



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 2794

BUENOS AIRES, 1-6 MAY 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003986-12-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TOBI PODHALER / TOBRAMICINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS DURAS, TOBRAMICINA 28 mg, aprobada por Certificado N° 56.573.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

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



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 2794

Que a fojas 191 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TOBI PODHALER / TOBRAMICINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS DURAS, TOBRAMICINA 28 mg, aprobada por Certificado N° 56.573 y Disposición N° 0063/12, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 33 a 113.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0063/12 los prospectos autorizados por las fojas 33 a 59, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° **2794**

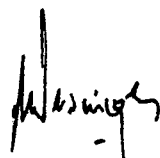
disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.573 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003986-12-2

DISPOSICION N° **2794**

js


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

9



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**2794**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.573 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TOBI PODHALER / TOBRAMICINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS DURAS, TOBRAMICINA 28 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0063/12.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007196-11-7.-

S,

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0063/12.-	Prospectos de fs. 33 a 113, corresponde desglosar de fs. 33 a 59.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 56.573 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....1-6 MAY 2012.....,del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-003986-12-2

DISPOSICIÓN N° **2794**

js

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



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 de edad 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 algunos pacientes del grupo de TOBI® Podhaler® de los estudios clínicos se registró un aumento de las concentraciones (de aminoglucósido) inhibitorias mínimas de los cultivos de *P. aeruginosa* que fueron analizados.

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 11 veces inferior a la concentración media registrada en el esputo en los 30 minutos.

posteriores a la administración. Al final del tercer ciclo de administración de 28 días, el 86 % de los pacientes tratados con TOBI® PODHALER® tenían *P. aeruginosa* con una CMI al menos 21 veces inferior y el 89 % de los pacientes tratados con TOBI® PODHALER® tenían *P. aeruginosa* con una CMI al menos 10 veces inferior a la concentración media registrada en el esputo en los 30 minutos posteriores a la administración.

El tratamiento de 25 semanas con 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 FEV₁ 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 ± 0,53 µg/mL (media ± 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 ± 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 $1,99 \pm 0,59 \mu\text{g/mL}$.

Concentraciones en el esputo

Tras la inhalación de una dosis única de 112 mg (4 cápsulas de 28 mg) de TOBI® PODHALER® 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® PODHALER® en pacientes con fibrosis quística estimó el volumen aparente de distribución de la tobramicina en el compartimento central en 85,1 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® PODHALER® era de 3 horas aproximadamente en pacientes con fibrosis quística y coincidía con la semivida de la tobramicina tras la inhalación de TOBI®.

Un análisis de farmacocinética poblacional de TOBI® PODHALER® en pacientes con fibrosis quística de entre 6 y 58 años estimó la depuración sérica aparente de la tobramicina en 14,5 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 consistió en 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 ≥ 6 años y en la evaluación de selección presentaban un $\text{FEV}_1 \geq 25\%$ 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®

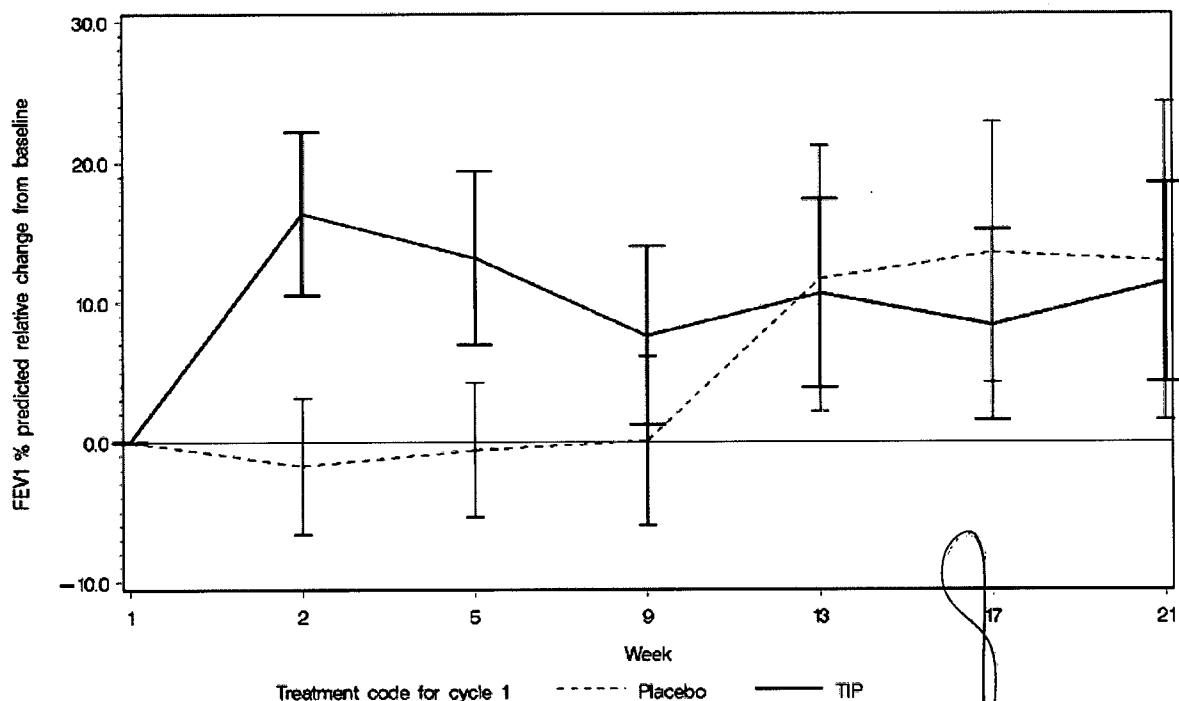
PODHALER[®] se dividían casi por igual en hombres y mujeres, y en mayores y menores de 20 años. Los pacientes tenían un FEV₁ medio inicial del 54 % del valor normal teórico.

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

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo (estudio EVOLVE), se administraron 112 mg de TOBI[®] PODHALER[®] 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 de edad (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[®] PODHALER[®] en los dos ciclos siguientes.

TOBI[®] PODHALER[®] mejoró significativamente la función pulmonar en comparación con el placebo, como quedó patente por el aumento relativo del porcentaje del FEV₁ 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[®] PODHALER[®]. Cuando los pacientes del grupo del placebo pasaron de recibir este a recibir TOBI[®] PODHALER[®] al comienzo del segundo ciclo de tratamiento, la variación relativa del porcentaje del FEV₁ teórico respecto al valor inicial fue la misma que la observada durante el primer ciclo de tratamiento en el grupo de TOBI[®] PODHALER[®], y las mejoras también se mantuvieron a lo largo del tercer ciclo de tratamiento.

Figura 1 Estudio EVOLVE: Variación relativa del porcentaje del FEV₁ teórico en los ciclos 1 a 3 con 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.

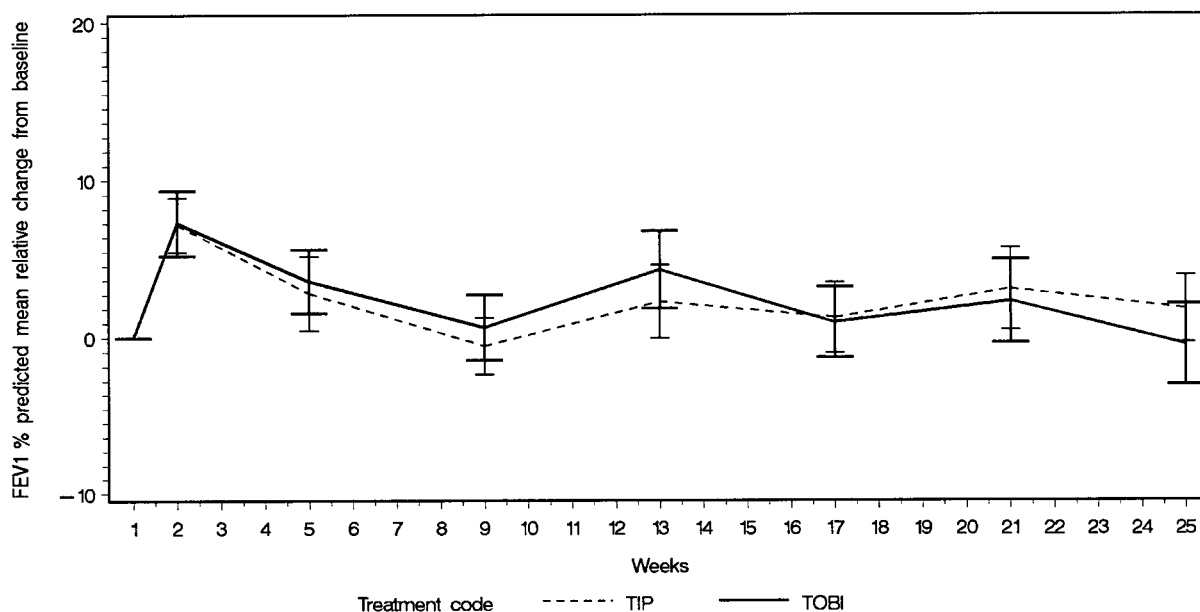
El eje de abscisas no es lineal entre las semanas 1 y 5.

«TIP» (sigla de Tobramycin Inhalation Powder) es un nombre abreviado de TOBI® Podhaler®.

En un segundo estudio multicéntrico y sin enmascaramiento (estudio EAGER) los pacientes recibieron tratamiento con TOBI® PODHALER® (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 FEV₁ teórico del 5,8 % con TOBI® PODHALER® y del 4,7 % con TOBI respecto al valor inicial (Figura 2). La mejora del porcentaje del FEV₁ 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 FEV₁ teórico respecto al inicio en los ciclos 1 a 3 (población IT)

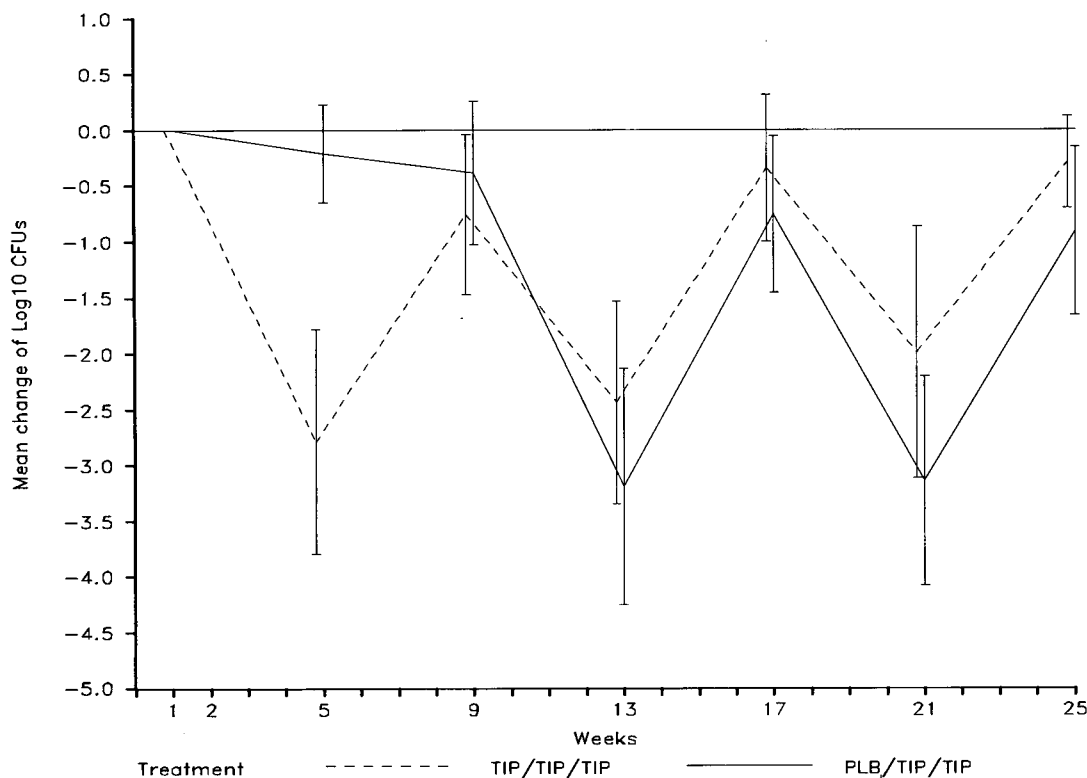


«TIP» (sigla de Tobramycin Inhalation Powder) es un nombre abreviado de TOBI® Podhaler®.

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.

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)



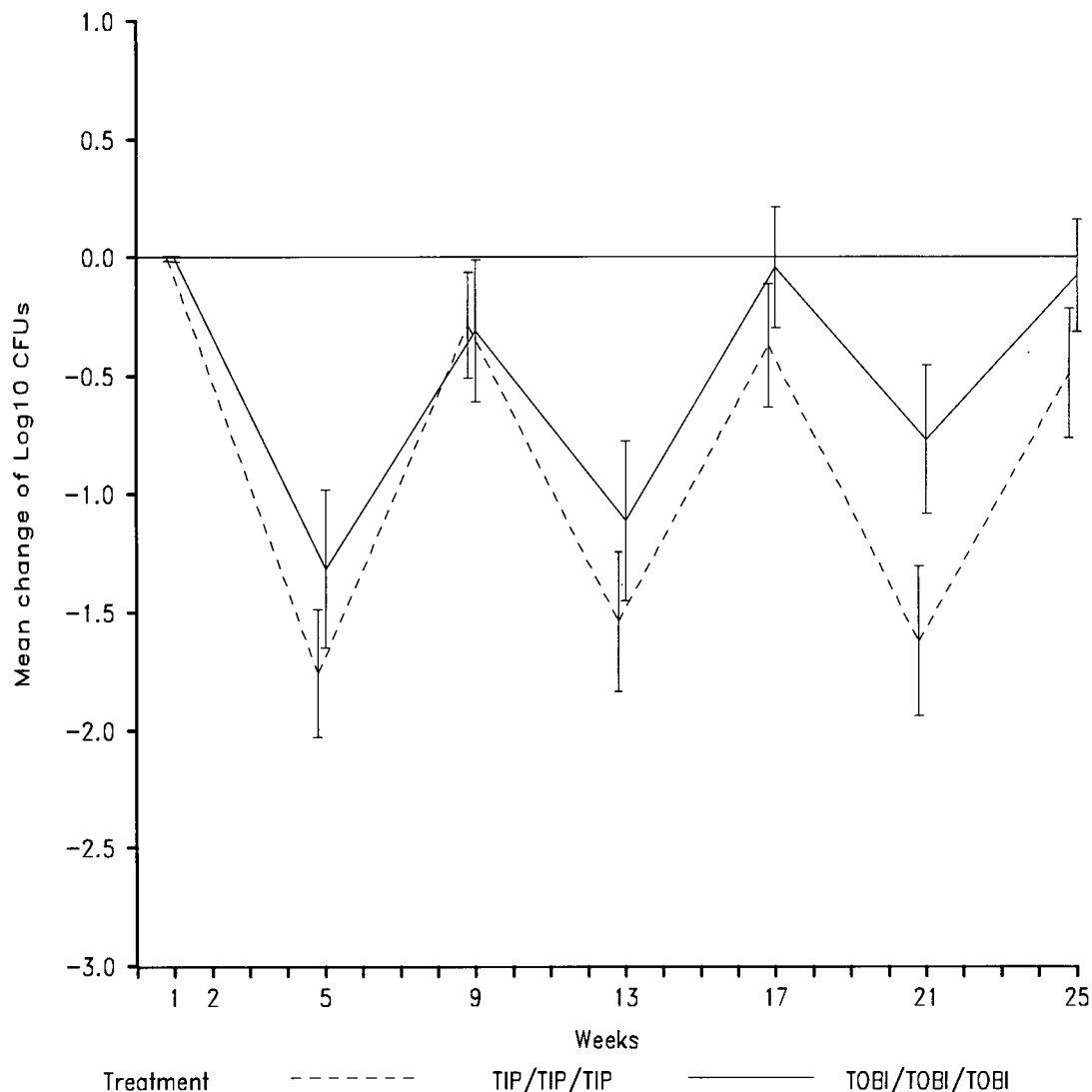
Nota: la barra vertical es el intervalo de confianza del 95%. Se utiliza la densidad general, definida como la suma de biotipos (mucoide, seco y variante de colonias pequeñas).

«TIP» (sigla de Tobramycin Inhalation Powder) es un nombre abreviado de TOBI® Podhaler®.

En el estudio EAGER, la variación media de las UCF 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 log₁₀ UCF en el grupo de tratamiento con TOBI® PODHALER® frente a -0,77 log₁₀ 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.
Fam. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

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® PODHALER® 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® PODHALER® 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® PODHALER®).

El porcentaje de pacientes que utilizaban antibióticos antipseudomónicos en el ciclo 1 era mayor en el grupo del placebo que en el de TOBI® PODHALER® (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® PODHALER®). En el ciclo 1, ninguno de los pacientes del grupo de TOBI® PODHALER® 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® PODHALER® 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 β_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 $\mu\text{g/mL}$ en ratas, frente a la concentración máxima de $1,99 \pm 0,59 \mu\text{g/mL}$ 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 teratógena. Dosis de tobramicina ≥ 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

TOBI® Podhaler® solo debe administrarse por vía inhalatoria bucal. No debe administrarse por ninguna otra vía.

La dosis de TOBI® PODHALER® es la misma para todos los pacientes, (ya sean adultos o niños de por lo menos 6 años de edad), con independencia de la edad o el peso. La dosis recomendada es de cuatro cápsulas (4×28 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.

No se han comprobado ni la seguridad ni la eficacia del producto en pacientes menores de 6 años, pacientes con un FEV₁ (volumen espiratorio máximo en el primer segundo) $<25\%$ o $>75\%$ del teórico, o pacientes colonizados por *Burkholderia cepacia*.

Posología en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 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 en "ADVERTENCIAS" - "Nefrotoxicidad").

Pacientes con disfunción renal

La tobramicina se elimina fundamentalmente inalterada en la orina y es cabe esperar que la función renal afecte la exposición a tobramicina.. No se han incluido a pacientes con concentraciones de creatinina sérica de 2 mg/dL o superiores y con concentraciones de urea en sangre (BUN) de 40 mg/dL o superiores en los ensayos clínicos, y no se dispone de datos en esta población que justifiquen una recomendación a favor o en contra del ajuste de la dosis de TOBI® PODHALER®. (Ver en "ADVERTENCIAS" - "Nefrotoxicidad").



Pacientes con disfunción hepática

No se realizaron 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.

Modo de administración

TOBI® PODHALER® solo debe administrarse por vía inhalatoria bucal y utilizando exclusivamente el inhalador Podhaler. 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 Podhaler 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 séquelas por completo.
2. Inmediatamente antes de utilizar el inhalador Podhaler, extraígalo 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.
5. Despegue la lámina de la placa de cápsulas para descubrir una cápsula de TOBI® PODHALER® y extraiga esta de la placa.
6. 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.
7. 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.
8. Espire a fondo lejos del inhalador.
9. 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.



10. Retire el inhalador de la boca y contenga la respiración durante unos 5 segundos; luego espire normalmente lejos del inhalador.
 11. Después de unas cuantas respiraciones normales, haga una segunda inhalación de la misma cápsula repitiendo los pasos 7 a 9 de estas instrucciones.
 12. Desenrosque la boquilla y retire la cápsula de la cámara.
 13. 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).
 14. Deseche la cápsula vacía.
 15. Repita el proceso, empezando por el paso 4, para las tres cápsulas restantes de la dosis.
 16. 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.
 17. 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 comprobada a cualquier aminoglucósido.

ADVERTENCIAS

Ototoxicidad

Se han notificado casos de ototoxicidad, manifestada como toxicidad auditiva (hipoacusia o sordera parcial) y toxicidad vestibular, con el uso de aminoglucósidos por vía parenteral. La toxicidad vestibular puede manifestarse en forma de vértigo, ataxia o mareos. Los acúfenos pueden ser un síntoma precursor de ototoxicidad, por lo que si aparecen deben tomarse precauciones.

Algunos de los pacientes que participaron en los ensayos clínicos con TOBI® PODHALER® refirieron sordera parcial 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. Los médicos deben considerar la posibilidad de realizar un audiograma en los pacientes que padecen una disfunción auditiva o que corren un elevado riesgo de padecerla.

Si un paciente refiere acúfenos o sordera parcial durante el tratamiento con TOBI® PODHALER®, 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® PODHALER®. Se deberá proceder con cautela cuando se prescriba TOBI® PODHALER® 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 deben efectuar pruebas de laboratorio para vigilar la función renal según se proceda.

Pruebas de laboratorio y vigilancia- 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® PODHALER® 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 son de entre 1 y 2 µg/mL una hora después de la administración de TOBI® PODHALER®.

Se debe vigilar la concentración sérica de tobramicina en los pacientes que reciben tratamiento simultáneo con aminoglucósidos parenterales (u otros medicamentos que pueden afectar a la eliminación renal). Tales pacientes deben ser objeto de observación, según proceda clínicamente.

La concentración sérica de tobramicina debe vigilarse solo mediante muestras tomadas por venopunción y no por punción digital. La contaminación de la piel de los dedos con tobramicina puede hacer 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® PODHALER® en los ensayos clínicos. El broncoespasmo debe tratarse como corresponda desde el punto de vista médico.

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.

PRECAUCIONES

Interacciones

No se han llevado a cabo estudios clínicos 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.

Debe evitarse el uso simultáneo o sucesivo de TOBI® PODHALER® con otros fármacos potencialmente neurotóxicos, nefrotóxicos u ototóxicos.

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® PODHALER® y en el de TOBI. No se han identificado indicios de interacciones farmacológicas con dichos medicamentos.

Embarazo , lactancia y fecundidad

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 se han realizado estudios de toxicidad para la función reproductora con la tobramicina administrada por inhalación. Los estudios de la administración de tobramicina a animales por vía subcutánea han indicado nefrotoxicidad materna. Véase asimismo el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA.

El tratamiento con TOBI® PODHALER® durante el embarazo, ha de emprender únicamente si los beneficios esperados para la madre justifican los riesgos para el feto o bebé. Es necesario comunicar a las pacientes que usen TOBI® PODHALER® durante el embarazo o que se queden embarazadas mientras usan este medicamento, cuáles son los peligros potenciales para el feto.

Lactancia

Se desconoce la cantidad de tobramicina que se excreta en la leche humana tras la administración por inhalación. Dada la posible ototoxicidad y nefrotoxicidad para el lactante, se debe decidir entre amamantar o interrumpir el tratamiento con TOBI® PODHALER®, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Fecundidad

Los datos obtenidos tras la administración subcutánea de tobramicina a animales machos o hembras no revelaron ningún problema real o posible de fecundidad. (Ver "Datos sobre toxicidad preclínica").

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

Se ha evaluado la seguridad de TOBI® PODHALER® en 395 pacientes con fibrosis quística expuestos al menos a una dosis de TOBI® PODHALER®, 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 en la proporción prevista de 3:2, se componía de 308 pacientes tratados con TOBI® PODHALER® y 209 pacientes tratados con TOBI® (solución de tobramicina para nebulizador, 300 mg/5 mL) en el estudio EAGER, un ensayo sin enmascaramiento en el que se comparó TOBI® PODHALER® con TOBI durante 3 ciclos de tratamiento. Tanto en el grupo de TOBI® PODHALER® como en 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® PODHALER® y 49 tratados con el placebo en el estudio EVOLVE, un ensayo con doble enmascaramiento en el primer ciclo de tratamiento y en el que se administraba luego TOBI® PODHALER® a todos los pacientes durante 2 ciclos más.

Con estas exposiciones, TOBI® PODHALER® 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 comparativo con placebo del estudio EVOLVE, 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 (proporción equivalente a la de pacientes asignados aleatoriamente a cada grupo).

La tos es un síntoma frecuente de 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 el placebo. En el estudio EVOLVE, la tos fue más frecuente entre los pacientes que recibieron el 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 episodios de tos; de ellos, cinco tuvieron tos como acontecimiento adverso aislado, frente a dos (1 %) en el grupo tratado con TOBI®. Los niños y adolescentes tosían más que los adultos al recibir TOBI® Podhaler®, pero estos últimos fueron más proclives a suspender el tratamiento: de los doce pacientes tratados con TOBI® Podhaler® del estudio EAGER que interrumpieron el tratamiento por episodios de tos, diez eran mayores de 20 años de edad, dos eran adolescentes y ninguno tenían menos de 15 años de edad. 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 registradas 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. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia y por base de datos. En de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para clasificar cada reacción adversa en la categoría de frecuencia se ha seguido 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
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
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>
Trastornos gastrointestinales			
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>
Infecciones e infestaciones			
Infección de las vías respiratorias superiores	6,8	8,6	<i>Frecuente</i>
Pruebas complementarias			
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>
Trastornos vasculares			
Epistaxis	2,6	1,9	<i>Frecuente</i>
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	11,4	12,0	<i>Muy frecuente</i>



Clase de órgano, aparato o sistema/Término preferido del MedDRA	TOBI® PODHALER® (N=308) % de pacientes	TOBI® (N=209) % de pacientes	Categoría de frecuencia
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración			
Fiebre	15,6	12,4	<i>Muy frecuente</i>
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo			
Dolor torácico osteomuscular	4,5	4,8	<i>Frecuente</i>
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo			
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 o sordera parcial entre leve y moderada o como agravación de la sordera parcial) (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 las pruebas de función renal al inicio del tratamiento.

No es probable que la de ingestión accidental de las cápsulas de TOBI® PODHALER® pueda causar toxicidad en algún sistema orgánico, pues 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
Cd. Directora Técnica M.N. 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 provisto (el inhalador Podhaler®).

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 el contenido de las cápsulas 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.

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
- 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®. Puede que, antes de usar TOBI® PODHALER®, el médico le pida que utilice determinados medicamentos.

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.

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.

Ancianos (65 años en adelante)

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 (6 años en adelante)

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 aminoglicosídicos 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.

Los cuidadores deberían ayudar a los niños que inicien el tratamiento con TOBI® Podhaler®, particularmente a aquellos que tienen 10 años o menos y deberían seguir supervisándolos hasta que sean capaces de usar el inhalador Podhaler adecuadamente sin ayuda.

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

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

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.

2794

ORIGINAL

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.

CON TOBI® PODHALER®	SIN TOBI® PODHALER®
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 cápsulas 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

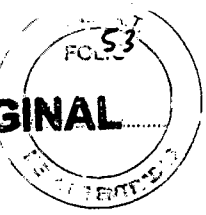
Al igual que todos los medicamentos, pacientes tratados con TOBI® PODHALER® pueden experimentar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

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.

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



- 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, **dígasele 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.

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



Información adicional

Qué es TOBI® PODHALER®

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 AVCI» 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.

Las cápsulas son inhaladas solamente con el inhalador Podhaler.

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

Instrucciones de uso del inhalador TOBI® PODHALER®

En esta sección del prospecto se explica el uso, el mantenimiento y la manipulación del inhalador TOBI® PODHALER®. 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.

Adentro del envase mensual

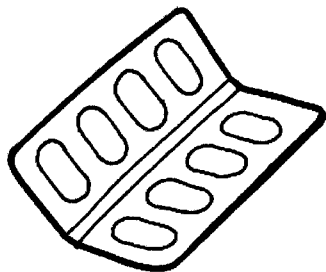
Cada envase mensual contiene:

- 4 envases semanales (ver el contenido debajo).
- 1 inhalador extra (reserva) (el inhalador Podhaler) y su caja de empaque.

Adentro del envase semanal

Cada envase semanal contiene:

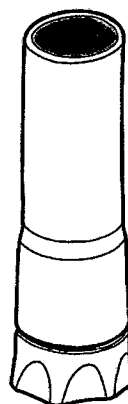
- 1 inhalador (el inhalador Podhaler) y su caja de empaque.
- 7 placas de cápsulas (correspondiente a los siete días de la semana).
- Cada placa de cápsulas contiene ocho cápsulas (correspondientes a una dosis diaria: el contenido de las 4 cápsulas que se inhalarán por la mañana y el contenido de las 4 cápsulas que se inhalarán por la noche).



Placa de cápsulas



Inhalador

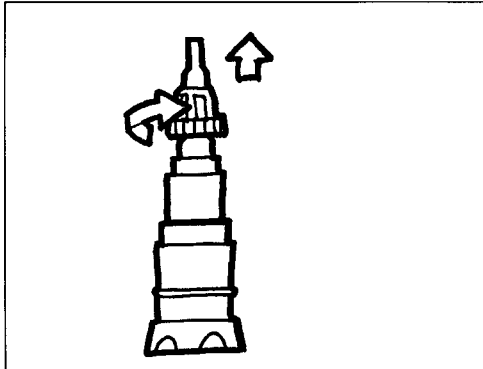


Estuche de conservación

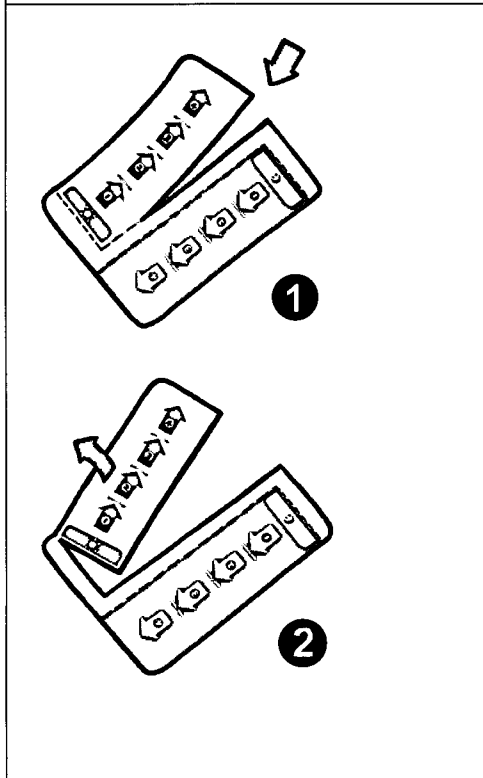
Como inhalar el medicamento con el inhalador Podhaler

- Use solamente el inhalador Podhaler contenido en este envase. No use las cápsulas TOBI® Podhaler® con ningún otro dispositivo y no use el inhalador Podhaler para tomar otra medicina.
- Cuando empiece un nuevo pack de cápsulas, use el nuevo inhalador Podhaler que se provee en el pack y descarte el inhalador y su envase. Cada inhalador Podhaler se usa por 7 días.
- No trague las cápsulas. El polvo en cápsulas está para inhalar.
- Siempre mantenga las cápsulas en la placa de cápsula hasta que las necesite. No saque las cápsulas por adelantado.
- Guarde el inhalador Podhaler en el envase bien cerrado si no lo usa.

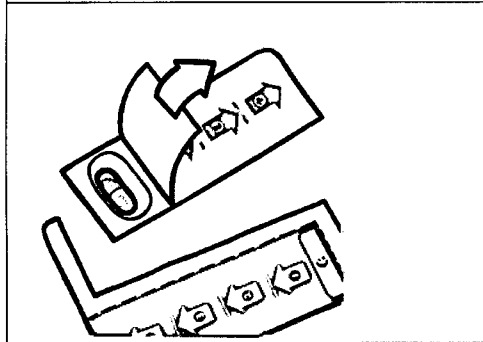
	<p>1. Lávese las manos y séqueselas por completo.</p>
	<p>2. Inmediatamente antes de utilizar el inhalador, extráigalo del estuche sujetando la base y desenroscando la parte superior del estuche en sentido contrario a las agujas del reloj. Deje aparte la parte superior del estuche. Inspeccione brevemente el inhalador para cerciorarse de que no está dañado ni sucio y luego colóquelo vertical en la base del estuche.</p>



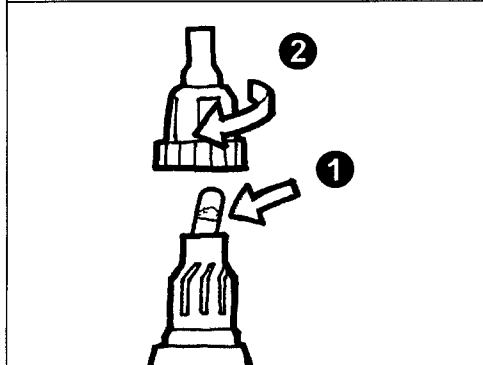
3. Mientras sujeta el cuerpo del inhalador, desenrosque la boquilla en sentido de las agujas del reloj y retírela. Coloque la boquilla sobre una superficie limpia y seca.



4. Despegue por las perforaciones tal como se indica en las figuras (1) y (2).



5. Despegue la lámina de la placa de cápsulas para descubrir una cápsula de TOBI® PODHALER® y extraiga esta de la placa.

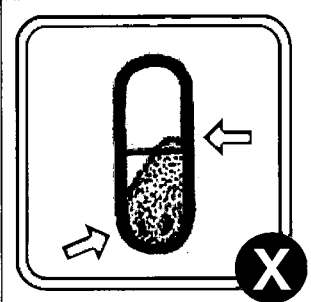


6. Introduzca de inmediato la cápsula en la cámara del inhalador. (1)

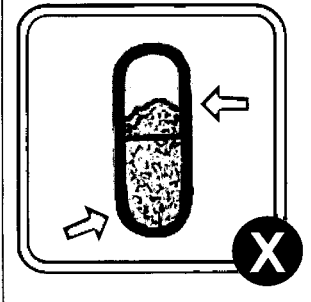
Coloque de nuevo la boquilla y enrósquela firmemente hasta que ya no gire más. No la apriete en exceso. (2)



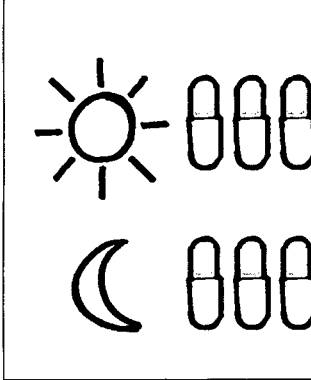
	<p>7. Para perforar la cápsula, sujete el inhalador con la boquilla hacia abajo, presione el botón firmemente y a fondo con el pulgar y luego suelte el botón. El medicamento ya está preparado para la inhalación. (Pasos 8 y 9)</p>
	<p>8. Inhale el contenido de la cápsula. Primer inhalación</p> <p>Antes de ponerselo en la boca, respire profundamente, lejos del inhalador.</p> <p>Inhale el polvo profundamente con un simple respiro.</p> <p>Remueva el inhalador de su boca y mantenga la respiración por aproximadamente 5 segundos.</p> <p>Luego respire normalmente, lejos del inhalador.</p>
	<p>9. Inhale el contenido de la cápsula-Segunda inhalación.</p> <p>Respire normalmente lejos del inhalador.</p> <p>Cuando esté listo, haga su segunda inhalación repitiendo el paso 8 usando la misma cápsula.</p>
	<p>10. Desenrosque la boquilla (1) y retire la cápsula de la cámara. (2)</p>
	<p>11. Inspeccione la cápsula usada. Debe estar perforada y vacía. Deseche la cápsula vacía.</p>



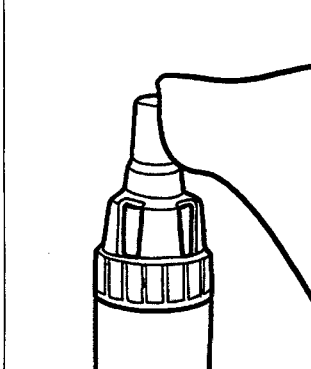
12.Si la cápsula está perforada, pero todavía contiene algo de polvo, colóquela de nuevo en la cámara introduciendo primero el lado perforado, vuelva a enroscar la boquilla y haga otras dos inhalaciones de la cápsula (repita el paso 6, y luego los pasos 8, 9 y 10).



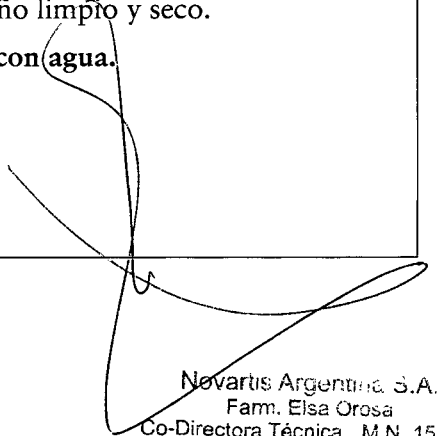
13.Si la cápsula no está perforada, colóquela de nuevo en la cámara (paso 6), reemplace la boquilla, presione firmemente el botón a fondo y repita los pasos 7, 8 y 9. Si después de esto la cápsula sigue estando llena y sin perforar, sustituya el inhalador por el de reserva e inténtelo de nuevo (repita los pasos 2, 3, 6, 7, 8, 9 y 10).

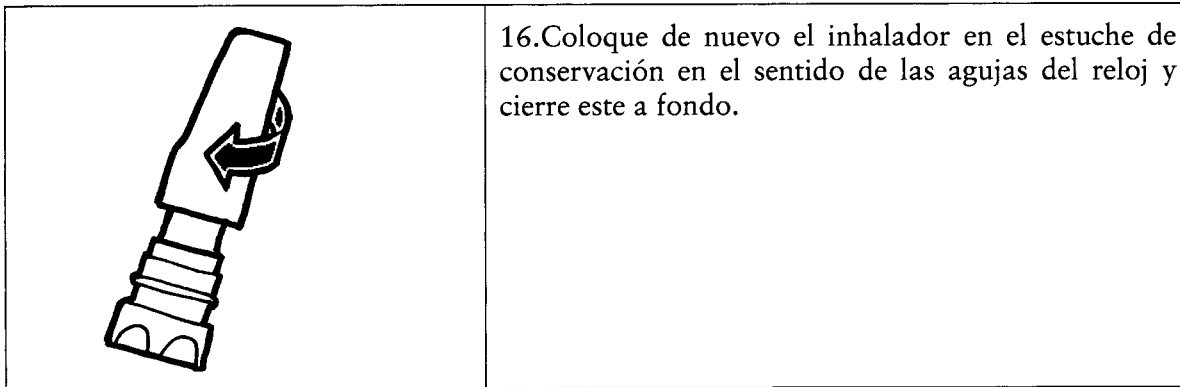


14.Tome las otras 3 cápsulas de la misma forma. Repita los pasos 5, 6, 7, 8, 9, 10, y 11, para cada cápsula remanente. Descarte las cápsulas vacías.



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.
No lave el inhalador con agua.



**Recuerde :**

No se trague las cápsulas.

Solo use el inhalador contenido en este envase. Solo saque una cápsula antes de usarla. No guarde cápsulas en el inhalador.

Siempre mantenga las cápsulas y el dispositivo en un lugar seco.

Nunca coloque una cápsula directamente en la boquilla del dispositivo.

No presione el botón más de una vez al mismo tiempo.

Nunca sople por la boquilla del dispositivo.

Nunca lave el inhalador Podhaler con agua. Manténgalo seco y guardado en su envase.

PRESENTACION

Envase conteniendo 56 cápsulas duras más 1 inhalador.

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°56.573

®Marca Registrada

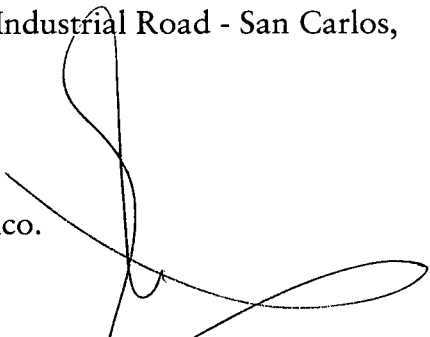
Elaborado en: Novartis Pharmaceuticals Corporation, 150 Industrial Road - San Carlos, USA.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

CDS 14/11/11 Mod. 8/2/12


 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica M.N. 15.000
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada