

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TOBI Podhaler 28 mg polvo para inhalación (cápsula dura)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 28 mg de tobramicina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación (cápsula dura)

Cápsulas transparentes e incoloras que contienen un polvo de blanco a blanquecino, con « MYL TPH» impreso en azul en una parte de la cápsula y el logo de Mylan impreso en azul en la otra parte de la misma.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

TOBI Podhaler está indicado para el tratamiento supresor de las infecciones pulmonares crónicas debidas a *Pseudomonas aeruginosa* en adultos y niños a partir de 6 años de edad con fibrosis quística.

Ver secciones 4.4 y 5.1 en relación a los datos en diferentes grupos de edad.

Se debe prestar atención a las directrices oficiales en cuanto al uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis de TOBI Podhaler es la misma para todos los pacientes dentro del intervalo de edad autorizado, con independencia de la edad o el peso. La dosis recomendada es de 112 mg de tobramicina (4 x 28 mg cápsulas), administrados 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. Las dos dosis (de 4 cápsulas cada una) deben ser inhaladas en un intervalo lo más próximo posible a 12 horas y no inferior a 6 horas entre ambas.

Dosis omitidas

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

Duración del tratamiento

El tratamiento con TOBI Podhaler debe continuarse de forma cíclica durante todo el tiempo que el médico considere que el paciente está obteniendo un beneficio clínico por el tratamiento con TOBI Podhaler. Si se detecta deterioro clínico del estado pulmonar, debe considerarse un tratamiento antipseudomonas adicional o alternativo. Ver también información sobre el beneficio clínico y la tolerabilidad en las secciones 4.4, 4.8 y 5.1.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No existen datos suficientes en esta población para respaldar una recomendación a favor o en contra del ajuste posológico.

Insuficiencia renal

La tobramicina se elimina fundamentalmente inalterada en la orina y es de prever que la exposición a tobramicina se vea afectada por la función renal. En los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes con concentraciones de creatinina sérica de 2 mg/dl o superiores y concentraciones de nitrógeno ureico en sangre (BUN) de 40 mg/dl o superiores y no existen datos en esta población para respaldar una recomendación a favor o en contra del ajuste posológico con TOBI Podhaler. Se debe prestar precaución cuando se prescriba TOBI Podhaler a pacientes con disfunción renal conocida o sospechada.

Ver también la información sobre nefrotoxicidad en la sección 4.4.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que la tobramicina no se metaboliza, no se prevé un efecto de la insuficiencia hepática sobre la exposición a tobramicina.

Pacientes receptores de un trasplante de órganos

No existen datos adecuados sobre el uso de TOBI Podhaler en pacientes después de un trasplante de órganos. No puede realizarse una recomendación a favor o en contra del ajuste posológico para pacientes después de un trasplante de órganos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TOBI Podhaler en niños menores de 6 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía inhalatoria

TOBI Podhaler se administra por inhalación utilizando el dispositivo Podhaler (ver sección 6.6 para instrucciones de uso detalladas). No debe administrarse por ninguna otra vía ni utilizando ningún otro inhalador.

Los cuidadores deberán proporcionar ayuda a los niños que inicien el tratamiento con TOBI Podhaler, especialmente a los niños de 10 años de edad o menores, y deberán continuar supervisándolos hasta que sean capaces de utilizar el dispositivo Podhaler adecuadamente sin ayuda.

Las cápsulas de TOBI Podhaler no deben ingerirse. Cada cápsula de TOBI Podhaler se debe inhalar con dos maniobras conteniendo la respiración y comprobar para asegurarse de que está vacía.

Cuando los pacientes están recibiendo diferentes medicamentos inhalados y fisioterapia torácica, se recomienda que TOBI Podhaler se administre el último.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo y a cualquier aminoglucósido, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ototoxicidad

Se han notificado casos de ototoxicidad, manifestada como toxicidad auditiva (pérdida de la capacidad auditiva) y toxicidad vestibular, con aminoglucósidos parenterales. La toxicidad vestibular puede manifestarse por vértigo, ataxia o mareos. Los tinnitus pueden ser un síntoma precursor de ototoxicidad, por lo tanto la aparición de este síntoma requiere precaución.

Los pacientes que participaron en ensayos clínicos con TOBI Podhaler notificaron pérdida de la capacidad auditiva y tinnitus (ver sección 4.8). Se debe prestar precaución cuando se prescriba TOBI Podhaler a pacientes con disfunción auditiva o vestibular conocida o sospechada.

En pacientes con alguna evidencia de disfunción auditiva, o aquellos con un factor de riesgo predisponente, puede ser necesario considerar una evaluación audiométrica antes de iniciar el tratamiento con TOBI Podhaler.

Riesgo de ototoxicidad debido a variantes del ADN mitocondrial

Se han observado casos de ototoxicidad con aminoglucósidos en pacientes con ciertas variantes en el gen 12S rRNA codificado mitocondrialmente (*MT-RNR1*), especialmente la variante m.1555A>G. En algunos pacientes se produjo ototoxicidad incluso cuando sus niveles séricos de aminoglucósidos estaban dentro del intervalo recomendado. En caso de antecedentes maternos conocidos de ototoxicidad debida al uso de aminoglucósidos o de una variante conocida del ADN mitocondrial en el paciente, puede ser necesario considerar tratamientos alternativos distintos de los aminoglucósidos, a menos que el mayor riesgo de pérdida de audición permanente se vea compensado por la gravedad de la infección y la falta de tratamientos alternativos seguros y eficaces.

Si un paciente presenta tinnitus o pérdida de la capacidad auditiva durante el tratamiento con TOBI Podhaler, el médico debe considerar realizarle una evaluación audiométrica.

Ver también más abajo «Monitorización 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 debe prestar precaución cuando se prescriba TOBI Podhaler a pacientes con disfunción renal conocida o sospechada. Se debe evaluar la función renal basal. Se deben evaluar de nuevo los niveles de urea y creatinina después de cada 6 ciclos completos de tratamiento con TOBI Podhaler.

Ver también sección 4.2 y «Monitorización de las concentraciones séricas de tobramicina» a continuación.

Monitorización de las concentraciones séricas de tobramicina

Se deben controlar las concentraciones séricas de tobramicina en pacientes con disfunción auditiva o renal conocida o sospechada. Si un paciente en tratamiento con TOBI Podhaler presenta signos de ototoxicidad o nefrotoxicidad, debe interrumpirse el tratamiento con tobramicina hasta que la concentración sérica descienda por debajo de 2 µg/ml.

Las concentraciones séricas superiores a 12 µg/ml se asocian a toxicidad de la tobramicina y si las concentraciones superan este nivel, se debe interrumpir el tratamiento.

La concentración sérica de tobramicina debe controlarse únicamente a través de métodos validados. No se recomienda la toma de muestra de sangre por punción digital debido al riesgo de contaminación de la muestra.

Broncoespasmo

La inhalación de medicamentos puede producir broncoespasmo y se ha descrito con el uso de TOBI Podhaler en ensayos clínicos. El broncoespasmo debe tratarse como corresponda desde el punto de vista médico.

La primera dosis de TOBI Podhaler debe administrarse bajo supervisión, después de utilizar un broncodilatador si éste forma parte del régimen actual del paciente. Se debe medir el FEV₁ antes y después de la inhalación de TOBI Podhaler.

Si existe evidencia de broncoespasmo inducido por el tratamiento, el médico debe evaluar cuidadosamente si los beneficios del uso continuado de TOBI Podhaler superan a los riesgos para el paciente. Si se sospecha una reacción alérgica, debe interrumpirse el uso de TOBI Podhaler.

Tos

La tos se ha descrito con el uso de TOBI Podhaler en ensayos clínicos. En base a los datos de ensayos clínicos, la inhalación del polvo de TOBI Podhaler se asoció con una mayor tasa de tos notificada en comparación con la solución para inhalación por nebulizador de tobramicina (TOBI). La tos no estuvo relacionada con broncoespasmo. Los niños menores de 13 años de edad tienen más probabilidades de toser cuando se tratan con TOBI Podhaler en comparación con personas mayores.

Si existe evidencia de tos inducida por el tratamiento continuado con TOBI Podhaler, el médico debe considerar si se debe utilizar una solución para inhalación por nebulizador de tobramicina aprobada, como tratamiento alternativo. Si la tos permanece sin cambios, se deben considerar otros antibióticos.

Hemoptisis

La hemoptisis es una complicación de la fibrosis quística y es más frecuente en adultos. Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con hemoptisis (>60 ml) por lo tanto, no existen datos sobre el uso de TOBI Podhaler en esta población. Esto debe tenerse en cuenta antes de prescribir TOBI Podhaler, considerando que la inhalación del polvo de TOBI Podhaler se asoció con una mayor tasa de tos (ver sección anterior). El uso de TOBI Podhaler en pacientes con hemoptisis clínicamente significativa debe realizarse o continuarse únicamente si los beneficios del tratamiento se considera que superan los riesgos de inducción de hemorragias posteriores.

Otras precauciones

Se debe controlar a los pacientes que estén recibiendo simultáneamente tratamiento con aminoglucósidos por vía parenteral (o cualquier medicación que afecte a la excreción renal, como son los diuréticos) como corresponda desde el punto de vista clínico, teniendo en cuenta el riesgo de toxicidad acumulativa. Esto incluye control de las concentraciones séricas de tobramicina. En pacientes con un riesgo de predisposición debido a un tratamiento previo con aminoglucósidos, sistémico y prolongado, puede ser necesario considerar una evaluación renal y audiométrica antes de iniciar el tratamiento con TOBI Podhaler.

Ver también más arriba «Monitorización de las concentraciones séricas de tobramicina».

Se debe prestar precaución cuando se prescriba TOBI Podhaler a pacientes con trastornos neuromusculares conocidos o sospechados, tales como miastenia gravis o enfermedad de Parkinson. Los aminoglucósidos pueden agravar la debilidad muscular a causa de su potencial efecto de tipo curare sobre la función neuromuscular.

El desarrollo de *P. aeruginosa* resistente a antibióticos y la superinfección con otros patógenos representa un riesgo potencial asociado con el tratamiento antibiótico. En ensayos clínicos, algunos pacientes en tratamiento con TOBI Podhaler mostraron un incremento de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de los aminoglucósidos para las cepas de *P. aeruginosa* estudiadas. Los

incrementos de las CMI observados fueron en gran parte reversibles durante los periodos sin tratamiento.

Existe un riesgo teórico de que los pacientes en tratamiento con TOBI Podhaler puedan desarrollar con el tiempo cepas de *P. aeruginosa* resistentes a tobramicina intravenosa. (ver sección 5.1). El desarrollo de resistencias durante el tratamiento con tobramicina inhalada podría limitar las opciones de tratamiento durante las exacerbaciones agudas; esto debe ser controlado.

Datos en diferentes grupos de edad

En un estudio de 6 meses (3 ciclos de tratamiento) de TOBI Podhaler versus la solución para inhalación por nebulizador de tobramicina, que incluyó una mayoría de pacientes adultos con experiencia en tobramicina con infección pulmonar crónica por *P. aeruginosa*, la supresión de la densidad de *P. aeruginosa* en el esputo fue similar en todos los grupos de edad en ambos grupos; sin embargo, el incremento a partir del FEV₁ basal fue superior en los grupos de edad más jóvenes (6 - <20) que en los subgrupos de adultos (a partir de 20 años) en ambos grupos. Ver también sección 5.1 para el perfil de respuesta de TOBI Podhaler en comparación con la solución para inhalación por nebulizador de tobramicina. Los pacientes adultos presentaron una tendencia a interrumpir el tratamiento más frecuentemente por razones de tolerabilidad con TOBI Podhaler que con la solución para inhalación por nebulizador. Ver también la sección 4.8.

Si el deterioro clínico del estado pulmonar es evidente, se debe considerar un tratamiento antipseudomonas adicional o alternativo.

Se deben evaluar los beneficios observados sobre la función pulmonar y la supresión de *P. aeruginosa* en el contexto de tolerancia del paciente de TOBI Podhaler.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV₁) pronosticado de <25% o >80%, o pacientes colonizados con *Burkholderia cepacia*.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con TOBI Podhaler. En base al perfil de interacción para la tobramicina tras la administración intravenosa y en aerosol, no se recomienda el uso concurrente y/o secuencial de TOBI Podhaler con otros medicamentos con potencial nefrotóxico u ototóxico.

No se recomienda el uso concomitante de TOBI Podhaler con diuréticos (tales como ácido etacrínico, furosemida, urea o manitol intravenoso). Tales compuestos pueden incrementar la toxicidad de los aminoglucósidos alterando las concentraciones antibióticas en suero y tejido.

Ver también información sobre el uso previo y concomitante de aminoglucósidos sistémicos y diuréticos en sección 4.4.

Otros medicamentos que se ha observado incrementan la toxicidad potencial de aminoglucósidos administrados parenteralmente, incluyen:

- anfotericina B, cefalotina, ciclosporina, tacrolimus, polimixinas (riesgo de aumentar la nefrotoxicidad);
- compuestos de platino (riesgo de aumentar la nefrotoxicidad y ototoxicidad);
- anticolinesterasas, toxina botulínica (efectos neuromusculares).

En los ensayos clínicos, los pacientes que recibían TOBI Podhaler siguieron recibiendo alfa dornasa, broncodilatadores, corticosteroides inhalados y macrólidos, no identificándose evidencia de interacciones farmacológicas con estos medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre el uso de tobramicina vía inhalatoria en mujeres embarazadas. Estudios en animales no indican que la tobramicina ejerza un efecto teratogénico (ver sección 5.3). Sin embargo, los aminoglucósidos pueden causar daño fetal (p.ej. sordera congénita) cuando se alcanzan concentraciones sistémicas elevadas en mujeres embarazadas. La exposición sistémica tras la inhalación de TOBI Podhaler es muy baja, sin embargo TOBI Podhaler no debe utilizarse durante el embarazo salvo que sea claramente necesario, es decir, cuando los beneficios para la madre superen los riesgos para el feto. Las pacientes que usen TOBI Podhaler durante el embarazo, o se queden embarazadas mientras estén tomando TOBI Podhaler, deben ser informadas del peligro potencial para el feto.

Lactancia

La tobramicina se excreta en la leche materna tras la administración sistémica. Se desconoce la cantidad de tobramicina que se excreta en la leche materna después de su administración por inhalación, aunque se estima que será muy baja teniendo en cuenta la exposición sistémica baja. Dada la posible ototoxicidad y nefrotoxicidad en lactantes, se debe tomar la decisión entre terminar la lactancia o interrumpir el tratamiento con TOBI Podhaler, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Fertilidad

En estudios en animales no se observó efecto sobre la fertilidad en machos y hembras tras la administración subcutánea (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de TOBI Podhaler sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en el ensayo clínico principal de seguridad, controlado con activo con TOBI Podhaler frente a solución para inhalación por nebulizador de tobramicina en pacientes con fibrosis quística con infección por *P. aeruginosa* fueron tos, tos productiva, pirexia, disnea, dolor orofaríngeo, disfonía y hemoptisis.

En el estudio controlado con placebo con TOBI Podhaler, las reacciones adversas que se reportaron con mayor frecuencia con TOBI Podhaler que con placebo fueron dolor faringolaríngeo, disgeusia y disfonía.

La gran mayoría de las reacciones adversas notificadas con TOBI Podhaler fueron leves o moderadas, y la gravedad no pareció diferir entre ciclos o entre el estudio completo y los periodos en tratamiento.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en la Tabla 1 de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de cada clase de órganos del sistema, las reacciones adversas se enumeran por frecuencia, siendo las primeras las reacciones más frecuentes. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad. Además, la correspondiente categoría de frecuencia a cada reacción adversa obedece a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las frecuencias en la Tabla 1 están basadas en los porcentajes de notificación del ensayo controlado con activo.

Tabla 1 Reacciones adversas

Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
Trastornos del oído y del laberinto	
Pérdida de la capacidad auditiva	Frecuentes
Tinnitus	Frecuentes
Trastornos vasculares	
Hemoptisis	Muy frecuentes
Epistaxis	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Disnea	Muy frecuentes
Disfonía	Muy frecuentes
Tos productiva	Muy frecuentes
Tos	Muy frecuentes
Sibilancias	Frecuentes
Estertores	Frecuentes
Molestias torácicas	Frecuentes
Congestión nasal	Frecuentes
Broncoespasmo	Frecuentes
Afonía	Frecuentes
Cambio de color del esputo	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	
Dolor orofaríngeo	Muy frecuentes
Vómitos	Frecuentes
Diarrea	Frecuentes
Irritación de garganta	Frecuentes
Náuseas	Frecuentes
Disgeusia	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Erupción cutánea	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y del hueso	
Dolor torácico musculoesquelético	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Pirexia	Muy frecuentes
Malestar	Frecuencia no conocida

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

La tos fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia en ambos ensayos clínicos. Sin embargo, no se observó asociación en ninguno de los ensayos clínicos entre la incidencia de las reacciones de broncoespasmo y tos.

En el ensayo controlado con activo, las pruebas audiométricas se realizaron en centros seleccionados contando un cuarto aproximadamente de la población en estudio. Cuatro pacientes en el grupo de tratamiento de TOBI Podhaler experimentaron un descenso significativo de la capacidad auditiva la cual fue transitoria en tres pacientes y persistente en un caso.

En el estudio abierto controlado con activo, los pacientes mayores de 20 años tendieron a interrumpir el tratamiento de forma más frecuente con TOBI Podhaler que con la solución para inhalación por nebulizador; las interrupciones debidas a reacciones adversas supusieron alrededor de la mitad de las interrupciones con cada formulación. En niños menores de 13 años de edad, las interrupciones del

tratamiento fueron más frecuentes en el grupo de la solución para inhalación por nebulizador de TOBI mientras que en pacientes de 13 a 19 años de edad las tasas de interrupción del tratamiento fueron similares para ambas formulaciones.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

No se han identificado reacciones adversas específicamente asociadas con una sobredosis de TOBI Podhaler. No se ha establecido la dosis diaria máxima tolerada de TOBI Podhaler. Las concentraciones séricas de tobramicina pueden ser útiles para controlar una sobredosis. En caso de signos de toxicidad aguda, se recomienda la interrupción inmediata de TOBI Podhaler y analizar la función renal. En caso de ingestión accidental vía oral de las cápsulas de TOBI Podhaler, es improbable que se produzca toxicidad ya que la tobramicina se absorbe poco a través del tracto gastrointestinal intacto. La hemodiálisis puede ayudar a eliminar la tobramicina del organismo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, Aminoglucósidos antibacterianos, código ATC: J01GB01

Mecanismo de acción

La tobramicina es un antibiótico aminoglucósido producido por *Streptomyces tenebrarius*. Actúa fundamentalmente inhibiendo la síntesis proteica, lo que conduce a la alteración de la permeabilidad de la membrana celular, la destrucción progresiva de la envoltura celular y la eventual muerte de la misma. Es bactericida a concentraciones iguales o ligeramente superiores a las concentraciones inhibitorias.

Puntos de corte

Los puntos de corte de sensibilidad establecidos para la administración parenteral de tobramicina no son adecuados para la administración del medicamento en aerosol.

El esputo de la fibrosis quística muestra una acción inhibitoria sobre la actividad biológica local de los aminoglucósidos inhalados. Esto requiere que las concentraciones de tobramicina en el esputo después de la inhalación sean aproximadamente diez veces superiores a la concentración mínima inhibitoria (CMI) o más elevadas para la supresión de *P. aeruginosa*. En el estudio controlado con activo, como mínimo el 89% de los pacientes tenían cepas de *P. aeruginosa* con CMIs al menos 15 veces inferior a la concentración media en el esputo después de la dosis, tanto en el periodo basal como al final del tercer ciclo con tratamiento activo.

Sensibilidad

En ausencia de puntos de corte de sensibilidad convencionales para la vía de administración inhalada, deberá tenerse precaución al definir los organismos como sensibles o no sensibles a la tobramicina inhalada.

No se ha establecido claramente el significado clínico de los cambios en las CMIs de tobramicina para *P. aeruginosa* en el tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Los ensayos clínicos con la solución

de tobramicina inhalada (TOBI) mostraron un pequeño aumento en las Concentraciones Mínimas Inhibitorias de tobramicina, ampicacina y gentamicina para las cepas de *P. aeruginosa* analizadas. En las extensiones abiertas, cada 6 meses adicionales de tratamiento supusieron un aumento similar en magnitud al observado en los 6 meses de los estudios controlados con placebo.

La resistencia a tobramicina incluye diferentes mecanismos. Los mecanismos de resistencia más importantes son el flujo de fármacos y la inactivación del fármaco por enzimas modificadores. Las características únicas de las infecciones crónicas por *P. aeruginosa* en pacientes con FQ, tales como las condiciones anaeróbicas y la alta frecuencia de mutaciones genéticas, pueden también ser factores importantes para la sensibilidad reducida de *P. aeruginosa* en pacientes con FQ.

En base a los datos *in vitro* y/o a la experiencia de los ensayos clínicos, se puede esperar que los organismos asociados con infecciones pulmonares en FQ responderán al tratamiento con TOBI Podhaler de la siguiente forma:

Sensible	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
No sensible	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>

Experiencia clínica

El programa de desarrollo clínico de Fase III de TOBI Podhaler consistió en dos ensayos y 612 pacientes tratados con un diagnóstico clínico de FQ, 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 regulador transmembrana de la fibrosis quística (RTFQ), o anomalías de la diferencia de potencial transepitelial nasal características de la FQ.

En el ensayo controlado con placebo, los pacientes tenían edades entre 6 - ≤22 años con un FEV₁ en la selección de entre el 25% y 84% de los valores normales teóricos para su edad, sexo y estatura según los criterios de Knudson. En los ensayos controlados con activo, todos los pacientes tenían >6 años de edad (intervalo de 6-66 años) con un porcentaje de FEV₁ teórico en la selección de entre 24% y 76%. Además, todos los pacientes estaban infectados con *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, y también en un cultivo de esputo tomado en la visita de selección.

En un ensayo multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, se administraron 112 mg de TOBI Podhaler dos veces al día (4 x 28 mg cápsulas), durante tres ciclos de 28 días con tratamiento y 28 días sin tratamiento (un periodo total de tratamiento de 24 semanas). Los pacientes que fueron randomizados al grupo de tratamiento con placebo recibieron placebo durante el primer ciclo de tratamiento y TOBI Podhaler en los dos ciclos siguientes. En este ensayo los pacientes no estuvieron expuestos a tobramicina inhalada durante un mínimo de 4 meses antes de iniciar el estudio.

TOBI Podhaler mejoró significativamente la función pulmonar comparado con placebo, como mostró el aumento relativo del porcentaje sobre el FEV₁ teórico de aproximadamente el 13% tras 28 días de tratamiento. Las mejoras de la función pulmonar alcanzadas durante el primer ciclo de tratamiento se mantuvieron durante los dos posteriores ciclos de tratamiento con TOBI Podhaler.

Cuando los pacientes en el grupo de tratamiento con placebo cambiaron de placebo a TOBI Podhaler al inicio del segundo ciclo de tratamiento, experimentaron una mejoría similar con respecto al periodo basal en el porcentaje sobre el FEV₁ teórico. El tratamiento con TOBI Podhaler durante 28 días resultó en una reducción estadísticamente significativa en la densidad de *P. aeruginosa* en el esputo (diferencia media con el placebo de aproximadamente 2,70 log₁₀ en unidades formadoras de colonias/UFCs)

En un segundo ensayo multicéntrico, abierto, los pacientes recibieron tratamiento con TOBI Podhaler (112 mg) o tobramicina 300 mg/5 ml solución para inhalación por nebulizador (TOBI), administrados dos veces al día durante tres ciclos. La mayoría de los pacientes eran adultos experimentados en el tratamiento con tobramicina con infección pulmonar crónica por *P. aeruginosa*.

El tratamiento con TOBI Podhaler y tobramicina 300 mg/5 ml solución para inhalación por nebulizador (TOBI) dió como resultado, entre el periodo basal y el día 28 del tercer ciclo de tratamiento, un aumento relativo del porcentaje sobre el FEV₁ teórico de 5,8% y 4,7%, respectivamente. La mejora en el porcentaje sobre el FEV₁ teórico fue numéricamente superior en el grupo de tratamiento de TOBI Podhaler y no inferior estadísticamente a la solución para inhalación por nebulizador de TOBI. Aunque la magnitud de la mejora de la función pulmonar fue inferior en este ensayo, se explica por la exposición previa de esta población de pacientes al tratamiento con tobramicina inhalada. Más de la mitad de los pacientes en ambos de tratamiento, TOBI Podhaler y solución para inhalación por nebulizador de TOBI, recibieron nuevos antibióticos (adicionales) antipseudomonas (64,9% y 54,5% respectivamente, consistiendo la diferencia principalmente del uso de ciprofloxacina oral). Las proporciones de pacientes que necesitaron hospitalización por eventos respiratorios fueron un 24,4% con TOBI Podhaler y un 22,0% con la solución para inhalación por nebulizador de TOBI.

Se observó una diferencia por edad en la respuesta del FEV₁. En los pacientes de <20 años de edad el aumento del porcentaje sobre el FEV₁ teórico a partir del periodo basal fue superior: 11,3% para TOBI Podhaler y 6,9% para la solución para inhalación por nebulizador después de 3 ciclos. Se observó una respuesta inferior numéricamente en pacientes de ≥20 años de edad: el cambio observado en el FEV₁ con respecto al periodo basal en los pacientes de ≥20 años de edad, fue inferior (0,3% con TOBI Podhaler y 0,9% con la solución para inhalación por nebulizador de TOBI).

Además, se obtuvo una mejora del 6% del porcentaje sobre el FEV₁ teórico de aproximadamente un 30% frente a un 36% de los pacientes adultos del grupo de TOBI Podhaler y de la solución para inhalación por nebulizador de TOBI, respectivamente.

El tratamiento con TOBI Podhaler durante 28 días supuso una reducción estadísticamente significativa en la densidad de *P. aeruginosa* en el esputo (-1.61 log₁₀ UFCs), como también se observó con la solución para inhalación por nebulizador (-0.77 log₁₀ UFCs). La supresión de la densidad de *P. aeruginosa* en el esputo fue similar entre los grupos de edad en ambos grupos. En ambos estudios, se observó una tendencia a la recuperación de la densidad de *P. aeruginosa* después de un periodo de 28 días sin tratamiento, que revirtió después de 28 días adicionales con tratamiento.

En el ensayo controlado con activo, la administración de una dosis de TOBI Podhaler fue más rápida con una diferencia media de aproximadamente 14 minutos (6 minutos vs. 20 minutos con la solución para inhalación por nebulizador). La conveniencia y satisfacción global con el tratamiento notificadas por los pacientes (recogidas mediante un cuestionario de resultados notificados por los pacientes) fueron consistentemente más elevadas con TOBI Podhaler comparado con tobramicina solución para inhalación por nebulizador en cada ciclo.

Para los resultados de seguridad, ver la sección 4.8.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con TOBI Podhaler en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de infecciones pulmonares debidas a *Pseudomonas aeruginosa* con fibrosis quística (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Se prevé que la exposición sistémica a tobramicina tras la inhalación de TOBI Podhaler sea principalmente de la porción inhalada de medicamento ya que la tobramicina no se absorbe en grado apreciable cuando se administra por vía oral.

Concentraciones séricas

Tras la inhalación de una dosis única de 112 mg (4 x 28 mg cápsulas) de TOBI Podhaler en pacientes con fibrosis quística, la concentración sérica máxima (C_{max}) de tobramicina fue de $1,02 \pm 0,53$ $\mu\text{g/ml}$ (media \pm DE) y la mediana del tiempo transcurrido para alcanzar la concentración máxima (T_{max}) fue de una hora. En comparación, después de la inhalación de una dosis única de tobramicina 300 mg/5 ml solución para inhalación por nebulizador (TOBI), la C_{max} fue de $1,04 \pm 0,58$ $\mu\text{g/ml}$ y la mediana T_{max} fue de una hora. La exposición sistémica (AUC) fue también similar para la dosis de 112 mg de TOBI Podhaler y la dosis de 300 mg de tobramicina solución para inhalación por nebulizador. 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 dosis fue de $1,99 \pm 0,59$ $\mu\text{g/ml}$.

Concentraciones en el esputo

Tras la inhalación de una dosis única de 112 mg (4x 28 mg cápsulas) de TOBI Podhaler en pacientes con fibrosis quística, la C_{max} de tobramicina en el esputo fue de 1047 ± 1080 $\mu\text{g/g}$ (media \pm DE). En comparación, tras la inhalación de una dosis única de 300 mg de tobramicina solución para inhalación por nebulizador (TOBI), la C_{max} en el esputo fue de $737,3 \pm 1028,4$ $\mu\text{g/g}$. La variabilidad de los parámetros farmacocinéticos fue más alta en el esputo en comparación con 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 84,1 litros en un paciente típico de FQ. Aunque se observó que el volumen varía con el índice de masa corporal (IMC) y la función pulmonar (como porcentaje de FEV_1 teórico), las simulaciones basadas en modelos mostraron que las concentraciones máximas (C_{max}) y valle (C_{valle}) no se veían muy afectadas por los cambios del IMC o de la función pulmonar.

Biotransformación

La tobramicina no se metaboliza y se excreta fundamentalmente inalterada en la orina.

Eliminación

La tobramicina se elimina de la circulación sistémica principalmente por filtración glomerular del compuesto inalterado. La semivida terminal aparente de tobramicina en suero tras la inhalación de una dosis única de 112 mg de TOBI Podhaler fue de 3 horas aproximadamente en pacientes con fibrosis quística y fue consistente con la semivida de tobramicina tras la inhalación de tobramicina 300 mg/5 ml solución para inhalación por nebulizador (TOBI).

Un análisis de farmacocinética poblacional de TOBI Podhaler en pacientes con fibrosis quística de entre 6 y 66 años estimó el aclaramiento sérico aparente de tobramicina en 14 litros/h. Este análisis no mostró diferencias farmacocinéticas en relación con el sexo y la edad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos muestran que los riesgos principales para los seres humanos según los estudios de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, o toxicidad para la reproducción, consistieron en toxicidad renal y ototoxicidad. En general, se ha

observado toxicidad a niveles sistémicos de tobramicina más altos que los alcanzables por inhalación a la dosis clínica recomendada.

Los estudios de carcinogenicidad con tobramicina inhalada no aumentaron la incidencia de ninguna variedad de tumor. La tobramicina no mostró potencial genotóxico en una batería de ensayos de genotoxicidad.

No se han realizado estudios de toxicología reproductiva con tobramicina administrada por inhalación. Sin embargo, la administración subcutánea de tobramicina durante la organogénesis no fue teratogénica ni embriotóxica. Dosis tóxicas maternas graves a conejas (es decir, nefrotoxicidad) condujeron a abortos espontáneos y muerte. En base a los datos disponibles en animales, no puede descartarse el riesgo de toxicidad (p.ej. ototoxicidad) a los niveles de exposición prenatales.

La administración subcutánea de tobramicina no afectó al comportamiento de apareamiento ni empeoró la fecundidad en ratas machos o hembras.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC)

Cloruro de calcio

Ácido sulfúrico (para ajuste de pH)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años

Deseche el dispositivo Podhaler y su estuche 1 semana después de usarlo por primera vez.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Las cápsulas de TOBI Podhaler deben conservarse siempre en el blister para protegerlas de la humedad y extraerlas solo inmediatamente antes de usar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Las cápsulas duras se suministran en blisters de PVC/PA/Alu/PVC- PET/Alu.

El dispositivo de inhalación Podhaler y su estuche de conservación están fabricados con materiales plásticos (polipropileno).

TOBI Podhaler se suministra en envases mensuales que contienen 4 cajas semanales y un dispositivo Podhaler de reserva en su estuche de conservación. Cada caja semanal contiene 56 x 28 mg cápsulas (7 blisters con 8 cápsulas por blister), y un dispositivo Podhaler en su estuche de conservación.

Tamaños de envases:

56 cápsulas y 1 inhalador

224 (4 x 56) cápsulas y 5 inhaladores (envase múltiple mensual)

448 (8 x 56) cápsulas y 10 inhaladores (2 x envase múltiple mensual envueltos en una lámina)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Solo las cápsulas de TOBI Podhaler deben utilizarse en el dispositivo Podhaler. No puede utilizarse otro inhalador.

Las cápsulas de TOBI Podhaler deben conservarse siempre en el blister (placa de cápsulas), y extraerlas solo inmediatamente antes de usar. Cada dispositivo Podhaler y su estuche se utilizan durante siete días y luego se desechan y sustituyen. Cuando no se utilice, conserve el dispositivo Podhaler en su estuche herméticamente cerrado.

Se describen a continuación las instrucciones básicas de uso, en el prospecto para el paciente se proporcionan instrucciones más detalladas.

1. Lávese y séquese las manos completamente.
2. Justo antes de usarlo, extraiga el dispositivo Podhaler de su estuche. Inspeccione brevemente el inhalador para asegurarse que no esté dañado o sucio.
3. Mientras sujeta el cuerpo del inhalador, desenrosque y retire la boquilla del cuerpo del inhalador. Coloque la boquilla sobre una superficie limpia y seca.
4. Separe las dosis de la mañana y las 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 extráigala de la placa.
6. Introduzca inmediatamente la cápsula en la cámara del inhalador. Coloque de nuevo la boquilla y enrósquela firmemente hasta que no gire más. No la apriete en exceso.
7. Para perforar la capsula, sujete el inhalador con la boquilla hacia abajo, presione firmemente el botón a fondo con el pulgar, y luego suelte el botón.
8. Espire completamente lejos del inhalador.
9. Coloque los labios sobre la boquilla creando un cierre hermético. Inhale el polvo profundamente con una sola inhalación continua.
10. Retire el inhalador de la boca, y contenga la respiración durante 5 segundos aproximadamente, luego espire normalmente lejos del inhalador.
11. Después de unas cuantas respiraciones normales lejos del inhalador, realice una segunda inhalación de la misma cápsula.
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 el inhalador y haga otras dos inhalaciones de la cápsula. Vuelva a inspeccionar la cápsula.
 - Si la cápsula no está perforada, colóquela de nuevo en el inhalador, presione firmemente el botón a fondo y haga otras dos inhalaciones de la cápsula. Si después de esto la cápsula sigue estando llena y sin perforar, sustituya el inhalador por el de reserva e inténtelo de nuevo.
14. Deseche la cápsula vacía.
15. Repita, empezando por el paso 5, para las tres cápsulas restantes de la dosis.
16. Coloque de nuevo la boquilla y enrósquela firmemente hasta que no gire más. Una vez 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 ciérrelo herméticamente. El inhalador no debe limpiarse nunca con agua.

Ver también sección 4.2.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/652/001-003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/Julio/2011
Fecha de la última renovación: 18/Febrero/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE responsable DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

McDermott Laboratories Ltd T/A Mylan Dublin Respiratory
Unit 25, Baldoyle Industrial Estate
Grange Road, Baldoyle
Dublin 13, D13 N5X2
Irlanda

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Hoehe
Alemania

En el prospecto del medicamento estará el nombre y la dirección del fabricante responsable de la liberación del lote concernido.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR DEL ENVASE UNITARIO (INCLUYENDO BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TOBI Podhaler 28 mg polvo para inhalación (cápsula dura)
tobramicina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 28 mg de tobramicina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), cloruro de calcio y ácido sulfúrico (para ajuste de pH).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para inhalación, cápsulas duras

56 cápsulas + 1 inhalador

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía inhalatoria

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Utilizar únicamente con el inhalador que se proporciona en el envase.

Conservar siempre el inhalador en su estuche.

No tragar las cápsulas.

4 cápsulas = 1 dosis

Levantar aquí para abrir.

(Para mostrar solo en la cara interna del cartonaje exterior del envase unitario)

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

4 cápsulas = 1 dosis

No apretar las cápsulas a través de la lámina.

Cortar por las perforaciones a lo largo y después a lo ancho: ver Figuras (a) y (b).

Despegar la lámina de la placa de la cápsula retrocediendo hacia atrás para descubrir una cápsula, ver Figuras (c) y (d). Sostener el aluminio cerca de donde usted ha retrocedido.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad y extraer solo inmediatamente antes de usar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/652/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

TOBI Podhaler

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE INTERMEDIO SEMANAL DEL ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TOBI Podhaler 28 mg polvo para inhalación (cápsula dura)
tobramicina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 28 mg de tobramicina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC), cloruro de calcio y ácido sulfúrico (para ajuste de pH).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para inhalación, cápsulas duras

56 cápsulas + 1 inhalador
Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía inhalatoria

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Utilizar únicamente con el inhalador que se proporciona en el envase.

Conservar siempre el inhalador en su estuche.

No tragar las cápsulas.

4 cápsulas = 1 dosis

Levantar aquí para abrir.

(Para mostrar solo en la cara interna del cartonaje intermedio del envase múltiple)

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

4 cápsulas = 1 dosis

No apretar las cápsulas a través de la lámina.

Cortar por las perforaciones a lo largo y después a lo ancho: ver Figuras (a) y (b).

Despegar la lámina de la placa de la cápsula retrocediendo hacia atrás para descubrir una cápsula, ver Figuras (c) y (d). Sostener el aluminio cerca de donde usted ha retrocedido.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad y extraer solo inmediatamente antes de usar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/652/002
EU/1/10/652/003

envase múltiple mensual
2 x envase múltiple mensual envueltos en una lámina

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

TOBI Podhaler

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR DEL ENVASE MÚLTIPLE (INCLUYENDO BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TOBI Podhaler 28 mg polvo para inhalación (cápsula dura)
tobramicina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 28 mg de tobramicina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC), cloruro de calcio y ácido sulfúrico (para ajuste de pH).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para inhalación, cápsulas duras

Envase múltiple: 224 cápsulas (4 envases de 56 + 1 inhalador) + inhalador de reserva

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía inhalatoria

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Utilizar únicamente con el inhalador que se proporciona en el envase.

Conservar siempre el inhalador en su estuche.

No tragar las cápsulas.

Levantar aquí para abrir.

Contiene un inhalador de reserva. Utilice éste si su inhalador semanal no funciona correctamente, está húmedo o se ha caído al suelo.

(Para mostrar solo en la cara interna del cartón exterior del envase múltiple)

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No use cada inhalador y su estuche durante más de 1 semana.

Deseche el inhalador y su estuche 1 semana después de usarlo.

Se requieren CUATRO cápsulas para UNA dosis completa.

4 cápsulas = 1 dosis

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad y extraer solo inmediatamente antes de usar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/652/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

TOBI Podhaler

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE INTERMEDIO MENSUAL DEL ENVASE MÚLTIPLE QUE CONTIENE 2 ENVASES MENSUALES, CADA UNO CONTENIENDO 4 ENVASES SEMANALES (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TOBI Podhaler 28 mg polvo para inhalación (cápsula dura)
tobramicina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 28 mg de tobramicina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC), cloruro de calcio y ácido sulfúrico (para ajuste de pH).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para inhalación, cápsulas duras

224 cápsulas + 5 inhaladores

Envase mensual. Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía inhalatoria

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Utilizar únicamente con el inhalador que se proporciona en el envase.

Conservar siempre el inhalador en su estuche.

No tragar las cápsulas.

Levantar aquí para abrir.

Contiene un inhalador de reserva. Utilice éste si su inhalador semanal no funciona correctamente, está húmedo o se ha caído al suelo.

(Para mostrar solo en la cara interna del cartonaje exterior del envase múltiple)

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No use cada inhalador y su estuche durante más de 1 semana.

Deseche el inhalador y su estuche 1 semana después de usarlo.

Se requieren CUATRO cápsulas para UNA dosis completa.

4 cápsulas = 1 dosis

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad y extraer solo inmediatamente antes de usar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/652/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

TOBI Podhaler

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ETIQUETA DEL ENVOLTORIO DEL ENVASE MÚLTIPLE ENVUELTO EN UNA LÁMINA QUE CONTIENE 2 ENVASES MENSUALES, CADA UNO CONTENIENDO 4 ENVASES SEMANALES (INCLUYENDO BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TOBI Podhaler 28 mg polvo para inhalación (cápsula dura)
tobramicina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 28 mg de tobramicina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC), cloruro de calcio y ácido sulfúrico (para ajuste de pH).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para inhalación, cápsulas duras

Envase múltiple: 448 cápsulas (2 envases de 224+5 inhaladores)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía inhalatoria

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Utilizar únicamente con el inhalador que se proporciona en el envase.

Conservar siempre el inhalador en su estuche.

No tragar las cápsulas.

Levantar aquí para abrir.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad y extraer solo inmediatamente antes de usar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/652/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

TOBI Podhaler

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TOBI Podhaler 28 mg polvo para inhalación (cápsula dura)
tobramicina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viartis Healthcare Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Vía inhalatoria únicamente. No tragar.
Utilice la cápsula inmediatamente después de extraerla del blister.
No presione la cápsula a través de la lámina.
4 cápsulas = 1 dosis

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

TOBI Podhaler 28 mg polvo para inhalación (cápsula dura) tobramicina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es TOBI Podhaler y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar TOBI Podhaler
3. Cómo usar TOBI Podhaler
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de TOBI Podhaler
6. Contenido del envase e información adicional
Instrucciones de uso con el dispositivo Podhaler (*al dorso*)

1. 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.

Para qué se utiliza TOBI Podhaler

TOBI Podhaler se utiliza en pacientes a partir de 6 años de edad que tienen fibrosis quística para tratar 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

Tobi Podhaler es un polvo para inhalación que está contenido dentro de cápsulas. Cuando inhala TOBI Podhaler, el antibiótico puede llegar directamente a sus pulmones para combatir contra la bacteria causante de la infección y mejorar su respiración.

Qué es *Pseudomonas aeruginosa*

Es una bacteria muy común 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, continuará dañando sus pulmones, y le causará más problemas respiratorios.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar TOBI Podhaler

No use TOBI Podhaler

- **si es alérgico** a tobramicina, a cualquier clase de antibiótico aminoglucósido, o a alguno de los

demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
Si esto se aplica a su caso, **informe a su médico sin tomar TOBI Podhaler**.
Si cree que puede ser alérgico, pida consejo a su médico.

Advertencias y precauciones

Informe a su médico si tiene o ha tenido alguna vez cualquiera de los siguientes trastornos:

- problemas de audición (incluyendo ruidos en los oídos y mareos), o su madre ha tenido problemas de audición después de tomar un aminoglucósido
- determinadas variantes genéticas (un cambio en el gen) relacionadas con anomalías auditivas heredadas de su madre
- problemas de riñón
- dificultad excesiva para respirar con silbidos o tos, sensación de opresión en el pecho
- sangre en el esputo (la sustancia que expulsa al toser)
- debilidad muscular que persiste o empeora con el tiempo, síntoma relacionado principalmente con afecciones como la miastenia o la enfermedad de Parkinson.

Si cualquiera de estos casos le aplica a usted, **informe a su médico antes de tomar TOBI Podhaler**.

Si tiene 65 años o es mayor de esta edad, su médico puede realizar pruebas adicionales para decidir si TOBI Podhaler puede funcionarle.

La inhalación de medicamentos puede causar opresión en el pecho y silbidos y esto puede ocurrir inmediatamente después de la inhalación de TOBI Podhaler. Su médico supervisará la primera dosis de TOBI Podhaler y vigilará su función pulmonar antes y después de la administración. Puede que, antes de tomar TOBI Podhaler, su médico le pida que use otros medicamentos apropiados.

La inhalación de medicamentos también puede causar tos y esto puede ocurrir con TOBI Podhaler. Informe a su médico si la tos persiste y le resulta molesta.

Con el tiempo, las cepas de *Pseudomonas* pueden volverse resistentes al tratamiento con un antibiótico. Esto significa que, con el tiempo, TOBI Podhaler puede dejar de funcionar como debiera. Informe a su médico si esto le preocupa.

Si está tomando tobramicina o cualquier otro antibiótico aminoglucósido en inyección, estos pueden ocasionar a veces pérdida de audición, mareos y lesiones en el riñón.

Niños

TOBI Podhaler no se debe administrar a niños menores de 6 años.

Otros medicamentos y TOBI Podhaler

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos.

No debe usar los medicamentos siguientes mientras esté tomando TOBI Podhaler:

- Furosemida o ácido etacrínico, diuréticos
- Otros medicamentos con propiedades diuréticas tales como urea o manitol intravenoso
- Otros medicamentos que pueden dañar sus riñones u oído.

Los medicamentos siguientes pueden aumentar las probabilidades de que se produzcan efectos perjudiciales si se le administran mientras está recibiendo **inyecciones** de tobramicina u otro antibiótico aminoglucósido:

- Anfotericina B, cefalotina, polimixinas (usadas para tratar infecciones microbianas), ciclosporina, tacrolimus (usado para reducir la actividad del sistema inmune). Estos medicamentos pueden dañar los riñones.
- Compuestos de platino tales como carboplatino y cisplatino (usados para tratar algunas formas de cáncer). Estos medicamentos pueden dañar sus riñones u oído.

- Anticolinesterasas tales como neostigmina y piridostigmina (usados para tratar la debilidad muscular), o toxina botulínica. Estos medicamentos pueden causar la aparición o empeoramiento de la debilidad muscular.

Si está tomando uno o más de los medicamentos descritos anteriormente, coméntelo con su médico antes de tomar TOBI Podhaler.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Se desconoce si la inhalación de este medicamento cuando se está embarazada causa efectos adversos.

Cuando se administra mediante inyección, la tobramicina y otros antibióticos aminoglucósidos pueden causar daño en un feto, tal como sordera.

Si usted está dando el pecho, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

TOBI Podhaler tiene influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

3. Cómo usar TOBI Podhaler

Siga exactamente las instrucciones de administración de TOBI Podhaler indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Los cuidadores deberán proporcionar ayuda a los niños que inicien el tratamiento con TOBI Podhaler, especialmente a los niños de 10 años de edad o menores, y deberán continuar supervisándolos hasta que sean capaces de utilizar el dispositivo Podhaler adecuadamente sin ayuda.

Qué cantidad de TOBI Podhaler debe usar

Inhale el contenido de 4 cápsulas dos veces al día (4 cápsulas por la mañana y 4 cápsulas por la noche), utilizando el dispositivo Podhaler.

La dosis es la misma para cualquier persona a partir de 6 años de edad. No exceda la dosis recomendada.

Cuándo usar TOBI Podhaler

La administración de las cápsulas a la misma hora cada día le ayudará a recordar cuándo administrárselas. Inhale el contenido de 4 cápsulas dos veces al día de la forma siguiente:

- Debe inhalar el contenido de 4 cápsulas por la mañana utilizando el dispositivo Podhaler.
- Debe inhalar el contenido de 4 cápsulas por la noche utilizando el dispositivo Podhaler.
- Debe dejar un intervalo lo más próximo posible a 12 horas entre dosis, pero éste debe ser como mínimo de 6 horas.

Si está utilizando varios tratamientos inhalados diferentes y está siguiendo otras terapias para fibrosis quística, debe usar TOBI Podhaler después de haber hecho todo lo anterior. Compruebe con su médico el orden de los medicamentos.

Cómo usar TOBI Podhaler

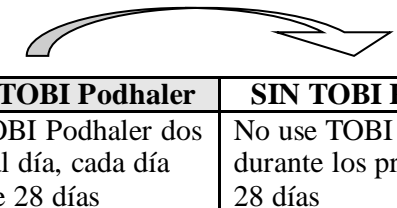
- Solo para administración por vía inhalatoria.
- No trague las cápsulas.
- Utilice las cápsulas únicamente con el inhalador que se proporciona en el envase. Las cápsulas deben conservarse en la placa de cápsulas hasta que usted necesite utilizarlas.
- Cuando inicie una nueva placa semanal de cápsulas, utilice el nuevo inhalador que se proporciona en el envase. Cada inhalador debe utilizarse únicamente durante 7 días.

- Lea las instrucciones al final de este prospecto para más información sobre como utilizar el inhalador.

Durante cuánto tiempo debe usar TOBI Podhaler

Después de que haya usado TOBI Podhaler durante 28 días, debe hacer un descanso de 28 días, durante los cuales no inhalará TOBI Podhaler. Luego iniciará otro ciclo.

Es importante que utilice sistemáticamente el producto dos veces al día durante los 28 días con tratamiento y que respete el ciclo de 28 días con tratamiento y 28 días sin el mismo.



CON TOBI Podhaler	SIN TOBI Podhaler
Use TOBI Podhaler dos veces al día, cada día durante 28 días	No use TOBI Podhaler durante los próximos 28 días

Repita el ciclo

Continúe usando TOBI Podhaler como le indique el médico.

Si tiene dudas acerca de cuánto tiempo debe usar TOBI Podhaler, consulte con su médico o farmacéutico.

Si usa más TOBI Podhaler del que debe

Si inhala demasiado TOBI Podhaler, informe a su médico tan pronto como sea posible. Si traga TOBI Podhaler, no se preocupe pero informe a su médico tan pronto como sea posible.

Si olvidó usar TOBI Podhaler

Si olvidó usar TOBI Podhaler y faltan al menos 6 horas para la próxima dosis, inhale la dosis tan pronto como pueda. En caso contrario, espere a la dosis siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Las personas con fibrosis quística padecen muchos síntomas de la enfermedad. Éstos pueden aún producirse mientras esté usando TOBI Podhaler, pero no deben aparecer con mayor frecuencia o empeorar.

Si su enfermedad pulmonar subyacente empeora mientras esté usando TOBI Podhaler, **informe a su médico inmediatamente.**

Algunos efectos adversos pueden ser graves

- Dificultad excesiva para respirar con silbidos o tos y opresión en el pecho (frecuentes). Si experimenta alguno de ellos, **interrumpa el uso de TOBI Podhaler e informe a su médico inmediatamente.**

- 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 los oídos (frecuente).

Si experimenta alguno de ellos, **informe a su médico inmediatamente.**

Otros efectos adversos pueden incluir:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Sensación de ahogo
- Tos, tos productiva, alteración de la voz (ronquera)
- Dolor de garganta
- Fiebre

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Silbidos, estertores (crepitación)
- Molestias en el pecho, dolor en el pecho de origen muscular u óseo
- Nariz tapada
- Hemorragia nasal
- Vómitos, náuseas
- Diarrea
- Erupción cutánea
- Alteración del sentido del gusto
- Pérdida de la voz.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Sensación de malestar general
- Cambio de color de la sustancia que expectora (esputo)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de TOBI Podhaler

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja o placa de cápsulas.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Una vez se extrae la cápsula de la placa de cápsulas (blister), debe utilizarse inmediatamente.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de TOBI Podhaler

- El principio activo es tobramicina. Una cápsula contiene 28 mg de tobramicina.
- Los demás componentes son DSPC (1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina), cloruro de calcio, ácido sulfúrico (para ajuste de pH).

Aspecto del producto y contenido del envase

TOBI Podhaler polvo para inhalación (cápsula dura) consiste en un polvo para inhalación de blanco a blanquecino relleno en cápsulas duras transparentes e incoloras con «MYL TPH» impreso en azul en una parte de la cápsula y el logo de Mylan impreso en azul en la otra parte de la misma.

TOBI Podhaler se suministra en envases mensuales que contienen 4 cajas semanales y un dispositivo Podhaler de reserva en su estuche de conservación.

Cada caja semanal contiene 7 blisters (placas de cápsulas) de 8 cápsulas cada una, y un dispositivo Podhaler en su estuche de conservación.

Se dispone de los siguientes tamaños de envases:

56 polvo para inhalación (cápsula dura) y 1 inhalador (envase semanal)

224 (4 x 56) polvo para inhalación (cápsula dura) y 5 inhaladores (envase múltiple mensual)

448 (8 x 56) polvo para inhalación (cápsula dura) y 10 inhaladores (2 x envase múltiple mensual envueltos en una lámina)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

Responsable de la fabricación

McDermott Laboratories Ltd T/A Mylan Dublin Respiratory
Unit 25, Baldoyle Industrial Estate
Grange Road, Baldoyle
Dublin 13, D13 N5X2
Irlanda

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Hoehe
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: +32 2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix
Tél/Tel: +32 2 658 61 00

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.
Tel.: +36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: +356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatrix OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 0100002

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 900 102 712

France

Viatrix Santé
Tél: +33 1 40 80 15 55

Hrvatska

Viatrix Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatrix Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Viatrix Italia S.r.l.
Tel: +39 0261246921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatrix SIA
Tel: +371 676 055 80

Nederland

Mylan Healthcare B.V.
Tel: +31 20 426 3300

Norge

Viatrix AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich

Viatrix Austria GmbH
Tel: + 43 1 86 390

Polska

Viatrix Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 546 6400

Portugal

Viatrix Healthcare, Lda.
Tel: +351 214 127 200

România

BGP PRODUCTS SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatrix d.o.o.
Tel: +386 1 236 31 80

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatrix AB
Tel: +46 8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

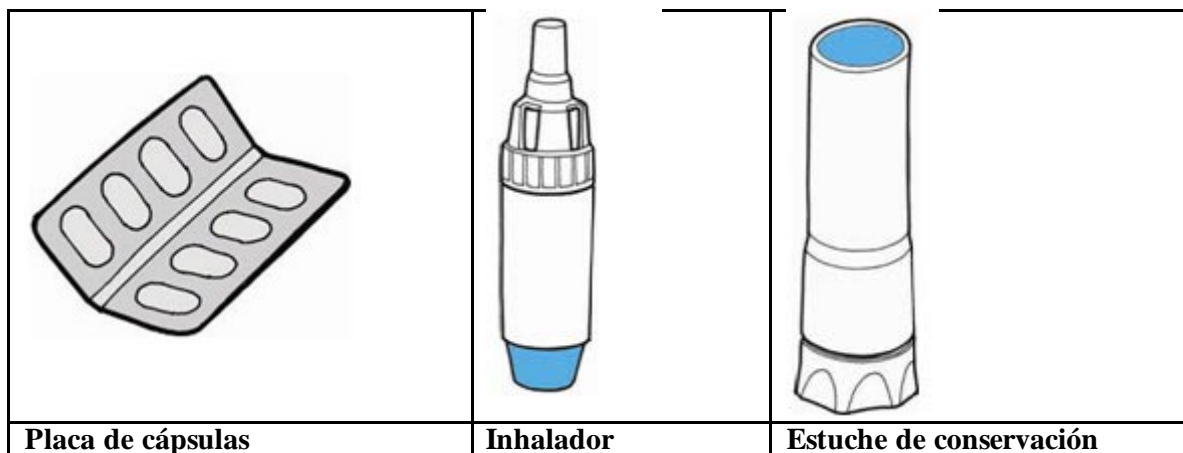
INSTRUCCIONES PARA EL USO DEL DISPOSITIVO PODHALER

Lea detenidamente las siguientes instrucciones para aprender a usar y cuidar de su dispositivo Podhaler.

Dentro de su envase semanal de TOBI Podhaler

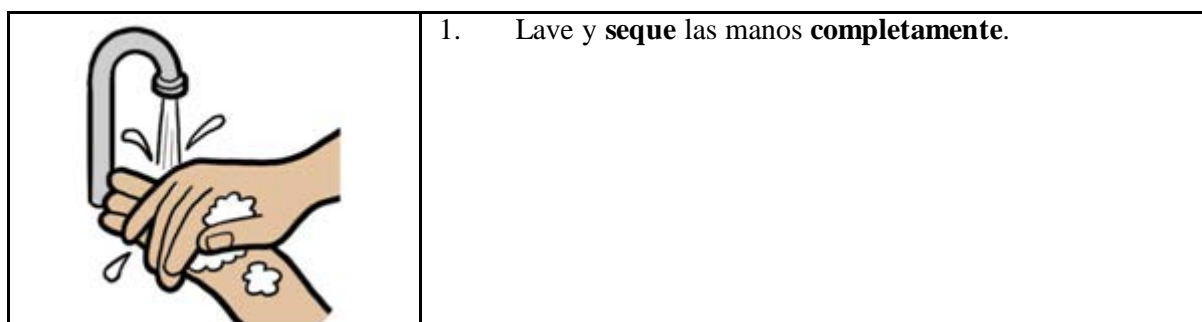
Cada caja semanal de TOBI Podhaler contiene:



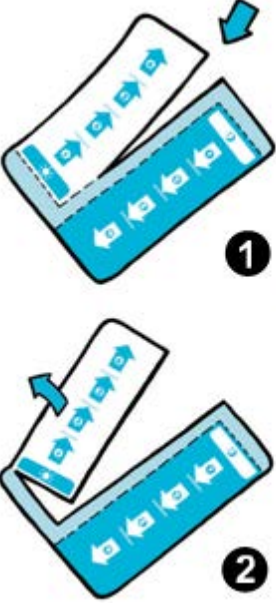

- 1 inhalador (el dispositivo Podhaler) y su estuche de conservación.
- 7 placas de cápsulas (una placa para cada día de la semana).
- Cada placa de cápsulas contiene 8 cápsulas (correspondientes a una dosis diaria: debe inhalar el contenido de 4 cápsulas por la mañana y el contenido de 4 cápsulas por la noche).





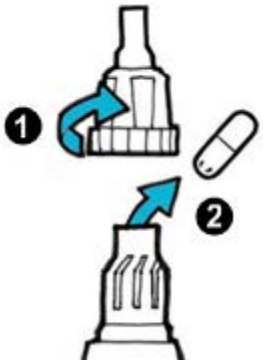





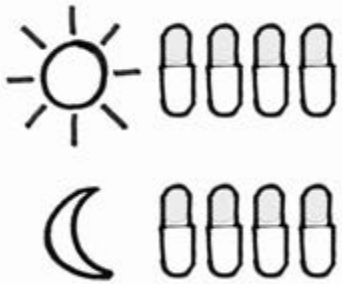

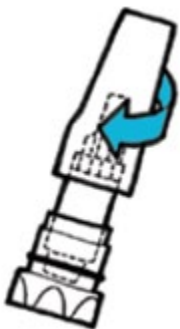
Cómo inhalar su medicamento con el dispositivo Podhaler

- **Utilice únicamente el dispositivo Podhaler contenido en este envase.** No utilice las cápsulas de TOBI Podhaler con ningún otro dispositivo, y no utilice el dispositivo Podhaler para tomar cualquier otro medicamento.
- Cuando inicie un nuevo envase semanal de cápsulas, utilice el nuevo dispositivo Podhaler que se incluye en el envase. Cada dispositivo Podhaler se utiliza únicamente durante 7 días. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos y de los inhaladores que no necesita.
- **No trague las cápsulas.** El polvo de las cápsulas es para que lo inhale.
- Mantenga siempre las cápsulas en la placa de cápsulas hasta que necesite utilizarlas. No las extraiga antes de la placa de cápsulas.
- Cuando no se utilice, conserve el dispositivo Podhaler en su estuche herméticamente cerrado.



	<p>2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Justo antes de usar, extraiga el inhalador de su 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 asegurarse que no esté dañado o sucio. • Coloque el inhalador vertical en la base del estuche.
	<p>3.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sujete el cuerpo del inhalador y desenrosque la boquilla en sentido contrario a las agujas del reloj. • Coloque la boquilla sobre una superficie limpia y seca.
	<p>4.</p> <p>Corte por las perforaciones a lo largo y después a lo ancho de la placa de cápsulas, tal como se indica en los gráficos (1) y (2).</p>
	<p>5.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Despegue la lámina de la placa de cápsulas para descubrir únicamente una cápsula. • Extraiga la cápsula de la placa.

	<p>6.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Introduzca inmediatamente la cápsula en la cámara del inhalador (1). • Coloque de nuevo la boquilla. • Enrosque la boquilla firmemente hasta que no gire más. No la apriete en exceso (2).
	<p>7.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sujete el inhalador con la boquilla hacia abajo. • Perfore la cápsula presionando firmemente el botón azul a fondo con el pulgar, luego suelte el botón. • Usted está ahora preparado para inhalar la cápsula en 2 inhalaciones separadas (Pasos 8 y 9).
	<p>8. Inhale la cápsula – 1ª inhalación: Antes de colocar la boquilla en su boca, espire completamente lejos del inhalador. Coloque los labios sobre la boquilla creando un cierre hermético. Inhale el polvo profundamente con una sola inhalación. Retire el inhalador de la boca y contenga la respiración durante 5 segundos aproximadamente. Luego espire normalmente lejos del inhalador.</p>
	<p>9. Inhale la cápsula – 2ª inhalación: <ul style="list-style-type: none"> • Realice unas cuantas respiraciones normales lejos del inhalador. • Cuando esté preparado, realice su 2ª inhalación repitiendo el Paso 8, utilizando 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, si está vacía.</p>
	<p>Si la cápsula está perforada pero todavía contiene algo de polvo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coloque de nuevo la cápsula en la cámara del inhalador (paso 6). Introduzca primero el lado perforado de la cápsula. • Vuelva a colocar la boquilla y repita los Pasos 8, 9 y 10.
	<p>Si la cápsula no está perforada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coloque de nuevo la cápsula en la cámara del inhalador (paso 6) • Enrosque de nuevo la boquilla y repita Pasos 7, 8 y 9. • Si después de esto la cápsula sigue estando llena y sin perforar, sustituya el inhalador por el de reserva y repita los Pasos 2, 3, 6, 7, 8, 9 y 10.
	<p>12. Extraiga las otras 3 cápsulas de la misma manera.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para cada cápsula restante, repita los pasos 5,6, 7, 8, 9, 10 y 11. • Deseche todas las cápsulas vacías.
	<p>13. • Coloque de nuevo la boquilla y enrósquela firmemente hasta que no gire más. Una vez haya inhalado la dosis completa (4 cápsulas), limpie la boquilla con un paño limpio y seco.</p> <ul style="list-style-type: none"> • No lave el inhalador con agua.
	<p>14. • Coloque de nuevo el inhalador en el estuche de conservación.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gire la parte superior del estuche en sentido a las agujas del reloj hasta que se cierre herméticamente.

RECUERDE:

- Solo para administración por vía inhalatoria.
- **No trague las cápsulas de TOBI Podhaler.**
- **Utilice únicamente el inhalador contenido en este envase.**
- Mantenga siempre las cápsulas de TOBI Podhaler en la placa de cápsulas. Extraiga una cápsula únicamente justo antes de que vaya a utilizarla. No conserve las cápsulas en el inhalador.
- Mantenga siempre las cápsulas de TOBI Podhaler y el dispositivo en un lugar seco.
- No coloque nunca las cápsulas de TOBI Podhaler directamente en la boquilla del dispositivo.
- Mantenga siempre el dispositivo con la boquilla hacia abajo mientras perfora la cápsula.
- No presione el botón de perforación más de una vez al mismo tiempo.
- No sople nunca en la boquilla del dispositivo.
- No lave nunca el dispositivo Podhaler con agua. Manténgalo seco y consérvelo en su estuche.

Información adicional

Ocasionalmente, pequeñísimos fragmentos de la cápsula pueden pasar el filtro e introducirse en su boca.

- Si esto ocurre, es posible que usted note estos fragmentos en su lengua.
- Si estos fragmentos se tragan o inhalan, no son perjudiciales para la salud.
- La posibilidad de que la cápsula se rompa en fragmentos puede incrementar si la cápsula se perfora accidentalmente más de una vez o si el dispositivo no se mantiene con la boquilla hacia abajo durante el paso 7.