TOBI® PODHALER® y del grupo de TOBI, la CMI máxima se mantuvo relativamente constante a lo largo del estudio.

No se ha establecido claramente la trascendencia clínica de las variaciones de las CMI para *P. aeruginosa* en el tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Los estudios clínicos han demostrado que el hecho de que un informe microbiológico revele la existencia de resistencias al fármaco *in vitro* no significa necesariamente que este no vaya a ser clínicamente beneficioso para el paciente. En el estudio EAGER, el subgrupo de pacientes con cifras de CMI > 8 µg/mL al inicio mostró una mejoría del porcentaje del VEMS teórico después de tres ciclos de tratamiento cuando se trató con TOBI® PODHALER®.

#### Antibiograma

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. Los umbrales de sensibilidad establecidos para la administración parenteral de tobramicina no se aplican a la administración por inhalación de este antibiótico. (Ver "Estudios Clínicos").

#### Farmacocinética

##### Absorción

Se prevé que la exposición sistémica a la tobramicina tras la inhalación de TOBI® PODHALER® 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 TOBI® PODHALER® en pacientes con fibrosis quística, la concentración sérica máxima ( $C_{max}$ ) de tobramicina era  $1,02 \pm 0,53$  µg/mL (media  $\pm$  DE) y la mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima ( $T_{max}$ ) era una hora. En comparación, tras inhalar una dosis única de 300 mg de TOBI,  $C_{max}$  era  $1,04 \pm 0,58$  µg/mL y la mediana de  $T_{max}$  era una hora. La exposición sistémica (ABC) era también similar con la dosis de 112 mg de TOBI® PODHALER® y con la de 300 mg de TOBI. Al final del ciclo de administración de 4 semanas de TOBI® PODHALER® (112 mg dos veces al día), la concentración sérica máxima de tobramicina 1 hora después de la administración era  $1,99 \pm 0,59$  µg/mL.

##### Concentraciones en el esputo



Tras la inhalación de una dosis única de 112 mg (4 cápsulas de 28 mg) de TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> en pacientes con fibrosis quística, la  $C_{max}$  de la tobramicina en el esputo era  $1048 \pm 1080 \mu\text{g/g}$  (media  $\pm$  DE). En comparación, tras la inhalación de una dosis única de 300 mg de TOBI, la  $C_{max}$  era  $737,3 \pm 1028,4 \mu\text{g/g}$  en el esputo. La variabilidad de los parámetros farmacocinéticos era más alta en el esputo que en el suero.

#### *Distribución*

Un análisis de farmacocinética poblacional de TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> en pacientes con fibrosis quística estimó el volumen aparente de distribución de la tobramicina en el compartimento central en 84,1 L en un enfermo típico de FQ. Aunque se ha observado que el volumen varía con el índice de masa corporal (IMC) y la función pulmonar (expresada como porcentaje del VEMS teórico), las simulaciones basadas en modelos mostraron que las concentraciones máximas ( $C_{max}$ ) y mínimas ( $C_{min}$ ) 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 TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> era de 3 horas aproximadamente en pacientes con fibrosis quística y coincidía con la semivida de la tobramicina tras la inhalación de TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup>.

Un análisis de farmacocinética poblacional de TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> en pacientes con fibrosis quística de entre 6 y 66 años estimó la depuración sérica aparente de la tobramicina en 14 L/h. Este análisis no mostró diferencias farmacocinéticas en razón del sexo o la edad.

#### *Estudios clínicos*

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

Todos los pacientes tenían  $\geq 6$  años y en la evaluación de selección presentaban un VEMS  $\geq 25\%$  y  $\leq 80\%$  del valor normal teórico para su edad, sexo y estatura según los criterios de Knudson. Además, todos estaban infectados por *P. aeruginosa*, según demostraba un cultivo positivo de esputo o exudado faríngeo (o de lavado broncoalveolar) obtenido en los 6 meses anteriores a la selección, así como un cultivo de esputo tomado en la visita de selección. Los 395 pacientes tratados con TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> 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.

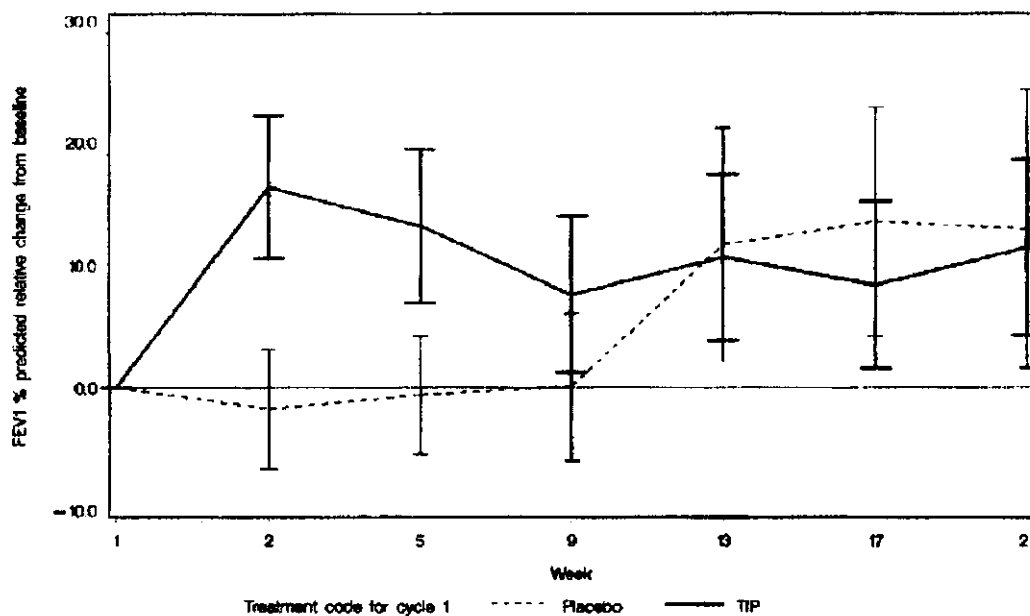
Se demostraron los siguientes efectos sobre las variables del estado de salud:

Novartis Argentina S.A.  
Firma: Elsa Orosa  
Dpto. Directora Técnica - M.N. 15.575  
Cte. de Asuntos Regulatorios  
Anexado

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo (estudio EVOLVE), se administraron 112 mg de TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> 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 periodo 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 4 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 TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> en los dos ciclos siguientes.

TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> 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 TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup>. Cuando los pacientes del grupo del placebo pasaron de recibir este a recibir TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> al comienzo del segundo ciclo de 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 TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup>, y las mejoras también se mantuvieron a lo largo del tercer ciclo de tratamiento.

Figura 1 Estudio EVOLVE: Variación relativa del porcentaje del 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)

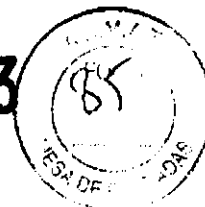


Nota: la barra vertical es el intervalo de confianza del 95 %.

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.

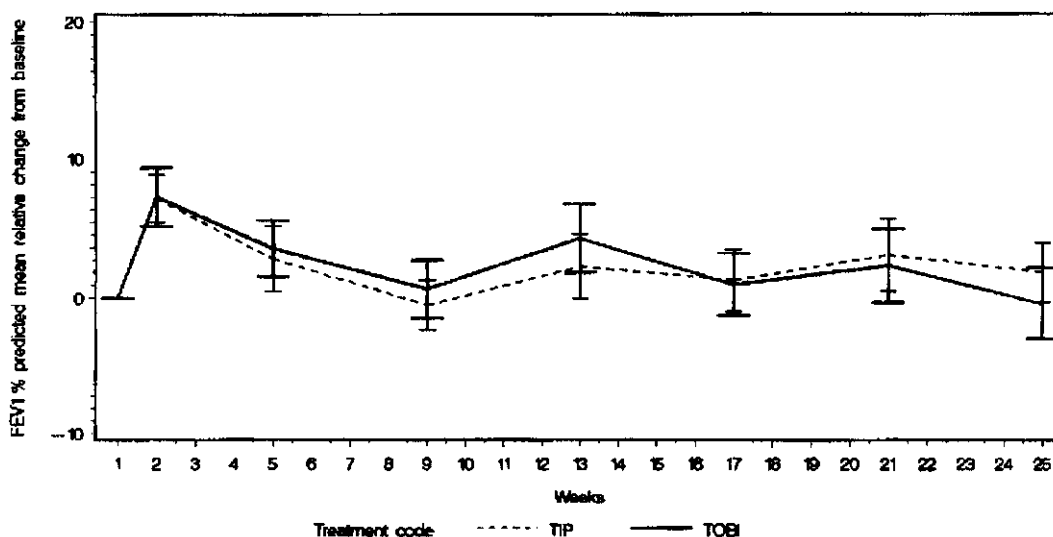
El eje de abscisas no es lineal entre las semanas 1 y 5.

En un segundo estudio multicéntrico y sin enmascaramiento (estudio EAGER) los pacientes recibieron tratamiento con TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> (112 mg) o TOBI (300 mg) administrado dos veces al día (a la misma hora cada mañana y cada noche), durante tres

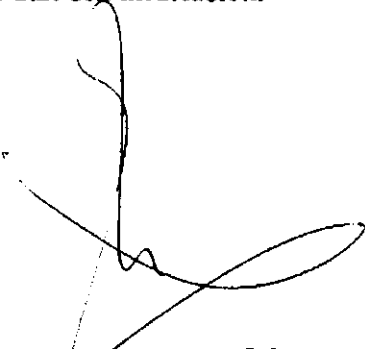


ciclos de 28 días con medicación y 28 días sin medicación (en total, un periodo de tratamiento de 24 semanas). Los pacientes eran en su mayoría de 20 años en adelante (4 pacientes tenían más de 60 años) y sin antecedentes de uso de antibióticos antipseudomónicos inhalados en los 28 días anteriores a 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 del VEMS teórico del 5,8 % con TOBI® PODHALER® y del 4,7 % con TOBI respecto al valor inicial (Figura 2). La mejora del porcentaje del VEMS teórico era superior en términos numéricos en el grupo de TOBI® PODHALER® y no inferior estadísticamente a la registrada con TOBI. 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 del VEMS teórico respecto al inicio en los ciclos 1 a 3 (población IT)

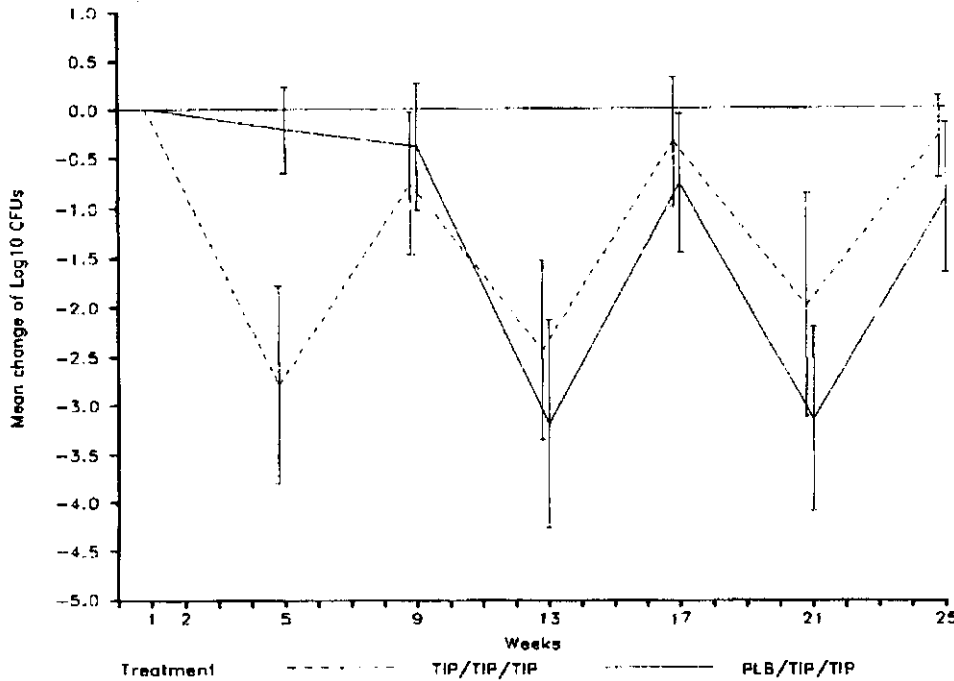


En lo que respecta a la supresión de la infección por *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), ambos estudios clínicos mostraron que TOBI® PODHALER® reducía la densidad de *P. aeruginosa* en el esputo (Figuras 3 y 4). El tratamiento con TOBI® PODHALER® durante 28 días redujo de forma estadísticamente 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 TOBI® PODHALER®, 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.

  
 Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Elsa Orosa  
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Apoderada



**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)



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).

En el estudio EAGER, la variación media de las UFC en unidades logarítmicas respecto al inicio mostró un descenso mayor en el grupo de TOBI® PODHALER® que en el de TOBI, sobre todo durante el tercer ciclo de tratamiento (variación media de -1,61 log<sub>10</sub> UFC en el grupo de tratamiento con TOBI® PODHALER® frente a -0,77 log<sub>10</sub> UFC en el de TOBI (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.

