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

"2014 – Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 2908

BUENOS AIRES, 09 MAY 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016699-13-4 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 e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TOBI / TOBRAMICINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INHALATORIA 300 mg, aprobada por Certificado Nº 47.596.

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 y Circular Nº 4/13.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

DISPOSICIÓN Nº 2908

Que a fojas 161 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada TOBI / TOBRAMICINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INHALATORIA 300 mg, aprobada por Certificado Nº 47.596 y Disposición Nº 7710/98, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 75 a 89, 100 a 114 y 125 a 139 (prospectos), 90 a 99, 115 a 124 y 140 a 149 (información para el paciente).

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7710/98 los prospectos autorizados por las fojas 75 a 89 y la información para el paciente autorizada por las fojas 90 a 99, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

DISPOSICIÓN Nº 2908

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 47.596 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 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 prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-016699-13-4

DISPOSICIÓN Nº 2908

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....2908.....a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 47.596 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 / TOBRAMICINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INHALATORIA 300 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 7710/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011002-98-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 2599/12.-	Prospectos de fs. 75 a 89, 100 a 114 y 125 a 139, e información para el paciente de fs. 90 a 99, 115 a 124 y 140 a 149, corresponde desglosar de fs. 75 a 89 y 90 a 99.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de

Autorización Nº 47.596 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de...09 MAY 2014

Expediente Nº 1-0047-0000-016699-13-4

DISPOSICIÓN Nº 2908

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Novartis

TOBI®
TOBRAMICINA

Solución inhalatoria
Venta bajo receta archivada — Industria Estadounidense

FORMULA

Cada ampolla monodosis de 5 mL contiene:
Tobramicina.....300 mg
Excipientes: Cloruro de sodio, agua estéril para inyección c.s.p. 5 mL. Se ajusta el pH a 6,0 con ácido sulfúrico o hidróxido de sodio.

ACCION TERAPEUTICA

Antibiótico. Código ATC: J01G B01.

INDICACIONES

TOBI® está indicado en el tratamiento de la infección pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con Fibrosis Quística (FQ) de 6 años de edad en adelante.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción

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.

Propiedades farmacodinámicas - microbiología

El tratamiento durante 6 meses con TOBI® en dos estudios clínicos no afectó la susceptibilidad de la mayoría de los aislamientos de *P. aeruginosa*, sin embargo, se observó un aumento de las Concentraciones Inhibitorias Mínimas (CIMs) en algunos pacientes. El porcentaje de pacientes con aislamientos decepas bacterianas de *Pseudomonas aeruginosa* con CIM de tobramicina ≥ 16 mg/mL era del 13,4% en el inicio y del 23,2% al cabo de 6 meses de tratamiento intermitente con TOBI®.
El significado clínico de esta información no ha sido establecido claramente en el tratamiento de *P. aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística. La relación que pueda haber entre los resultados de la prueba de sensibilidad *in vitro* y el desenlace clínico tras el tratamiento a base de TOBI® no está clara.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Los estudios clínicos con TOBI® demostraron que un informe microbiológico que indique resistencia al fármaco *in vitro* no excluye necesariamente que el enfermo obtenga un beneficio clínico. La mayoría de los pacientes infectados por cepas bacterianas de *Pseudomonas aeruginosa* con CIM de tobramicina <128 μg/mL en el inicio presentaron una mejoría de la función pulmonar tras el tratamiento con TOBI®. En 4 pacientes que recibieron tratamiento con TOBI® y que habían iniciado el ensayo clínico con una infección por cepas bacterianas de *Pseudomonas aeruginosa*, cuyos valores CIM eran ≥128 mg/mL, los resultados del FEV_1 no mejoraron ni tampoco se observó una disminución en la densidad bacteriana del esputo. Sin embargo, en los ensayos comparativos con placebo, 7 de 13 pacientes que exhibían cepas bacterianas con CIM ≥128 μg/mL presentaron una mejora de la función pulmonar mientras se los trataba con TOBI®.

Durante 96 semanas de tratamiento se observó que en pacientes infectados por cepas bacterianas de *Pseudomonas aeruginosa* con una CIM de tobramicina de ≥128 μg/mL en el inicio, los valores de CIM de tobramicina aumentaron ligeramente con cada tres ciclos adicionales de tratamiento con TOBI®, si bien dicho cambio demostró ser un factor pobre de predicción de la respuesta de la función pulmonar. Durante el período completo de las 96 semanas que duró el estudio, la CIM_{50} de tobramicina frente a *Pseudomonas aeruginosa* aumentó de 1 μg/mL a 2 μg/mL y la CIM_{90} se incrementó de 8 μg/mL a 32 μg/mL.

Pruebas de sensibilidad

Los métodos de pruebas de sensibilidad antimicrobiana *in vitro* utilizadas para terapia parenteral de tobramicina pueden ser utilizados para monitorear la sensibilidad de *P. aeruginosa* aislada de los pacientes con fibrosis quística.
Los umbrales de susceptibilidad establecidos para la administración parenteral de tobramicina no se aplican a la administración nebulizada de TOBI®.

En la fibrosis quística, el esputo ejerce una acción inhibitoria sobre la actividad biológica local de los aminoglucósidos administrados mediante un nebulizador. Esto hace que la tobramicina administrada mediante un nebulizador deba alcanzar en el esputo concentraciones entre 10 y 25 veces por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM) necesaria, respectivamente, para la supresión del crecimiento y la actividad bactericida frente a *Pseudomonas aeruginosa*. En los ensayos clínicos comparativos, el 97% de los pacientes que recibían TOBI® (300mg 2 veces por día) alcanzaron en el esputo concentraciones 10 veces por encima de la CIM más elevada frente a *Pseudomonas aeruginosa* obtenida en cultivos del paciente y el 95% de los pacientes que recibían tratamiento con TOBI® alcanzaron valores 25 veces por encima de la CIM más elevada. La mayoría de los pacientes en quienes se han cultivado cepas con valores de CIM por encima del valor crítico parenteral siguen obteniendo un beneficio clínico. Ver "Estudios clínicos".