Novartis Argentina S.A  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.375  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Acreditada



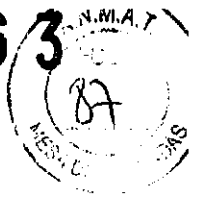
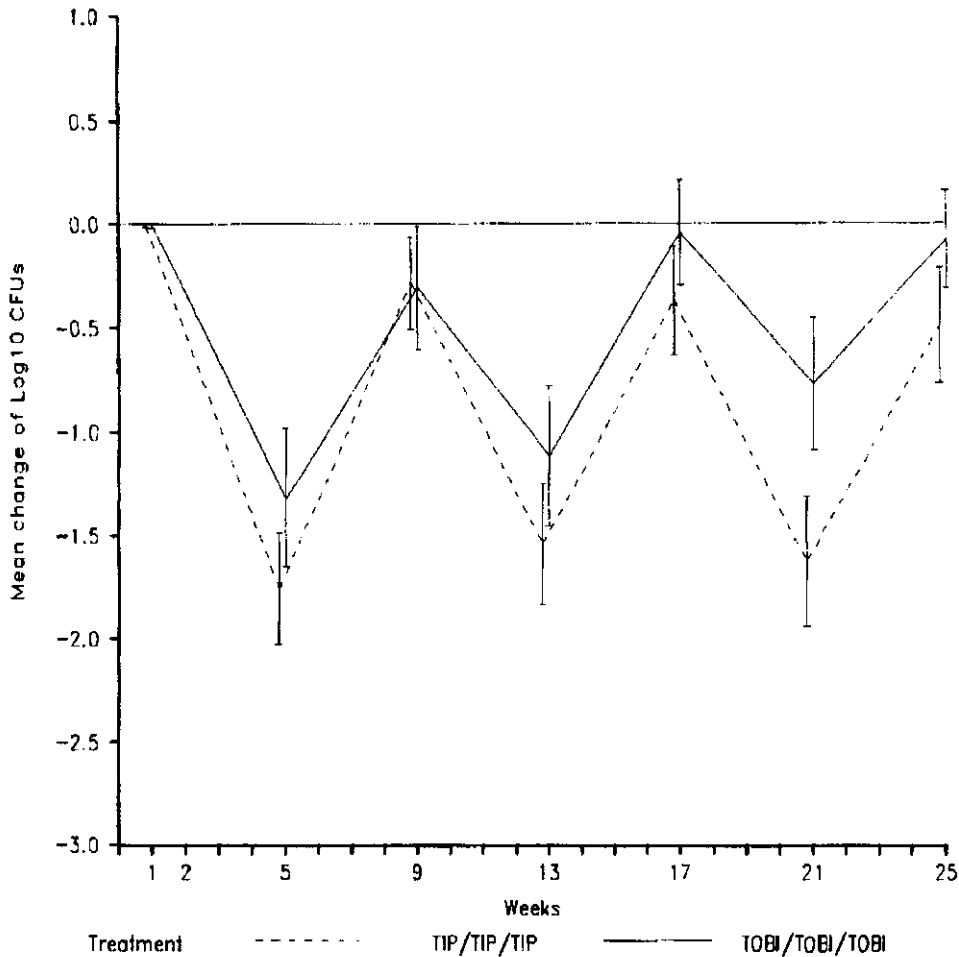


Figura 4 Variación de la densidad de *P. aeruginosa* en el esputo (UCF en unidades logarítmicas): comparación entre tratamientos - estudio EAGER (población IT)



En ambos ensayos clínicos, la máxima CMI de tobramicina mostró variaciones negativas entre el inicio del estudio y el final del periodo de tratamiento frente a cada uno de los biotipos de *P. aeruginosa*. En general, el porcentaje de pacientes tratados con TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> que presentaron aumentos de la CMI de tobramicina fue superior al de los que presentaron descensos. Aun así, el porcentaje de pacientes del grupo de TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> 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 del placebo (40,5 % de los pacientes en el grupo del placebo y 20,0 % en el de TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup>).

El porcentaje de pacientes que utilizaban antibióticos antipseudomónicos en el ciclo 1 era mayor en el grupo del placebo que en el de TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> (20,4 % y 13,0 %, respectivamente) y también la duración de uso era mayor en el grupo del placebo (18,2 días frente a 13,3 días en el grupo de TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup>). En el ciclo 1, ninguno de los pacientes del grupo de TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> tuvo que ser hospitalizado por problemas respiratorios, mientras que 6 pacientes (12,2 %) lo fueron en el grupo del placebo, con una estancia media de 12,3 días. En el estudio EAGER, más de la mitad de los pacientes del grupo de TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> y del grupo de TOBI 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 TOBI® PODHALER® y 33,4 días en el de TOBI, respectivamente). La proporción de pacientes que tuvieron que ser hospitalizados por acontecimientos respiratorios fue similar en el grupo de TOBI® PODHALER® y en el de TOBI (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 TOBI® PODHALER® y el tratamiento con TOBI es el tiempo que se tarda en administrar una dosis. El tiempo medio para administrar una dosis nebulizada de TOBI era de 20 minutos aproximadamente, mientras que se tardaba 6 minutos en administrar una dosis de TOBI® PODHALER® con el inhalador de polvo seco. Este tiempo no incluye el dedicado a montar y desmontar el nebulizador utilizado con TOBI.

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 TOBI® PODHALER® que con TOBI, sobre todo en las evaluaciones de la eficacia, la comodidad y la satisfacción general.

#### Medicación concomitante

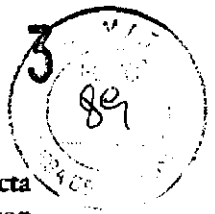
En ambos estudios clínicos, más del 90 % de los pacientes recibían también otros tratamientos para indicaciones relacionadas con la fibrosis quística. Como era de prever por las características iniciales de la enfermedad, y en consonancia con la población de pacientes con fibrosis quística seleccionados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

#### Datos sobre toxicidad preclínica

Se llevaron a cabo estudios toxicológicos de inhalación de dosis repetidas con TOBI® PODHALER® en ratas y perros. Los resultados se evaluaron junto con los de anteriores estudios toxicológicos con TOBI 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 por inhalación con la dosis clínica recomendada.

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

También se evaluó la genotoxicidad de la tobramicina mediante una batería de pruebas *in vitro* e *in vivo*. La prueba de Ames de retromutación en bacterias, llevada a cabo en cinco cepas de ensayo, no mostró en ninguna de ellas un aumento significativo del número de



revertientes, ni con activación metabólica ni sin ella. Tanto el ensayo de mutación directa en células de linfoma murino como el ensayo de micronúcleos en el ratón fueron negativos con la tobramicina, la cual tampoco indujo aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino.

No se han llevado a cabo estudios de toxicología reproductiva con la tobramicina administrada por inhalación. Sin embargo, la administración subcutánea de tobramicina en dosis de hasta 100 (ratas) o 20 (conejos) mg/kg/día durante la organogénesis no era teratogena. Dosis de tobramicina  $\geq 40$  mg/kg/día mostraban una intensa toxicidad materna en conejas (es decir, la nefrotoxicidad causaba abortos espontáneos y muerte) e impidieron evaluar la teratogenia. No se evaluó la ototoxicidad 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.

**POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION**

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

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

TOBI® PODHALER® 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 lo más próximo posible a 12 horas y no inferior a 6 horas.

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

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

**Posología en poblaciones especiales**

*Población pediátrica menor de 6 años*

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

*Pacientes ancianos ( $\geq 65$  años)*

No hay datos suficientes en esta población para respaldar una recomendación a favor o en contra del ajuste posológico. Al utilizar TOBI® PODHALER® 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 2 mg/dL o superiores y con concentraciones de nitrógeno ureico en sangre (BUN) de 40 mg/dL o superiores, y no

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orsola  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.175  
Crb. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

hay datos en esta población para respaldar una recomendación a favor o en contra de ajustar la dosis de TOBI® PODHALER®. (Ver "Nefrotoxicidad" en "ADVERTENCIAS").

*Pacientes con disfunción hepática*

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con disfunción hepática. Dado que la tobramicina no se metaboliza, no se prevé que la disfunción hepática tenga efectos sobre la exposición a aquella.

*Pacientes receptores de un trasplante*

No existen datos suficientes sobre el uso de TOBI® PODHALER® después de un trasplante de órgano.

**Forma y vías de administración**

TOBI® PODHALER® solo debe administrarse por vía inhalatoria bucal y utilizando exclusivamente el inhalador T-326. No debe administrarse por ninguna otra vía ni utilizando ningún otro inhalador. Las cápsulas de TOBI® PODHALER® no deben ingerirse.

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

(Ver "Instrucciones de uso y manipulación").

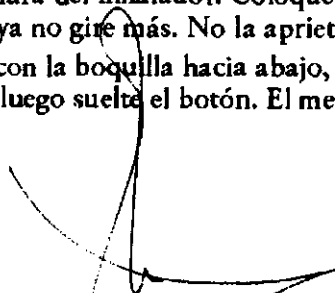
**Instrucciones de uso y manipulación**

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).

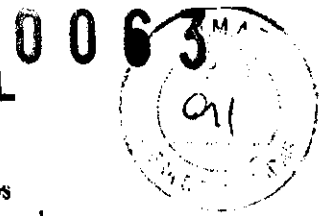
Las cápsulas de TOBI® PODHALER® deben conservarse siempre en la placa de cápsulas, de la que no se extraerán hasta el momento de utilizarlas. Cada inhalador T-326 y su estuche se utilizan durante siete días y luego se desechan y se sustituyen por unos nuevos.

Estas son las instrucciones básicas de uso.

1. Lávese las manos y séqueselas por completo.
2. Inmediatamente antes de utilizar el inhalador T-326, extráigalo del estuche sujetando la base y desenroscando la parte superior del estuche en sentido contrario a las agujas del reloj. Deje aparte la parte superior del estuche. Inspeccione brevemente el inhalador para cerciorarse de que no está dañado ni sucio y luego colóquelo vertical en la base del estuche.
3. Mientras sujeta el cuerpo del inhalador, desenrosque la boquilla y retírela. Coloque la boquilla sobre una superficie limpia y seca.
4. Separe la dosis de la mañana y la dosis de la noche de la placa de cápsulas. Despegue la lámina de la placa de cápsulas para descubrir una cápsula de TOBI® PODHALER® y extraiga esta de la placa.
5. Introduzca de inmediato la cápsula en la cámara del inhalador. Coloque de nuevo la boquilla y enrósquela firmemente hasta que ya no gire más. No la apriete en exceso.
6. Para perforar la cápsula, sujete el inhalador con la boquilla hacia abajo, presione firmemente el botón a fondo con el pulgar y luego suelte el botón. El medicamento ya está preparado para la inhalación.
7. Espire a fondo lejos del inhalador.



Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orsini  
Co-Director Técnico - F. 11.15.571  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada



8. Coloque el inhalador con la boquilla dirigida hacia usted. Coloque los labios alrededor de la boquilla para crear un cierre hermético. Inhale el polvo profundamente con una sola inhalación continua.
  9. Retire el inhalador de la boca y contenga la respiración durante unos 5 segundos; luego espire normalmente lejos del inhalador.
  10. Después de unas cuantas respiraciones normales, haga una segunda inhalación de la misma cápsula repitiendo los pasos 7 a 9 de estas instrucciones.
  11. Desenrosque la boquilla y retire la cápsula de la cámara.
  12. Inspeccione la cápsula usada. Debe estar perforada y vacía.
    - Si la cápsula está perforada, pero todavía contiene algo de polvo, colóquela de nuevo en la cámara introduciendo primero el lado perforado, vuelva a enroscar la boquilla y haga otras dos inhalaciones de la cápsula (repita el paso 5, y luego los pasos 7 a 11). Vuelva a inspeccionar la cápsula.
    - Si la cápsula no está perforada, colóquela de nuevo en la cámara, enrosque la boquilla, presione firmemente el botón a fondo y haga otras dos inhalaciones de la cápsula (repita los pasos 5 a 11). Si después de esto la cápsula sigue estando llena y sin perforar, sustituya el inhalador por el de reserva e inténtelo de nuevo (repita los pasos 2, 3 y 5 a 11).
  13. Deseche la cápsula vacía.
  14. Repita el proceso, empezando por el paso 4, para las tres cápsulas restantes de la dosis.
  15. Coloque de nuevo la boquilla y enrósquela firmemente hasta que ya no gire más. Una vez que haya inhalado la dosis completa (4 cápsulas), limpie la boquilla con un paño limpio y seco.
  16. Coloque de nuevo el inhalador en el estuche de conservación y cierre este a fondo. El inhalador no debe limpiarse nunca con agua.
- TOBI® PODHALER® debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños, salvo cuando se les administre terapéuticamente bajo la pertinente supervisión de un adulto.

#### CONTRAINDICACIONES

TOBI® PODHALER® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier aminoglucósido.

#### ADVERTENCIAS

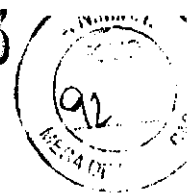
##### Ototoxicidad

Se han notificado casos de ototoxicidad, manifestada como toxicidad auditiva (pérdida de la audición) y toxicidad vestibular, con el uso de aminoglucósidos por vía parenteral. 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 TOBI® PODHALER® refirieron pérdida auditiva y acúfenos (Ver "REACCIONES ADVERSAS"). Se deberá proceder con cautela cuando se prescriba TOBI® PODHALER® a pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado una disfunción auditiva o vestibular.

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

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Grossi  
Co-Directora Técnica - Tel. 45.576  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderado



Si un paciente refiere acúfenos o pérdida auditiva durante el tratamiento con TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup>, el médico debe remitirlo para una evaluación audiológica.

(Ver "Pruebas de laboratorio - concentraciones séricas" para la vigilancia de las concentraciones séricas de tobramicina).

#### Nefrotoxicidad

Se han descrito casos de nefrotoxicidad con el uso de aminoglucósidos por vía parenteral. No se observó nefrotoxicidad durante los ensayos clínicos con TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup>. Se deberá proceder con cautela cuando se prescriba TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> 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 TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup>.

#### 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 TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> presenta signos de ototoxicidad o nefrotoxicidad, debe interrumpirse la administración de tobramicina hasta que la concentración sérica descienda por debajo de 2 µg/mL.

Las concentraciones séricas de tobramicina están comprendidas aproximadamente entre 1 y 2 µg/mL una hora después de la administración de TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup>.

Concentraciones séricas superiores a 12 µg/mL se asocian a toxicidad de la tobramicina; si se supera esta cifra, hay que interrumpir el tratamiento.

La concentración sérica 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 la manos antes de la prueba.

#### Broncoespasmo

La inhalación de medicamentos puede producir broncoespasmo, y se ha descrito con el uso de TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> en ensayos clínicos. El broncoespasmo debe tratarse como corresponda desde el punto de vista médico.

La primera dosis de TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> debe administrarse bajo supervisión. Hay que determinar el VEMS antes y después de la inhalación de la primera dosis de TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup>.

Si hay signos de broncoespasmo inducido por el tratamiento, el médico debe sopesar cuidadosamente si los beneficios del uso continuado de TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> superan a los riesgos para el paciente. Si se sospecha una reacción alérgica, debe interrumpirse el uso de TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup>.

#### Tos

Puede aparecer tos con el uso de medicamentos inhalados, y se ha observado con TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> en ensayos clínicos. La tos no guardaba relación con el broncoespasmo. Los niños menores de 13 años tienen más probabilidades de toser durante el tratamiento con TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup>.

Si el paciente presenta tos continua inducida por el tratamiento con TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup>, 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 tratamiento 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 TOBI® PODHALER® a pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado un trastorno neuromuscular como miastenia grave o enfermedad de Parkinson. Los aminoglucósidos 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 TOBI® PODHALER® en esta población. Solo debe utilizarse TOBI® PODHALER® 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 TOBI® PODHALER® mostraron un aumento de las concentraciones mínimas inhibitorias de aminoglucósido en los aislamientos de *P. aeruginosa* estudiados.

Existe el riesgo teórico de que en los pacientes tratados con TOBI® PODHALER® puedan aparecer aislamientos de *P. aeruginosa* 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 TOBI® PODHALER®. Algunos diuréticos pueden aumentar la toxicidad de los aminoglucósidos porque alteran las concentraciones de antibiótico en el suero y los tejidos. No debe administrarse TOBI® PODHALER® 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 simultáneo o sucesivo de TOBI® PODHALER® y de otros fármacos potencialmente neurotóxicos, nefrotóxicos u ototóxicos.

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

Anfotericina B, cefalotina, ciclosporina, tacrolimús, polimixinas (riesgo de aumentar la nefrotoxicidad).

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

Inhibidores de la colinesterasa, toxina botulínica (efectos neuromusculares).

### *Ausencia de interacciones*

Durante el periodo de tratamiento del estudio EAGER, el porcentaje de pacientes que siguieron recibiendo dornasa alfa, broncodilatadores, corticosteroides inhalados y macrólidos era similar en el grupo de TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> y en el de TOBI.

### *Embarazo y lactancia*

#### *Embarazo*

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

Los aminoglucósidos pueden causar lesiones fetales (p. ej., sordera congénita) cuando se alcanzan concentraciones sistémicas altas en la embarazada.

No debe utilizarse TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> durante el embarazo, salvo que los beneficios para la madre superen a los riesgos para el feto o el niño. Las pacientes que utilizan TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> durante el embarazo o se quedan embarazadas mientras están utilizándolo deberían ser informadas del posible peligro para el feto.

#### *Lactancia*

Se desconoce la cantidad de tobramicina que se excreta en la leche materna tras la administración por inhalación. Dada la posible ototoxicidad y nefrotoxicidad en lactantes, se debe decidir si se da por terminada la lactancia o se interrumpe el tratamiento con TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup>, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para 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

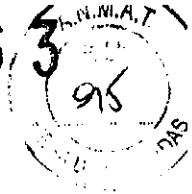
### *Resumen del perfil toxicológico*

Se ha evaluado la seguridad de TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> en 395 pacientes con fibrosis quística expuestos al menos a una dosis de TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup>, lo que incluye a 273 que estuvieron expuestos durante tres ciclos (6 meses) de tratamiento. Cada ciclo se componía de 28 días con medicación (112 mg 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 TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> y 209 pacientes tratados con TOBI<sup>®</sup> (solución de tobramicina para nebulizador, 300 mg/5 mL) en el estudio EAGER, un ensayo sin enmascaramiento en el que se comparó TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> con TOBI durante 3 ciclos de tratamiento. Tanto para el grupo de TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> como para el de TOBI, la exposición media al medicamento fue de 28-29 días en cada ciclo. La población del análisis de la seguridad complementario se componía de otros 87 pacientes tratados con TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> 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 TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> a todos los pacientes durante 2 ciclos más.

Con estas exposiciones, TOBI<sup>®</sup> PODHALER<sup>®</sup> 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 TOBI® PODHALER® como en el de TOBI, las RA más frecuentes (por término preferido) eran la tos y el trastorno pulmonar.

Durante el ciclo del estudio EVOLVE comparativo con placebo, la incidencia general de reacciones adversas era más baja en el grupo de TOBI® PODHALER® que en el del 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 % (TOBI® PODHALER®) y el 15,6 % (TOBI®) mostraron descensos respecto a los valores iniciales en alguna 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 TOBI® PODHALER® 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 10-15 dB respecto a los valores iniciales en al menos 2 frecuencias consecutivas y al menos 2 visitas consecutivas, o de 20 dB o más en una sola frecuencia). Aplicando el criterio de una pérdida auditiva, en un oído cualquiera, de 10 dB en 3 frecuencias consecutivas, 15 dB en 2 frecuencias consecutivas o 20 dB en cualquier frecuencia, se consideró que presentaban ototoxicidad 3 pacientes del grupo de TOBI® PODHALER® y 2 pacientes del grupo de TOBI (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 TOBI® PODHALER®, TOBI y placebo. En el estudio EVOLVE, la tos fue más frecuente entre los pacientes que recibieron placebo (26,5 %) que entre los tratados con TOBI® PODHALER® (13 %), mientras que en el estudio EAGER la proporción de pacientes que refirieron tos era mayor en el grupo de TOBI® PODHALER® (48 %) que en el de TOBI® (31 %). Doce pacientes (4 %) que recibían tratamiento con TOBI® PODHALER® 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 TOBI®. La tos asociada a TOBI® PODHALER® 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 órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia y por base de datos. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): *muy frecuente* ( $\geq 1/10$ ); *frecuente* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); *poco frecuente* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); *rara* ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); *muy rara* ( $< 1/10\ 000$ ), incluidas las notificaciones aisladas.

**Tabla 1** Reacciones adversas observadas en el 2 % o más de los pacientes tratados con TOBI® PODHALER® en el estudio EAGER (TOBI® PODHALER® comparado con TOBI®, sin enmascaramiento), toda la población aleatorizada del análisis de la seguridad

Clase de órgano, aparato o sistema/Término preferido del MedDRA	TOBI® PODHALER® (N=308) % de pacientes	TOBI® (N=209) % de pacientes	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Disnea	15,6	12,4	<i>Muy frecuente</i>
Hemoptisis	13,0	12,4	<i>Muy frecuente</i>
Trastorno pulmonar	33,8	30,1	<i>Muy frecuente</i>
Disfonía	13,6	3,8	<i>Muy frecuente</i>
Tos productiva	18,2	19,6	<i>Muy frecuente</i>
Tos	48,4	31,1	<i>Muy frecuente</i>
Dolor orofaríngeo	14,0	10,5	<i>Muy frecuente</i>
Sibilancias	6,8	6,2	<i>Frecuente</i>
Estertores	7,1	6,2	<i>Frecuente</i>
Molestias torácicas	6,5	2,9	<i>Frecuente</i>
Congestión nasal	8,1	7,2	<i>Frecuente</i>
Irritación de garganta	4,5	1,9	<i>Frecuente</i>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Vómitos	6,2	5,7	<i>Frecuente</i>
Diarrea	4,2	1,9	<i>Frecuente</i>
Náuseas	7,5	9,6	<i>Frecuente</i>
Disgeusia	3,9	0,5	<i>Frecuente</i>
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Infección de las vías respiratorias superiores	6,8	8,6	<i>Frecuente</i>
<b>Exploraciones complementarias</b>			
Disminución del volumen espiratorio máximo	3,9	1,0	<i>Frecuente</i>
Descenso de la prueba de función pulmonar	6,8	8,1	<i>Frecuente</i>
Elevación de la glucemia	2,9	0,5	<i>Frecuente</i>
<b>Trastornos vasculares</b>			
Epistaxis	2,6	1,9	<i>Frecuente</i>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Cefalea	11,4	12,0	<i>Muy frecuente</i>
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración</b>			
Fiebre	15,6	12,4	<i>Muy frecuente</i>
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo</b>			
Dolor torácico osteomuscular	4,5	4,8	<i>Frecuente</i>
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>			
Exantema	2,3	2,4	<i>Frecuente</i>

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

En el estudio EAGER se observaron con menos frecuencia otras reacciones adversas: broncoespasmo (TOBI® PODHALER® 1,6 %, TOBI 0,5 %; *frecuente*); sordera, que incluye la sordera unilateral (notificada como pérdida auditiva entre leve y moderada o empeoramiento de la pérdida auditiva) (TOBI® PODHALER® 1,0 %, TOBI 0,5 %, *frecuente*) y acúfenos (TOBI® PODHALER® 1,9 %, TOBI 2,4 %; *frecuente*).

En el ciclo 1 comparativo con placebo del estudio EVOLVE, en el que participaron 46 pacientes tratados con TOBI® PODHALER® y 49 que recibieron placebo, se registraron los AA siguientes: dolor faringolaríngeo (10,9 % con TOBI® PODHALER® frente a 0 % con placebo, *muy frecuente*) y disfonía (4,3 % con TOBI® PODHALER® frente a 0 % con placebo, *frecuente*) en la clase de órganos, aparatos o sistemas de Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos; y disgeusia (6,5 % con TOBI® PODHALER® frente a 2,0 % con placebo, *frecuente*) en la clase de órganos, aparatos o sistemas de trastornos gastrointestinales.

### SOBREDOSIFICACION

No se ha establecido la dosis diaria máxima tolerada de TOBI® PODHALER®. Las concentraciones séricas de tobramicina pueden resultar útiles para vigilar la sobredosificación.

La toxicidad aguda debe tratarse mediante la retirada inmediata de TOBI® PODHALER®, y deben realizarse pruebas de función renal.

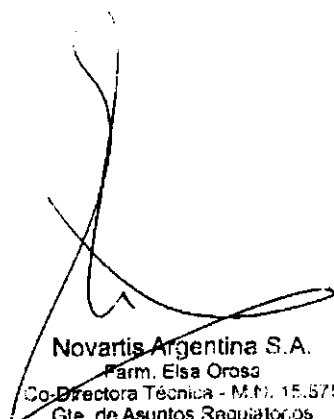
En caso de ingestión accidental de cápsulas de TOBI® PODHALER® es improbable que se produzcan reacciones adversas, ya que la tobramicina se absorbe poco a través del tubo digestivo intacto.

La hemodiálisis puede ayudar a eliminar la tobramicina del organismo.

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

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

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



Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.F. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada



## INFORMACION 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 prescrito 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 TOBI® PODHALER® y para qué se utiliza**

**Qué es TOBI® PODHALER®**

TOBI® PODHALER® contiene un medicamento llamado tobramicina que es un antibiótico. Este antibiótico pertenece a una clase llamada aminoglucósidos.

TOBI® PODHALER® es polvo para inhalación contenido en cápsulas. Las cápsulas de TOBI® PODHALER® para inhalación oral solo deben utilizarse con un inhalador T-326.

**Para qué se utiliza TOBI® PODHALER®**

TOBI® PODHALER® 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.

**Cómo actúa TOBI® PODHALER®**

Cuando inhala TOBI® PODHALER®, 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 TOBI® PODHALER® Siga al pie de la letra todas las instrucciones del médico. Pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.

**No use TOBI® PODHALER®:**

- Si es alérgico (hipersensible) a la tobramicina o a cualquier otro antibiótico aminoglucósido.

Si esto se aplica a su caso, no use TOBI® PODHALER® y comuníquese a su médico.

Si cree que puede ser alérgico, pida consejo a su médico.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Eica Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.975  
Eje. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada



### Tenga especial cuidado con TOBI® PODHALER®

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

Si cualquiera de estos casos se aplica usted, dígaselo a su médico (antes de usar TOBI® PODHALER®).

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

Inhalar medicamentos también puede causar tos, cosa que puede ocurrir con TOBI® PODHALER®. Si la tos 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, TOBI® PODHALER® 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 del riñón, y causar daños al feto.

### Uso de otros medicamentos

Mientras esté usando TOBI® PODHALER® 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.

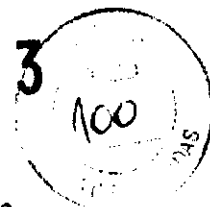
Los medicamentos siguientes pueden aumentar las probabilidades de que se produzcan efectos perjudiciales si se administran mientras está usted recibiendo inyecciones de tobramicina o de otro antibiótico aminoglucosídico:

- 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 neostigmina 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 TOBI® PODHALER®.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Elsa Orsini  
 Co-Directora Técnica - Tel. 15.571  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Apodada



### **Ancianos**

Si tiene usted 65 años o más, puede que su médico le practique pruebas adicionales para decidir si TOBI® PODHALER® es adecuado para usted.

### **Niños y adolescentes**

TOBI® PODHALER® puede utilizarse en niños y adolescentes de 6 años en adelante. No debe administrarse TOBI® PODHALER® 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 aminoglucosídicos pueden causarle daños al feto, como sordera.

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**

TOBI® PODHALER® no debería afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **Cómo usar TOBI® PODHALER®**

Utilice siempre TOBI® PODHALER® 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 TOBI® PODHALER® debe administrarse por inhalación utilizando únicamente el inhalador T-326 que se suministra en la caja. Cada inhalador T-326 se utiliza durante siete días y luego se desecha y se sustituye por uno nuevo. No debe utilizarse ninguna otra cápsula con el inhalador T-326.

### **Cuánto TOBI® PODHALER® 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 TOBI® PODHALER®**

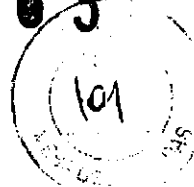
Usar TOBI® PODHALER® a la misma hora cada día le ayudará a recordar cuándo administrarse su medicamento.

- Debe inhalar el contenido de 4 cápsulas por la mañana utilizando el inhalador T-326.
- Debe inhalar el contenido de 4 cápsulas por la noche utilizando el inhalador T-326.

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 TOBI® PODHALER® después de haber hecho todo lo anterior.

Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Elsa Orosa  
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
 Gle. de Asuntos Regulatorios  
 Apoderada



Compruebe con su médico el orden de los medicamentos.

**Durante cuánto tiempo usar TOBI® PODHALER®:**

Después de usar el medicamento durante 28 días, hará un descanso de 28 días durante los cuales no inhalará TOBI® PODHALER®, 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.

<b>CON TOBI® PODHALER®</b>	<b>SIN TOBI® PODHALER®</b>
Use TOBI® PODHALER® dos veces al día todos los días durante 28 días	No use TOBI® PODHALER® durante los 28 días siguientes

**Repita el ciclo**

Siga usando TOBI® PODHALER® como se lo indique el médico.

Si tiene dudas acerca de cuánto tiempo debe usar TOBI® PODHALER®, hable con su médico o farmacéutico.

**Cómo usar TOBI® PODHALER®:**

Consulte el apartado Instrucciones de uso del inhalador TOBI® PODHALER® T-326

Siga al pie de la letra las instrucciones de su médico. No supere la dosis recomendada. Si inhala más TOBI® PODHALER® del que debiera, dígaselo a su médico lo antes posible.

Si ingiere TOBI® PODHALER®, no se preocupe, pero dígaselo a su médico lo antes posible.

Si olvida usar TOBI® PODHALER®

Si ha olvidado usar TOBI® PODHALER® 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 la que ha olvidado.

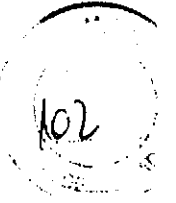
**Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, TOBI® PODHALER® 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 TOBI® PODHALER® 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.

#### 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, náuseas
- 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.

#### Cómo conservar TOBI® PODHALER®

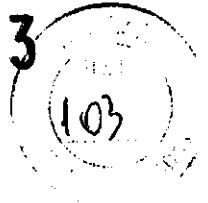
- No lo conserve a más de 30 °C.
- Consérvelo en el envase original para protegerlo de la humedad.
- Cuando no lo utilice, conserve el inhalador en su estuche perfectamente cerrado.
- Mantenga el medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.

#### Información adicional

Qué es TOBI® PODHALER®

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Dc. Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada





El principio activo de TOBI® PODHALER® es la tobramicina

Los demás componentes son:

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

Cubierta de la cápsula: Hipromelosa, cloruro de potasio, carragenina, cera carnauba, tinta azul

#### Qué es/qué aspecto tiene TOBI® PODHALER®

TOBI® PODHALER® es polvo para inhalación (entre blanco y casi blanco) contenido en cápsulas transparentes e incoloras de hipromelosa que llevan la inscripción «NVR AVCL» impresa en tinta azul en una parte de la cápsula y el logotipo de Novartis impreso en azul en la otra parte.

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 TOBI® PODHALER® T-326

En esta sección del prospecto se explica el uso, el mantenimiento y la manipulación del inhalador TOBI® PODHALER® T-326. Por favor, lea y siga al pie de la letra estas instrucciones.

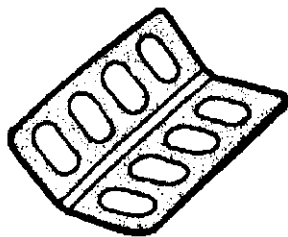
Consulte también el apartado Cómo usar TOBI® PODHALER® de este prospecto.

Si tiene dudas, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### Contenido del envase del inhalador de TOBI® PODHALER®

- 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).

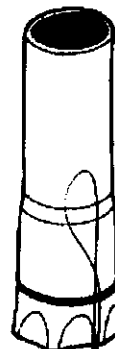
Las cápsulas de TOBI® PODHALER® deben conservarse siempre en la placa de cápsulas, de la que no se extraerán hasta el momento de utilizarlas. Cada inhalador T-326 y su estuche se utilizan durante siete días y luego se desechan y se sustituyen por unos nuevos. No puede utilizarse ningún otro inhalador.



Placa de cápsulas

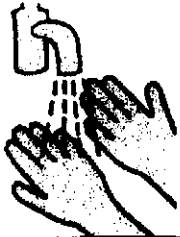


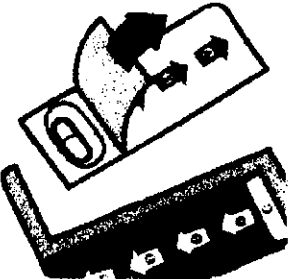



Inhalador

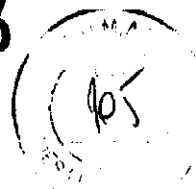


Estuche de conservación

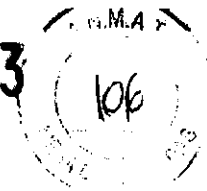
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 10.677  
Ele. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

	<p>1. Lávese las manos y séqueselas por completo.</p>
	<p>2. Inmediatamente antes de utilizar el inhalador T-326, extráigalo del estuche sujetando la base y desenroscando la parte superior del estuche en sentido contrario a las agujas del reloj. Deje aparte la parte superior del estuche. Inspeccione brevemente el inhalador para cerciorarse de que no está dañado ni sucio y luego colóquelo vertical en la base del estuche.</p>
	<p>3. Mientras sujeta el cuerpo del inhalador, desenrosque la boquilla y retírela. Coloque la boquilla sobre una superficie limpia y seca.</p>
	<p>4. Separe la dosis de la mañana y la dosis de la noche de la placa de cápsulas. Despegue la lámina de la placa de cápsulas para descubrir una cápsula de TOBI® PODHALER® y extraiga esta de la placa.</p>
	<p>5. Introduzca de inmediato la cápsula en la cámara del inhalador. Coloque de nuevo la boquilla y enrósquela firmemente hasta que ya no gire más. No la apriete en exceso.</p>

*[Handwritten Signature]*  
 Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Elsa Orsola  
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
 Cte. de Asuntos Regulatorios  
 Apoderada



	<p>6. Para perforar la cápsula, sujete el inhalador con la boquilla hacia abajo, presione el botón firmemente y a fondo con el pulgar y luego suelte el botón. El medicamento ya está preparado para la inhalación.</p>
	<p>7. Espire a fondo lejos del inhalador.</p>
	<p>8. Coloque el inhalador con la boquilla dirigida hacia usted. Coloque los labios alrededor de la boquilla para crear un cierre hermético. Inhale el polvo profundamente con una sola inhalación continua.</p>
	<p>9. Retire el inhalador de la boca y contenga la respiración durante unos 5 segundos; luego espire normalmente lejos del inhalador.</p>
	<p>10. Después de unas cuantas respiraciones normales, haga una segunda inhalación de la misma cápsula repitiendo los pasos 7, 8 y 9 de estas instrucciones.</p>

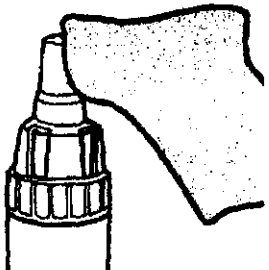
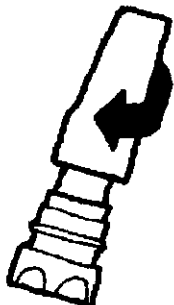


	<p>11. Desenrosque la boquilla y retire la cápsula de la cámara.</p>
	<p>12. Inspeccione la cápsula usada. Debe estar perforada y vacía.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si la cápsula está perforada, pero todavía contiene algo de polvo, colóquela de nuevo en la cámara introduciendo primero el lado perforado, vuelva a enroscar la boquilla y haga otras dos inhalaciones de la cápsula (repita el paso 5, y luego los pasos 7 a 11). Vuelva a inspeccionar la cápsula.</li> <li>• Si la cápsula no está perforada, colóquela de nuevo en la cámara, enrosque la boquilla, presione firmemente el botón a fondo y haga otras dos inhalaciones de la cápsula (repita los pasos 5 a 11). Si después de esto la cápsula sigue estando llena y sin perforar, sustituya el inhalador por el de reserva e inténtelo de nuevo (repita los pasos 2, 3 y 5 a 11).</li> </ul>
	<p>13. Deseche la cápsula vacía.</p>
	<p>14. Repita el proceso, empezando por el paso 4, para las tres cápsulas restantes de la dosis.</p>

*[Handwritten signature]*

Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Eisa Orosa  
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
 Est. de Asuntos Regulatorios  
 Apotecariad.

107

	<p>15. Coloque de nuevo la boquilla y enrósquela firmemente hasta que ya no gire más. Una vez que haya inhalado la dosis completa (4 cápsulas), limpie la boquilla con un paño limpio y seco.</p>
	<p>16. Coloque de nuevo el inhalador en el estuche de conservación y cierre este a fondo. El inhalador no debe limpiarse nunca con agua.</p>

**PRESENTACIONES**

Envase conteniendo 56 cápsulas duras más 1 inhalador y 224 cápsulas duras más 5 Inhaladores.

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

No conservar a temperatura superior a 30°C y proteger de la humedad.

Cuando no se utilice, el inhalador debe conservarse en su estuche perfectamente cerrado.

**Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.**

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

®Marca Registrada

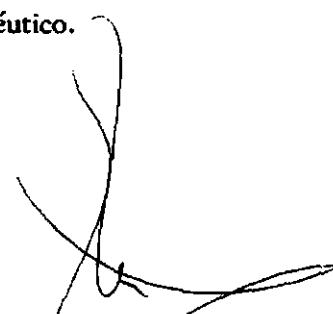
Elaborado en: Novartis Pharmaceuticals Corporation, 150 Industrial Road - San Carlos, USA.

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico.

CDS: 04/11/2009.

  
 Novartis Argentina S.A.  
 Fann. Elsa Orosa  
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Apoderada



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

### ANEXO III

#### CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-007196-11-7

El Interventor de la Administración Nacional de Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **0063**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3 , por NOVARTIS ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: TOBI PODHALER.

Nombre/s genérico/s: TOBRAMICINA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: NOVARTIS PHARMACEUTICALS CORPORATION.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 150, INDUSTRIAL ROAD, SAN CARLOS, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: FRAY J. SARMIENTO Nº 2350, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO PARA INHALAR EN CAPSULA DURA.



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

Nombre Comercial: TOBI PODHALER.

Clasificación ATC: J01GB01.

Indicación/es autorizada/s: TOBRAMICINA EN POLVO PARA INHALACION ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES PULMONARES POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA EN PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA (FQ) DE 6 AÑOS EN ADELANTE.

Concentración/es: 28.0 mg de TOBRAMICINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TOBRAMICINA 28.0 mg.

Excipientes: CLORURO DE POTASIO 0.2 mg, AGUA PURIFICADA 3.1 mg, CERA CARNAUBA CS, CLORURO DE CALCIO 0.4 mg, HIPROMELOSA 57.2 mg, ACIDO SULFURICO 9.8 mg, TINTA AZUL COMESTIBLE CS, CARRAGENINA 0.5 mg, 1,2-DIESTEAROIL-SN-GLICERO-3 FOSFOCOLINA (DSPC) 6.4 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INHALATORIA / ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE ALU/ALU (PVC/PA/AL/PVC + PET/AL).

Presentación: ENVASES CON 56 + 1 INHALADOR O 224 CAPSULAS DURAS + 5 INHALADORES.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 56 + 1 INHALADOR O 224 CAPSULAS DURAS + 5 INHALADORES.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA HASTA A 30°C Y PROTEGER DE LA HUMEDAD.

M



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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:  
ESTADOS UNIDOS.

País de procedencia: SUIZA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: NOVARTIS  
PHARMACEUTICALS CORPORATION.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 150, INDUSTRIAL ROAD, SAN  
CARLOS, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: FRAY J. SARMIENTO Nº  
2350, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a NOVARTIS ARGENTINA S.A. el Certificado Nº  
**56573**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del  
mes de 04 ENE 2012 de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a  
partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: **0063**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.