Farmacocinética

Absorción

TOBI® contiene tobramicina, una molécula catiónica polar que no atraviesa fácilmente las membranas epiteliales. Se espera que la exposición sistémica a tobramicina tras la inhalación de TOBI® provenga de la absorción pulmonar de la fracción de la dosis administrada en los pulmones, puesto que tobramicina no

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M. FOLIO MESA DE ENTRADAS

se absorbe de forma apreciable cuando se administra por vía oral. La biodisponibilidad de TOBI® puede variar a causa de las diferencias individuales en el rendimiento del nebulizador y de la patología de las vías respiratorias.
Concentraciones en el Esputo: Diez minutos después de la inhalación de la primera dosis de 300 mg de TOBI®, la concentración promedio de tobramicina fue de 1237 µg/g (con valores entre 35 y 7414 µg/g) en el esputo. Tobramicina no se acumula en esputo; después de 20 semanas de terapia con el tratamiento TOBI®, la concentración promedio de tobramicina luego de 10 minutos después de la inhalación fue de 1154 µg/g (amplitud: desde por debajo del límite de cuantificación hasta 8085 µg/g) en esputo.
Se observó una alta variabilidad en la concentración de tobramicina en esputo. Dos horas después de la inhalación, las concentraciones en esputo disminuyeron a aproximadamente un 14% de los niveles de tobramicina en los diez minutos después de la inhalación.
Concentraciones en Suero: Una hora después de la inhalación de una dosis individual de 300 mg de TOBI®, la concentración promedio en suero de tobramicina en pacientes con fibrosis quística fue de 0,95 µg/mL (amplitud: desde por debajo del límite de cuantificación hasta 3,62 µg/mL). Después de 20 semanas con terapia en el tratamiento TOBI®, la concentración promedio de tobramicina en suero una hora después de la dosis fue de 1,05 µg/mL (amplitud: desde por debajo del límite de cuantificación hasta 3,41 µg/mL).

Distribución
Posterior a la administración de TOBI®, tobramicina permanece concentrada fundamentalmente en las vías respiratorias. La unión de la tobramicina a las proteínas séricas es insignificante.

Metabolismo
Tobramicina no se metaboliza y se elimina principalmente inalterada por vía renal.

Eliminación
Tobramicina se elimina de la circulación sistémica fundamentalmente por filtración glomerular del compuesto inalterado.

En pacientes con fibrosis quística, la vida media de eliminación de tobramicina en el plasma después de la inhalación de una dosis única de 300 mg de TOBI® fue de 3 horas.

Estudios clínicos
Dos estudios idénticamente diseñados, doble ciegos, distribuidos al azar, controlados por grupo paralelo con placebo, de 24 semanas de duración (Estudio 1 y Estudio 2) en un total de 69 centros de fibrosis quística en los Estados Unidos fueron realizados en pacientes que padecían fibrosis quística con *P. aeruginosa*. Dichos estudios inscribieron a 520 sujetos con un FEV_1 inicial de entre el 25% y el 75% de su valor normal previsto. Se excluyeron los individuos, menores de seis años, que tenían una creatinina de línea de base de >2 mg/dL, o tenían *Bukholderia cepacia* aisladas a partir de esputo. En estos estudios clínicos, 258

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

pacientes ambulatorios recibieron terapia con TOBI® utilizando un nebulizador reutilizable PARI LC PLUS™ manual con un compresor DeVilbiss Pulmo-Aide® (Tabla 1).

Tabla 1 Regímenes de Dosificación en Estudios Clínicos

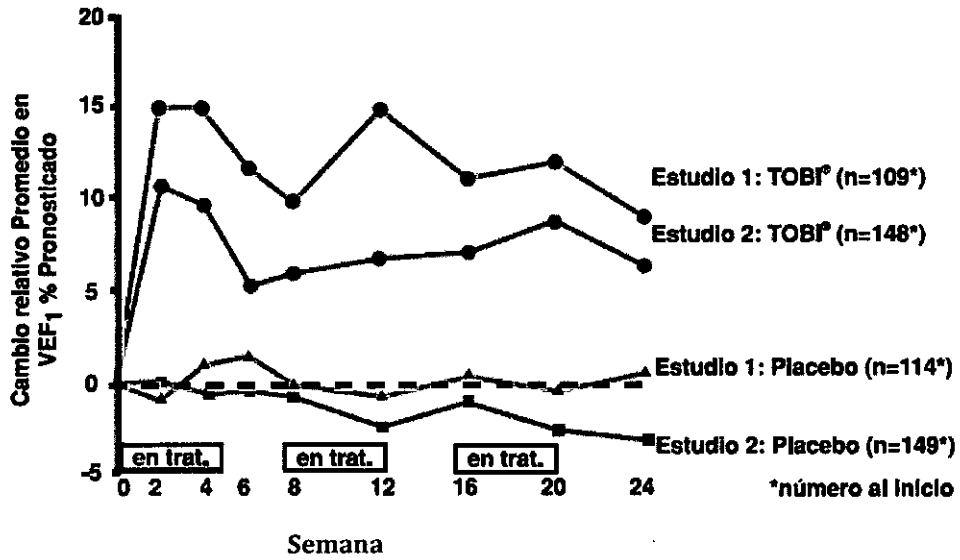
	Ciclo 1		Ciclo 2		Ciclo 3	
	28 días	28 días	28 días	28 días	28 días	28 días
Regimen con TOBI N=258	TOBI 300 mg dos veces al día + tratamiento estandar	Tratamiento estandar	TOBI 300 mg dos veces al día + tratamiento estandar	Tratamiento estandar	TOBI 300 mg dos veces al día + tratamiento estandar	Tratamiento estandar
Regimen con Placebo N=262	Placebo dos veces al día + tratamiento estándar	Tratamiento estandar	Placebo dos veces al día + tratamiento estándar	Tratamiento estandar	Placebo dos veces al día + tratamiento estándar	Tratamiento estandar

Todos los pacientes recibieron TOBI® o placebo (solución salina con 1,25 mg de quinina para saborizar) además del tratamiento estándar recomendado para pacientes que padecen de fibrosis quística, que incluían terapia parenteral y oral activa contra *P. aeruginosa*, β_2-agonistas, cromolino, esteroides inhalados y técnicas de desobstrucción de las vías respiratorias. Además, aproximadamente el 77% de los pacientes fueron tratados concurrentemente con dornasa alfa.

En cada estudio, los pacientes tratados con TOBI® experimentaron mejoras significativas en la función pulmonar. Se observó mejora en el grupo tratado con TOBI® en el Estudio 1 por un aumento promedio en VEF_1 % pronosticado aproximadamente de 11% relativo a la línea de base (Semana 0) durante 24 semanas, comparado con la falta de cambios promedio en pacientes tratados con placebo. En el Estudio 2, los pacientes tratados con TOBI® tuvieron un aumento promedio de aproximadamente un 7% comparado con una disminución promedio de aproximadamente del 1% en pacientes tratados con placebo. La Figura 1 muestra el cambio relativo promedio en VEF_1 % pronosticado durante 24 semanas para ambos estudios. El FEV_1 medio permaneció por encima de los valores iniciales en los períodos de descanso farmacológico de 28 días, aunque se observaron algunas inversiones.

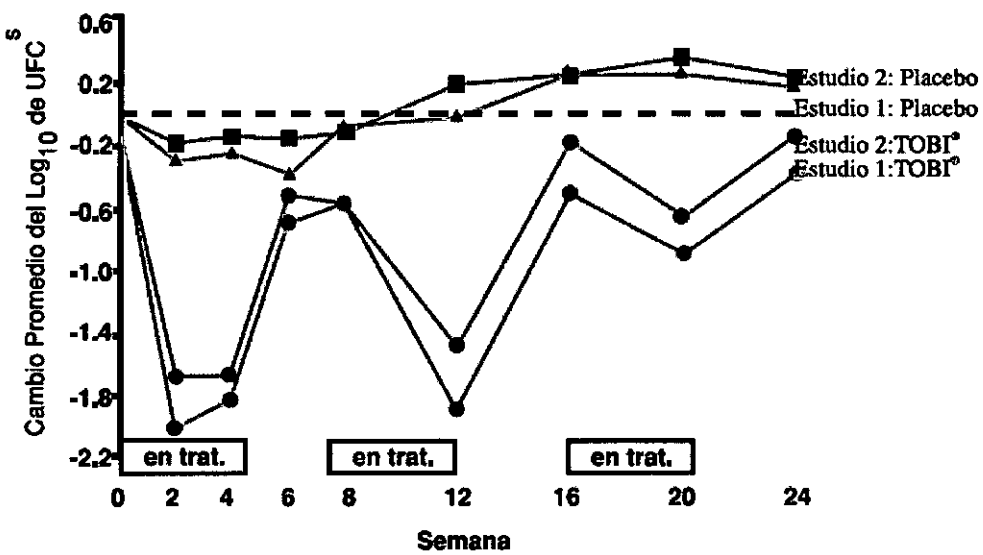
Figura 1: Cambio relativo desde el inicio en VEF_1 % Pronosticado

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



En cada estudio, la terapia con TOBI® causó en una reducción significativa en las unidades formadoras de colonias (UFC) de *P. aeruginosa* por gramo de esputo durante los períodos con el fármaco (-1,17 log en el Estudio 1 y -0,99 log en el Estudio 2). La densidad bacteriana del esputo retornó a la línea de base durante los períodos sin el fármaco. Las reducciones en la densidad bacteriana del esputo fueron más pequeñas en cada ciclo sucesivo (Ver Figura 2).

Figura 2: Cambio absoluto desde el inicio en Log_{10} de UFCs



Los pacientes tratados con TOBI® fueron internados durante un período promedio de 5,1 días comparado con 8,1 días para pacientes tratados con placebo. Los pacientes tratados con TOBI® requirieron un promedio de 9,7 días de tratamiento con antibiótico parenteral activo contra *Pseudomonas* comparado con 14,1 días para los pacientes tratados con placebo. Durante los seis meses de tratamiento, el 40% de los pacientes tratados con TOBI® y el 53% de los pacientes tratados con placebo se les administró en forma parenteral antibióticos activo contra *Pseudomonas*.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ANMAT FOLIO MESA DE ENTRADAS

Trescientos noventa y seis pacientes de los 464 que completaron cualquiera de los dos estudios de 24 semanas doble ciego pasaron a integrarse en los estudios de seguimiento sin enmascaramiento. En total, 313, 264 y 120 pacientes completaron el tratamiento con TOBI® durante 48, 72 y 96 semanas, respectivamente.

La tasa de disminución de la función pulmonar fue significativamente menor después del inicio del tratamiento con TOBI® que la observada entre los pacientes que recibieron placebo durante el período de tratamiento aleatorizado doble ciego. Los valores medios de la función pulmonar se mantuvieron por encima de los observados al principio del tratamiento con TOBI® (con un cambio relativo del 4,7% en el porcentaje medio del FEV_1 previsto en comparación con el inicio) y por encima de lo previsto en un modelo de regresión basado en los pacientes tratados con el placebo hasta un máximo de 96 semanas. La pendiente estimada en el modelo de regresión de la disminución de la función pulmonar fue de -6,52% durante el tratamiento ciego con placebo y de -2,53 % durante el tratamiento con TOBI® (valor de p=0,0001).

Datos sobre toxicidad preclínica

Los datos preclínicos revelaron que los principales riesgos para los seres humanos, de acuerdo con los datos obtenidos en los estudios de seguridad farmacológica, de toxicidad con dosis repetidas, de genotoxicidad o de toxicidad en la reproducción, eran la toxicidad renal y la ototoxicidad. En general, se observó toxicidad con las concentraciones sistémicas más elevadas de tobramicina que con las que se alcanzan mediante inhalación en la dosis clínica recomendada.

Se ha completado un estudio toxicológico de inhalación en ratas, de dos años de duración, que se realizó para verificar el poder cancerígeno de TOBI®. Las ratas permanecieron expuestas a TOBI® durante un máximo de 1,5 horas al día durante 95 semanas. En las ratas se determinaron concentraciones séricas de tobramicina de hasta un máximo de 35 µg/mL frente a la concentración máxima de 3,62 µg/mL que se observó en ensayos clínicos en pacientes con fibrosis quística. No se observó ningún aumento en la incidencia de ninguna variedad de tumores que estuviesen relacionados con el fármaco.
Se ha evaluado la genotoxicidad de TOBI® con una serie de pruebas tanto *in vitro* como *in vivo*. La prueba de Ames, efectuada con cinco cepas de ensayo, no mostró un aumento significativo en la reversión con o sin activación metabólica en todas las cepas.
Tobramicina fue negativa en el ensayo de mutación inducida en linfoma de ratón, no indujo aberraciones cromosómicas en las células de los ovarios de hámster chino y fue negativa en el test de micronúcleo de ratón. La administración subcutánea de hasta 100 mg/Kg de tobramicina no afectó la conducta de apareamiento ni causo deterioro en la fertilidad de ratas hembras o machos.
No se realizaron estudios de toxicología de reproducción con TOBI®. Sin embargo, la administración subcutánea de tobramicina en dosis de 100 ó 20 mg/Kg/día durante organogénesis no fue teratogénica en ratas o conejos, respectivamente. Las dosis de tobramicina ≥40 mg/Kg/día fueron severamente tóxicas para conejos preñados (a saber, dieron lugar a nefrotoxicidad que condujo a aborto espontáneo y muerte), lo cual impidió que pudiera evaluarse la teratogenia. Durante los estudios preclínicos de toxicidad en la reproducción no

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.A. FOLIO 81 MESA DE ENTRADAS

se evaluó la ototoxicidad de la tobramicina en las crías. Según los datos disponibles provenientes de animales, el riesgo de toxicidad (por ejemplo, de ototoxicidad) en concentraciones prenatales de exposición no puede excluirse.

La administración subcutánea de hasta 100 mg/Kg de tobramicina no afectó la conducta de apareamiento de las ratas machos o hembras y tampoco alteró su fecundidad.

POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

TOBI® debe administrarse únicamente por inhalación oral y no debe ser administrado por ninguna otra vía.
La dosis de TOBI es igual en todos los pacientes, independientemente de su edad o peso corporal. La dosis recomendada tanto para pacientes adultos como pediátricos de 6 años de edad y mayores es una ampolla de uso único (300mg/5mL) administrado dos veces al día durante 28 días. TOBI® se toma en ciclos alternos: 28 días de tratamiento seguidos de 28 días de descanso farmacológico. Las dosis deberán administrarse con una separación de 12 horas en lo posible, y no deben administrarse con una diferencia de menos de 6 horas.
La seguridad y eficacia no han sido demostradas en pacientes menores de 6 años, en pacientes con un volumen espiratorio esforzado pronosticado (VEF_1) <25% ó >75%, o pacientes colonizados con *Burkholderia cepacia* (ver "Estudios clínicos").

Posología en poblaciones especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

Los datos disponibles en esta población son insuficientes, lo cual imposibilita la recomendación o la interdicción de un ajuste de la dosis. En los pacientes de edad avanzada se deberá tener en cuenta el estado de la función renal cuando se administre TOBI® (ver "Nefrotoxicidad" en "ADVERTENCIAS").

Pacientes con disfunción renal

Tobramicina se elimina principalmente inalterada por vía renal y es de suponer que la función renal afecte la exposición a dicho fármaco. Los estudios clínicos no incluyeron a pacientes con una creatinina sérica por encima de 2 mg/mL o con una urea (BUN) por encima de 40 mg/dL, por lo que no se dispone de datos sobre dicha población, lo cual imposibilita la recomendación o la interdicción de un ajuste de la dosis de TOBI® (ver "Nefrotoxicidad" en "ADVERTENCIAS").

Pacientes con disfunción hepática

No se han realizado estudios en pacientes con disfunción hepática. Dado que tobramicina no se metaboliza, no es de esperar que la exposición a tobramicina produzca alteración hepática alguna.

Pacientes que han recibido un trasplante de órgano

No se dispone de datos adecuados sobre el uso de TOBI® en pacientes que han recibido un trasplante de órgano.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

FOLIO MESA DE ENTRADAS

Modo de administración

TOBI® se suministra en ampollas de plástico de dosis única, listas para su uso, cada una de las cuales contiene 300 mg de tobramicina. TOBI® se administra por inhalación durante un período de aproximadamente 15 minutos, utilizando un nebulizador reutilizable PARI LC PLUS™ manual con un compresor DeVilbiss Pulmo-Aide®.
Se consideran conformes los compresores que, una vez conectados al nebulizador PARI LC PLUS™, impulsan un flujo de 4-6 L/min o una contrapresión de 110-217 kPa. El uso de TOBI® con nebulizadores distintos del PARI LC PLUS™ no se ha estudiado adecuadamente.

Si los pacientes están recibiendo distintos tratamientos respiratorios, se recomienda que éstos se tomen o se realicen en el orden siguiente: broncodilatador, fisioterapia torácica, otros fármacos para inhalación y, por último, TOBI®.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

Debe tenerse precaución cuando se prescribe TOBI® a pacientes con disfunciones renales, auditivas, vestibulares o neuromusculares conocidas o supuestas.

Ototoxicidad

Tras el uso de aminoglucósidos por vía parenteral se ha notificado la aparición de ototoxicidad, la cual se manifestó como toxicidad auditiva (sordera parcial o hipoacusia) y como toxicidad vestibular. La toxicidad vestibular puede manifestarse bajo la forma de vértigo, ataxia o mareo. Los acúfenos pueden ser un primer síntoma de ototoxicidad, de modo que la aparición de dicho síntoma exige cautela.

En los estudios clínicos no se ha descrito ototoxicidad, determinada a través de síntomas de hipoacusia (sordera parcial) o mediante exámenes audiométricos, cuando se administró TOBI®.

Desde la comercialización del medicamento, algunos pacientes tratados con TOBI® han comunicado sordera parcial. Algunas de dichas notificaciones ocurrieron en pacientes que habían recibido un tratamiento previo o simultáneo con aminoglucósidos sistémicos. Los pacientes afectados de sordera parcial solían referir acúfenos.

Cada vez que se prescriba TOBI® a pacientes con una disfunción auditiva o vestibular, conocida o sospechada, se deberá tener cautela. Los médicos a cargo deberían considerar la realización de una audiometría en los pacientes que muestren algún indicio de disfunción auditiva o que sean más propensos a padecer tal disfunción.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ANMAT FOLIO 83 MESA DE ENTRADAS

Si un paciente refiere la aparición de acúfenos o sordera parcial durante el tratamiento con TOBI®, el médico deberá proceder a la realización de un examen audiométrico.

Ver "Pruebas de laboratorio y supervisión de las concentraciones séricas".

Nefrotoxicidad

Con el uso de aminoglucósidos por vía parenteral se ha notificado la aparición de nefrotoxicidad.

La nefrotoxicidad no fue observada durante los estudios clínicos de TOBI® pero ha sido asociado con la clase de aminoglucósidos.

Cada vez que se prescriba TOBI® a pacientes con una disfunción renal, conocida o sospechada, se deberá tener cautela.

Ver "Pruebas de laboratorio y supervisión de las concentraciones séricas".

Las pruebas de laboratorio de la función renal deben controlarse cada vez que se considere clínicamente apropiado .

Pruebas de laboratorio y supervisión de las concentraciones séricas

Las concentraciones séricas de tobramicina deberán supervisarse en los pacientes con una disfunción auditiva o renal conocida o sospechada. Si se observa la aparición de ototoxicidad o nefrotoxicidad en un paciente que está recibiendo

TOBI®, el tratamiento con tobramicina deberá interrumpirse hasta que la concentración sérica disminuya hasta valores por debajo de 2 µg/mL.
En pacientes con función renal normal tratados con TOBI®, las concentraciones de tobramicina en suero son de aproximadamente 1 µg/mL una hora después de la administración de la dosis y no requiere un monitoreo de rutina. Las concentraciones en suero de tobramicina en paciente con disfunción renal o pacientes tratados concomitantemente con aminoglucósidos por vía parenteral (o bien otras medicaciones que puedan afectar la eliminación por vía renal), deberán ser monitoreadas según la opinión del médico que lo trata.

La concentración sérica de tobramicina únicamente se determinará en sangre obtenida por punción venosa, nunca en la obtenida por punción en la yema de un dedo. Esto se debe a que la contaminación de la piel de los dedos con tobramicina puede dar lugar a un falso positivo que indique erróneamente un aumento de la concentración sérica del fármaco. El hecho de lavarse las manos antes de proceder a la prueba no evita por completo dicha contaminación.

Broncoespasmo
El broncoespasmo puede ocurrir con inhalación de TOBI®. El broncoespasmo deberá ser tratado como se considere médicamente apropiado.

Disfunción neuromuscular
TOBI® deberá ser utilizado con precaución en pacientes con desórdenes musculares, tales como miastenia gravis o la enfermedad de Parkinson, dado que

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ANMAT MESA DE ENTRADAS FOLIO 84

los aminoglucósidos pueden agravar la debilidad de los músculos dado el efecto tipo-curare sobre la función neuromuscular.

PRECAUCIONES

Embarazo y lactancia

Embarazo

No se posee información adecuada acerca del uso de tobramicina administrada en inhalación a las mujeres embarazadas.
Los aminoglucósidos pueden causar daño fetal (p. ej. sordera congénita) cuando se alcanzan concentraciones sistémicas elevadas en mujeres embarazadas. El tratamiento con TOBI® durante el embarazo deberá considerarse únicamente si los beneficios que podría obtener la madre superan a los riesgos que correrán el feto o el recién nacido. En casos que TOBI® sea utilizado durante el embarazo o si la paciente quedara embarazada mientras está recibiendo TOBI®, la paciente deberá estar en conocimiento del riesgo potencial al feto.

Lactancia

No se conoce si TOBI® alcanza concentraciones suficientes con posterioridad a la administración por inhalación, como para ser eliminado en la leche materna humana. Dado el potencial de ototoxicidad y nefrotoxicidad en infantes, deberá tomarse una decisión si se discontinúa la lactancia o el tratamiento con TOBI®, y para ello se tendrá en cuenta la importancia que el fármaco reviste para la madre.

Uso en pediatría

La seguridad y eficacia de TOBI® no han sido estudiadas en pacientes pediátricos menores de seis años.

Fecundidad

Los datos obtenidos en animales tras la administración subcutánea de tobramicina no revelaron ningún problema real o potencial con respecto a la fecundidad, y ello tanto en machos como en hembras. Ver "Datos de toxicidad preclínica".

Interacciones entre otras drogas

Interacciones

No se han llevado a cabo estudios clínicos de interacción farmacológica con Tobi®. 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® junto con ácido etacrínico, furosemida, urea o manitol por vía intravenosa.
Debe evitarse el uso simultáneo o sucesivo de Tobi® con otros fármacos potencialmente neurotóxicos, nefrotóxicos u ototóxicos.

Ausencia de interacciones

En los estudios clínicos, los pacientes que toman concomitantemente con Tobi® dornasa alfa, ß-agonistas, corticosteroides inhalados, y otros antibióticos anti-pseudomonas o aminoglucósidos parenterales demostraron perfiles de reacciones adversas similares a la población de estudio en su conjunto.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 85 MESA DE ENTRADAS

REACCIONES ADVERSAS
Resumen del perfil toxicológico

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

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

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

En los dos estudios clínicos de 24 semanas, paralelos y comparativos con placebo 258 pacientes con fibrosis quística, cuya edad variaba entre 6 años y 48 años, toleraron TOBI® generalmente bien.

En tales estudios comparativos con placebo, los acontecimientos adversos que se notificaron con mayor frecuencia (≥10%), independientemente de su relación con el fármaco del estudio, así como su frecuencia de aparición (TOBI® frente a placebo) fueron: tos (46,1% frente a 47,3%), faringitis (38,0% frente a 39,3%), tos productiva (37,6% frente a 39,7%), astenia (35,7% frente a 39,3%), rinitis (34,5% frente a 33,6%), disnea (33,7% frente a 38,5 %), pirexia (32,9% frente a 43,5%), trastorno pulmonar (31,4% frente a 31,3%), cefalea (26,7% frente a 32,1%), dolor torácico (26,0% frente a 29,8%), discromía del esputo (21,3% frente a 19,8%), hemoptisis (19,4% frente a 23,7%), anorexia (18,6% frente a 27,9%), disminución de los valores en las pruebas de la función pulmonar (16,3% frente a 15,3%), asma (15,9% frente a 20,2%), vómitos (14,0% frente a 22,1%), dolor abdominal (12,8 % frente a 23,7%), disfonía (12,8% frente a 6,5%), náuseas (11,2% frente a 16,0%), y pérdida de peso (10,1% frente a 15,3%).

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

Todos los episodios de acúfenos fueron transitorios y se resolvieron sin que fuese necesario interrumpir el tratamiento; además, no se asociaron con sordera parcial. El número de pacientes que notificaron acontecimientos adversos de tipo

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

FOLIO 86 MESA DE ENTRADAS

vestibular, tales como mareos, fue similar entre los grupos tratados con TOBI® y los que recibieron el placebo. Además, los estudios de TOBI® doble ciego no identificaron sordera parcial en las pruebas de audiometría, las cuales evaluaron la capacidad auditiva hasta frecuencias de 8000 Hz. Desde la comercialización del medicamento algunos pacientes que recibían TOBI® han notificado sordera parcial. Algunas de estas notificaciones procedían de pacientes que recibieron tratamiento previo o simultáneo con aminoglucósidos sistémicos. Con frecuencia, los pacientes con sordera parcial también notificaron acúfenos.

Resumen tabulado de reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos

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

Las reacciones adversas que se observaron en los ensayos clínicos están enumeradas de acuerdo con las clases de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden de frecuencia y, en primer lugar, aparecen las más frecuentes. En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, en cada reacción adversa se ofrece asimismo la categoría de frecuencia que le corresponde según la siguiente convención (CIOMS III): Muy Frecuentes (≥1/10); Frecuentes (≥1/100, <1/10); Poco Frecuentes (≥1/1000, <1/100); Raras (≥1/10 000, <1/1000); Muy Raras (<1/10000), incluidas las notificaciones aisladas.

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

Clase de órgano, aparato o sistema	Reacción adversa (MedDRA PT; V12.1)	TOBI® Estudios comparativos con placebo, en grupos paralelos (PC-TNDS-002 / PC-TNDS-003)		Categoría de frecuencia
		TOBI® (*n* = 258) % de pacientes	Placebo (*n* = 262) % de pacientes	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Trastorno pulmonar	31,4 %	31,3 %	Muy frecuentes
	Rinitis	34,5 %	33,6 %	Muy frecuentes
	Disfonía	12,8 %	6,5 %	Muy frecuentes
	Discromía del esputo	21,3 %	19,8 %	Muy frecuentes
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Malestar general	6,2 %	5,3 %	Frecuentes
Pruebas complementarias	Disminución de los valores en las pruebas de función pulmonar	16,3 %	15,3 %	Muy frecuentes
Trastornos del aparato auditivo y del laberinto	Acúfenos	3,1 %	0 %	Frecuentes

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Clase de órgano, aparato o sistema	Reacción adversa (MedDRA PT; V12.1)	TOBI® Estudios comparativos con placebo, en grupos paralelos (PC-TNDS-002 / PC-TNDS-003)		Categoría de frecuencia
		TOBI® (n = 258) % de pacientes	Placebo (n = 262) % de pacientes	
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	Mialgia	4,7 %	2,7 %	Frecuentes
Infecciones e infestaciones	Laringitis	4,3 %	3,3 %	Frecuentes

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

Reacciones adversas provenientes de notificaciones espontáneas

Las reacciones adversas que se presentan a continuación proceden de notificaciones voluntarias y no siempre es posible establecer de forma fiable su frecuencia ni la relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del aparato auditivo y del laberinto

Sordera parcial.

Trastornos cutáneos y subcutáneos

Hipersensibilidad, prurito, urticaria, exantema.

Trastornos del sistema nervioso

Afonía, disgeusia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Broncoespasmo, dolor orofaríngeo.

SOBREDOSIFICACION

La dosis máxima diaria tolerada de TOBI® no ha sido aún establecida. Las concentraciones en suero de tobramicina pueden resultar útiles en el monitoreo de sobredosis.

La toxicidad aguda debe tratarse con la interrupción inmediata de TOBI®, tras lo cual se procederá a realizar las pruebas iniciales de la función renal.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

En caso de ingestión oral accidental de TOBI® la toxicidad sistémica es poco probable, ya que tobramicina se absorbe muy poco a través de un tracto gastrointestinal sano.

En el caso de administración inadvertida de TOBI por vía intravenosa, se pueden presentar signos y síntomas de sobredosis de tobramicina parenteral que incluyen mareo, tinnitus, vértigo, pérdida de la agudeza auditiva de tonos altos, dificultad respiratoria, bloqueo neuromuscular, e insuficiencia renal.
La hemodiálisis puede ser útil para eliminar 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

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

TOBI® deberá conservarse entre 2°C y 8°C.

Los sobres de TOBI® (abiertos o cerrados) pueden ser conservados a temperatura ambiente (hasta 25°C) hasta 28 días. TOBI® no deberá utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en la ampolla cuando se lo guarda en la heladera (2-8°C), o después de 28 días cuando se conserva a temperatura ambiente (25°C). TOBI® no deberá utilizarse si la solución está turbia o si en la misma se encuentran partículas. Evite la exposición de las ampollas de TOBI a la luz intensa.
La solución en la ampolla es levemente amarilla, pero puede oscurecerse con el tiempo si no se guarda en la heladera; sin embargo, el cambio de color no indica ningún cambio en la calidad del producto en la medida que esté guardado dentro de las condiciones de almacenamiento recomendadas.
El contenido de una ampolla se debe utilizar directamente después de su apertura; las ampollas abiertas nunca deben almacenarse para su reutilización.

PRESENTACION

56 ampollas monodosis de 5 ml. (14 sobres de aluminio, cada uno con 4 ampollas monodosis).

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 47.596.
® Marca Registrada.

Elaborado en: Catalent Pharma Solutions LLC – Woodstock, Estados Unidos.

Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

2908

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

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

CDS: 04/09/2013

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

2908

A.N.M.A.T. FOLIO 90 MESA DE ENTRADAS

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TOBI®
TOBRAMICINA

Solución inhalatoria
Venta bajo receta archivada

Industria Estadounidense

Lea este prospecto detenidamente antes de administrar TOBI®

Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.

Si alguno de los efectos secundarios lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

FORMULA

Cada ampolla monodosis de 5 mL contiene:
Tobramicina.....300 mg
Excipientes: Cloruro de sodio, agua estéril para inyección c.s.p. 5 mL. Se ajusta el pH a 6,0 con ácido sulfúrico o hidróxido de sodio.

En este prospecto

¿Qué es Tobi® y para qué se utiliza?
Antes de administrar Tobi®
Forma de utilizar Tobi®
Posibles efectos adversos.
Instrucciones de uso de Tobi®
¿Como conservar Tobi®?
Presentaciones

¿QUÉ ES TOBI® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Tobi® contiene un medicamento llamado tobramicina, que es un antibiótico. Este antibiótico pertenece a una clase denominada aminoglucósidos.

Tobi® es una solución que debe ser inhalada con un nebulizador específico y un compresor adecuado. La solución está dentro de una ampolla lista para usar.

Tobi® Podhaler® se utiliza en pacientes de 6 años en adelante que tienen fibrosis quística para tratar las infecciones pulmonares causadas por una bacteria llamada *Pseudomonas aeruginosa*.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS

Para obtener los mejores resultados con este medicamento, utilícelo como se le indica en este prospecto.

¿Cómo actúa Tobi®?

Cuando usted inhala Tobi®, el antibiótico ingresa directamente a sus pulmones para combatir la bacteria causante de la infección y mejorar su 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®

Siga cuidadosamente las instrucciones de su médico. Las mismas pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.

No tome Tobi®

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

Si esto aplica a usted, hable con su médico antes de tomar Tobi®.

Si usted cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.

Tenga especial cuidado con Tobi®

Dígale a su médico si usted tiene o si alguna vez ha tenido alguna de las siguientes condiciones:

- Problemas de audición (incluyendo sonidos en los oídos y mareos).
- Problemas renales.
- Dificultad inusual para respirar con sibilancias o tos, opresión en el pecho.
- Debilidad muscular que persiste o empeora con el tiempo, síntoma relacionado mayormente con enfermedades como la miastenia o la enfermedad de Parkinson.

Si cualquiera de estas situaciones le afecta, informe a su médico (antes de tomar Tobi®, cuando corresponda).

La inhalación de medicamentos puede causar opresión en el pecho y sibilancias, y esto puede ocurrir inmediatamente después de la inhalación de Tobi®.

Si usted está tomando tobramicina u otro antibiótico aminoglucósido mediante inyección, esto a veces puede causar pérdida de audición, mareos y daño a los riñones, y puede dañar al feto.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

308

FOLIO 92 MESA DE ENTRADAS

Uso de otros medicamentos

Mientras esté usando Tobi® no debe usar los siguientes medicamentos:
- Furosemida o ácido etacrínico, un diurético
- Urea o manitol administrado por vía intravenosa.
- Otros medicamentos que pueden dañar su sistema nervioso, riñones o audición.

Dígale a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso aquellos adquiridos sin receta médica.

Pacientes de edad avanzada

Si usted tiene más de 65 años de edad, su médico puede realizar pruebas adicionales para determinar si Tobi® es adecuado para usted.

Niños y adolescentes

Tobi® puede ser administrado a niños y adolescentes de 6 años de edad o mayores. Tobi® no debe administrarse a niños menores de 6 años de edad.

Embarazo y lactancia

No se sabe si inhalar este medicamento durante el embarazo tiene efectos adversos. Si desea quedar 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 usted se encuentra en período de lactancia, 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® no debería afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

¿CÓMO USAR TOBI®?

Utilice siempre TOBI® exactamente como se lo ha indicado su médico. Si tiene dudas, debe consultar con su médico.

¿Cuánto TOBI® usar?

La dosis es la misma para todas las personas de 6 años en adelante: el contenido de 2 ampollas por día (1 por la mañana y 1 por la noche) a ser inhaladas utilizando un nebulizador reutilizable PARI LC PLUS™ manual con un compresor adecuado.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

FOLIO 93 MESA DE ENTRADAS

¿Cuándo usar TOBI®?

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

- Debe inhalar el contenido de 1 ampolla por la mañana utilizando el nebulizador reutilizable PARI LC PLUS™.
- Debe inhalar el contenido de 1 ampolla por la noche utilizando el nebulizador reutilizable PARI LC PLUS™.

Debe dejar un intervalo lo más próximo posible a 12 horas entre la dosis de la mañana y la de la noche.
Si está utilizando varios tratamientos inhalados diferentes y realiza técnicas de fisioterapia respiratoria para la fibrosis quística, debe usar TOBI® después de haber hecho todo lo anterior.

Compruebe con su médico el orden de los medicamentos.

¿Durante cuánto tiempo usar TOBI®?

Después de usar el medicamento durante 28 días, hará un descanso de 28 días durante los cuales no inhalará TOBI®, 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®	SIN TOBI®
Use TOBI® 2 veces al día todos los días durante 28 días.	No use TOBI® durante los 28 días siguientes.

Repita el ciclo

Siga usando TOBI® como se lo indique el médico.
Si tiene dudas acerca de cuánto tiempo debe usar TOBI®, hable con su médico o farmacéutico.

¿Cómo usar TOBI®?

Consulte el apartado "INSTRUCCIONES DE USO DE TOBI®".

Siga cuidadosamente las instrucciones de su médico. No supere la dosis recomendada.

Si inhala más TOBI® del que debiera

Si inhala más TOBI® del que debiera, dígaselo a su médico lo antes posible.
Si ingiere TOBI®, no se preocupe, pero dígaselo a su médico lo antes posible.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Tmirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N
Apoderado

A.N.M. 94 FOLIO MESA DE

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, (011) 4658 7777

Si olvida usar TOBI®
Si ha olvidado administrarse TOBI® 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® pueden experimentar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Algunos efectos adversos pueden ser graves
- Dificultad inusual para respirar con sibilancias o tos y sensación de opresión en el pecho.
- Reacciones adversas incluyendo urticaria y picazón.

Si tiene alguno de estos efectos, **dígaselo a su médico de inmediato.**

- Empeoramiento de la enfermedad pulmonar subyacente (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.

Algunos efectos adversos son muy frecuentes
Pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes.
- Flujo o congestión nasal, estornudos.
- Alteración de la voz (ronquera).
- Decoloración de la sustancia que expectora (esputo).
- Disminución de los resultados de las pruebas de función pulmonar.

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.
- Malestar general.
- Dolor muscular.
- Alteración de la voz con dolor de garganta y dificultar para tragar (laringitis).

Otros efectos adversos
- Picazón.
- Erupción cutánea con picazón.
- Erupción cutánea.
- Pérdida de la voz.
- Alteración del sentido del gusto.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

M.S.N. FOLIO MESA DE ENTRADAS

- Dolor de garganta.

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.

INSTRUCCIONES DE USO DE TOBI®

En esta sección del prospecto se explica el uso, mantenimiento y manipulación de Tobi®. Por favor, lea y siga al pie de la letra estas instrucciones.
Consulte también el apartado "Cómo usar Tobi®" de este prospecto.

Si tiene dudas, pregunte a su médico o farmacéutico.

El equipo que necesita para inhalar Tobi®

TOBI® está formulado específicamente para inhalación utilizando un nebulizador reutilizable PAR LC PLUS™ y un compresor de aire DeVilbiss Pulmo-Aide®.
Las instrucciones siguientes indican el modo de utilizar el compresor DeVilbiss Pulmo-Aide® y el nebulizador reutilizable PAR LC PLUS™ para la administración de TOBI®.
Necesitará los siguientes elementos:

- Ampolla monodosis de plástico TOBI®.
- Compresor DeVilbiss Pulmo-Aide®.
- Nebulizador reutilizable PAR LC PLUS™.
- Tubo para conectar el nebulizador y el compresor.
- Toallas de papel o paños limpios.
- Clips nasales (opcional).

Es importante que su nebulizador y su compresor funcionen apropiadamente antes de comenzar su terapia con TOBI®.

Preparando TOBI® para Inhalación

1. 1. Lávese las manos y séqueselas por completo.

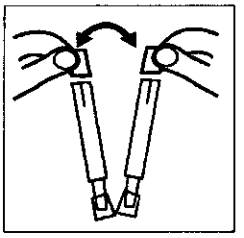
2a. TOBI® está envasado en sobres de aluminio que contienen cuatro ampollas cada uno.

2b. Separar una ampolla de la otra tirando suavemente de las lengüetas inferiores hacia los costados. Guarde todas las ampollas restantes en la heladera como se indica.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

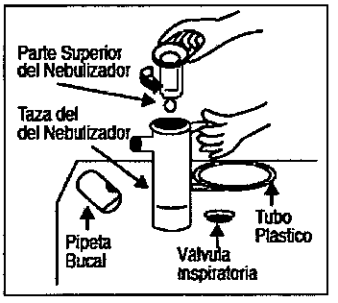
ORIGINAL

2908

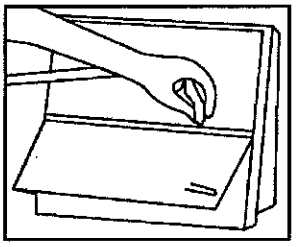


3. Coloque los componentes del nebulizador reutilizable PARI LC PLUS™:. Deberá tener los siguientes accesorios:
•Armado superior e inferior del nebulizador (Cápsula del nebulizador).
•Casquete de válvula inspiratoria.
•Boquilla con válvula.
•Tubo de Plástico.

4. Remueva la parte superior del nebulizador de la cápsula girándola en el sentido contrario a las agujas del reloj y luego levantar. Coloque la parte superior del nebulizador sobre una toalla de papel o paño limpio. Coloque el nebulizador en posición vertical sobre éste.



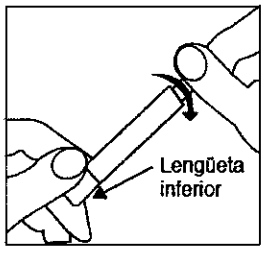
5. Conecte un extremo del tubo plástico a la salida de aire del compresor. El tubo deberá ajustarse cómodamente. Enchufe el compresor a una toma de electricidad.



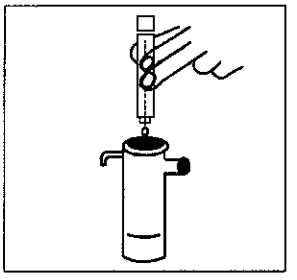
6. Abra la ampolla de TOBI® sosteniendo la lengüeta inferior con una mano y girando la parte superior de la ampolla con la otra mano. Sea cuidadoso de no apretar la ampolla hasta que Ud. no esté listo para vaciar su contenido dentro de la cápsula del nebulizador.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.
MESA DE ENTRADAS

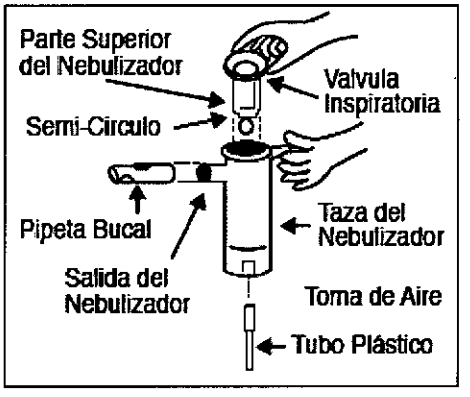


7. Apriete todo el contenido de la ampolla dentro de la cápsula del nebulizador.



8. Vuelva a colocar la parte superior del nebulizador. Nota: Para reinsertar la parte superior del nebulizador en la cápsula del nebulizador, el semicírculo en la mitad inferior del vástago deberá quedar ubicada hacia la salida del nebulizador. Gire la parte superior del nebulizador en el sentido de las agujas del reloj hasta ajustarlo en forma segura a la cápsula del nebulizador.

9. Una la boquilla a la salida del nebulizador. Luego empuje firmemente el casquete de la válvula inspiratoria sobre la parte superior del nebulizador. Nota: El casquete de la válvula inspiratoria debe ajustarse cómodamente.



10. Conecte el extremo libre del tubo a la entrada de aire en la parte inferior del nebulizador, y asegurarse de que el nebulizador se mantenga en posición vertical. Presione firmemente el tubo sobre la entrada de aire.

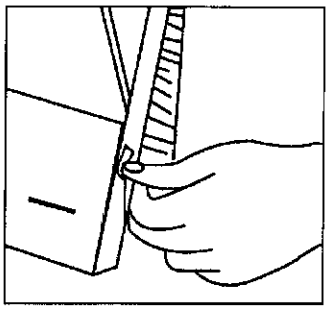
Tratamiento TOBI®

1. Encienda el compresor.

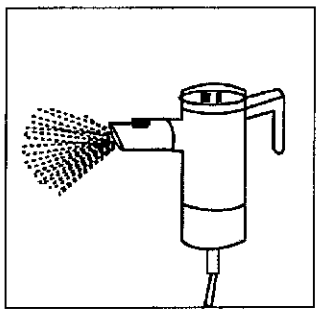
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

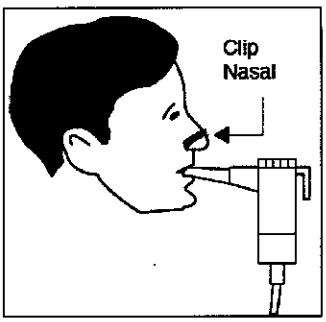
2908



2. Controle el vapor continuo desde la boquilla. Si no hay vapor, controle todas las conexiones del tubo y confirme que el compresor esté funcionando adecuadamente.



3. Siéntese o manténgase en posición vertical, de manera tal que pueda respirar normalmente.
4. Coloque la boquilla entre los dientes y por encima de su lengua y respire normalmente sólo por boca. Los clips nasales pueden ayudarlo a respirar sólo por la boca y no por la nariz. No obstruya el flujo de aire con la lengua.



5. Continúe el tratamiento hasta que todo el medicamento TOBI® se nebulice y no se produzca más vapor. Puede escucharse un sonido de chisporroteo cuando el casquete del nebulizador se vacíe. El tratamiento total con TOBI® deberá durar aproximadamente 15 minutos en completarse.
Nota: Si Ud. interrumpe la nebulización porque necesita toser o descansar durante el tratamiento con TOBI®, apague el compresor para resguardar su medicación. Vuelva a encender el compresor cuando esté listo para terminar su tratamiento. Omita esta dosis si la próxima es en menos de 6 horas.

6. Siga las instrucciones de limpieza y desinfección del nebulizador cuando complete su terapia.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

2908

Por favor, recuerde limpiar y desinfectar su nebulizador después del tratamiento de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Usted nunca debe utilizar un nebulizador sucio o tapado. Usted no debe compartir su nebulizador con otras personas.

¿Cómo conservar TOBI®?

TOBI® deberá conservarse entre 2°C y 8°C.

Los sobres de TOBI® (abiertos o cerrados) pueden ser conservados a temperatura ambiente (hasta 25°C) hasta 28 días. TOBI® no deberá utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en la ampolla cuando se lo guarda en la heladera (2-8°C), o después de 28 días cuando se conserva a temperatura ambiente (25°C). TOBI® no deberá utilizarse si la solución está turbia o si en la misma se encuentran partículas. Evite la exposición de las ampollas de TOBI a la luz intensa.
La solución en la ampolla es levemente amarilla, pero puede oscurecerse con el tiempo si no se guarda en la heladera; sin embargo, el cambio de color no indica ningún cambio en la calidad del producto en la medida que esté guardado dentro de las condiciones de almacenamiento recomendadas.
El contenido de una ampolla se debe utilizar directamente después de su apertura; las ampollas abiertas nunca deben almacenarse para su reutilización.

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

PRESENTACION
56 ampollas monodosis de 5 ml. (14 sobres de aluminio, cada uno con 4 ampollas monodosis).

Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 47.596.
® Marca Registrada.

Elaborado en: Catalent Pharma Solutions LLC – Woodstock, Estados Unidos.

Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

BPL: 04-09-2013

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado