

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TOBI Podhaler 28 mg proszek do inhalacji w kapsułkach twardych

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 28 mg tobramycyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji w kapsułce twardej

Przejrzyste bezbarwne kapsułki zawierające biały lub białawy proszek, z niebieskim napisem „MYL TPH”, wydrukowanym na jednej części kapsułki, i niebieskim logo firmy Mylan, wydrukowanym na drugiej części kapsułki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy TOBI Podhaler jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku od 6 lat z mukowiscydozą w leczeniu supresyjnym przewlekłego zakażenia płuc wywołanego *Pseudomonas aeruginosa*.

Dane dotyczące różnych grup wiekowych, patrz punkty 4.4 i 5.1.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka produktu leczniczego TOBI Podhaler jest taka sama dla wszystkich pacjentów z dopuszczalnego zakresu wiekowego, niezależnie od wieku i masy ciała. Zalecana dawka to 112 mg tobramycyny (4 kapsułki po 28 mg), podawana dwa razy na dobę przez 28 dni. TOBI Podhaler stosuje się w naprzemiennych cyklach, w których po 28 dniach podawania leku następuje 28-dniowy okres przerwy w jego podawaniu. Dwie dawki (każda po 4 kapsułki) należy wdychać w odstępie najbliższym 12 godzinom i nie krótszym niż 6 godzin.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki, jeżeli do przyjęcia kolejnej dawki pozostało co najmniej 6 godzin, pacjent powinien jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę. W przeciwnym razie pacjent powinien poczekać na porę kolejnej dawki i nie przyjmować większej liczby kapsułek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Czas trwania leczenia

Cykle leczenia produktem leczniczym TOBI Podhaler należy kontynuować dopóty, dopóki lekarz uzna, że stosowanie produktu leczniczego TOBI Podhaler przynosi pacjentowi korzyści kliniczne. Jeżeli czynność oddechowa płuc pogorszy się, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego lub alternatywnego leczenia zakażenia bakteriami *Pseudomonas*. Patrz również na informacje dotyczące korzyści klinicznych i tolerancji w punktach 4.4, 4.8 oraz 5.1.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Brak wystarczających danych w tej populacji pacjentów, potwierdzających konieczność modyfikacji dawkowania lub zaprzeczających takiej konieczności.

Zaburzenia czynności nerek

Tobramycyna jest wydalana głównie w niezmienionej postaci z moczem i uważa się, że czynność nerek ma wpływ na stopień narażenia na tobramycynę. Pacjenci, u których stężenie kreatyniny w surowicy wynosi 2 mg/dl lub więcej, a stężenie azotu mocznikowego we krwi wynosi 40 mg/dl lub więcej, nie byli kwalifikowani do badań klinicznych i w tej populacji pacjentów brak danych potwierdzających konieczność modyfikacji dawkowania produktu leczniczego TOBI Podhaler lub zaprzeczających takiej konieczności. Jeśli przepisuje się produkt leczniczy TOBI Podhaler pacjentowi ze stwierdzonymi lub podejrzanymi zaburzeniami czynności nerek, należy zachować ostrożność.

Należy również zapoznać się z informacją dotyczącą nefrotoksyczności w punkcie 4.4.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na to, że tobramycyna nie jest metabolizowana, nie jest spodziewane, aby zaburzenie czynności wątroby miało wpływ na stopień narażenia na tobramycynę.

Pacjenci po przeszczepieniu narządów

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu leczniczego TOBI Podhaler u pacjentów po przeszczepieniu narządów. Brak zaleceń potwierdzających konieczność modyfikacji dawkowania u pacjentów po przeszczepieniu narządów lub zaprzeczających takiej konieczności.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego TOBI Podhaler u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie wziewne.

Produkt leczniczy TOBI Podhaler podaje się drogą wziewną za pomocą inhalatora Podhaler (szczegółowa instrukcja użycia, patrz punkt 6.6). Produktu nie można podawać żadną inną drogą ani za pomocą innego urządzenia.

Opiekun powinien pomagać dziecku rozpoczynającemu stosowanie produktu leczniczego TOBI Podhaler, szczególnie dzieciu w wieku 10 lat lub młodszemu, oraz powinien je nadzorować dopóki nie nauczy się właściwego samodzielnego stosowania inhalatora Podhaler.

Nie należy połykać kapsułek TOBI Podhaler. Zawartość każdej kapsułki TOBI Podhaler należy przyjąć za pomocą dwóch wdechów, a następnie upewnić się, czy kapsułka jest pusta.

Jeśli pacjent przyjmuje kilka różnych leków drogą wziewną i stosuje fizjoterapię klatki piersiowej, zaleca się, aby produkt TOBI Podhaler podawać jako ostatni.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakikolwiek aminoglikozyd, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ototoksyczność

Istnieją doniesienia o ototoksycznym działaniu aminoglikozydów podawanych pozajelitowo, dotyczącym zarówno narządu słuchu (utrata słuchu), jak i układu przedsionkowego. Toksyczne działanie na układ przedsionkowy może przejawiać się w postaci zaburzeń równowagi, ataksji lub zawrotów głowy. Objawem świadczącym o ototoksyczności mogą być szumy uszne i dlatego jeśli wystąpią, należy zachować wzmożoną ostrożność.

Utrata słuchu oraz szumy uszne były zgłaszane przez pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych produktu leczniczego TOBI Podhaler (patrz punkt 4.8). Jeśli przepisuje się produkt leczniczy TOBI Podhaler pacjentowi z rozpoznanymi lub podejrzanymi zaburzeniami czynności narządu słuchu lub układu przedsionkowego, należy zachować ostrożność.

Jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek objawy zaburzenia czynności narządu słuchu lub ryzyko takich zaburzeń, przed rozpoczęciem leczenia produktem TOBI Podhaler może być konieczne przeprowadzenie badania audiologicznego.

Ryzyko ototoksyczności z powodu obecności wariantów mitochondrialnego DNA

Przypadki ototoksycznego działania aminoglikozydów zaobserwowano u pacjentów z pewnymi wariantami mitochondrialnie kodowanego genu 12S rRNA (*MT-RNR1*), w szczególności z wariantem m.1555A>G. Ototoksyczność występowała u niektórych pacjentów nawet wtedy, gdy stężenie aminoglikozydów w surowicy było w zalecanych zakresach. W przypadku znanej w wywiadzie ototoksyczności u matki spowodowanej stosowaniem aminoglikozydów lub obecności znanego wariantu mitochondrialnego DNA u pacjenta, może być konieczne rozważenie alternatywnych metod leczenia innych niż aminoglikozydy, chyba że zwiększone ryzyko trwałej utraty słuchu jest równoważone przez ciężkość zakażenia i brak bezpiecznych i skutecznych alternatywnych metod leczenia.

Jeżeli w czasie leczenia produktem leczniczym TOBI Podhaler pacjent zgłosi szumy uszne lub utratę słuchu, lekarz powinien rozważyć skierowanie go na badania audiologiczne.

Zobacz również rozdział „Monitorowanie stężenia tobramycyny w surowicy” poniżej.

Nefrotoksyczność

Istnieją doniesienia o nefrotoksycznym działaniu aminoglikozydów podawanych pozajelitowo. Działania nefrotoksycznego nie zaobserwowano w czasie badań klinicznych produktu leczniczego TOBI Podhaler, jednak po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ostre uszkodzenie nerek (ang. acute kidney injury, AKI) związane ze stosowaniem tobramycyny podawanej wziewnie (patrz punkt 4.8). Jeśli przepisuje się produkt leczniczy TOBI Podhaler pacjentowi z rozpoznanymi lub podejrzanymi zaburzeniami czynności nerek, należy zachować ostrożność. Należy ocenić na początku leczenia czynność nerek. Po każdym 6 pełnych cyklach leczenia produktem TOBI Podhaler należy ponownie sprawdzić stężenie mocznika i kreatyniny.

Zobacz również punkt 4.2 oraz rozdział „Monitorowanie stężenia tobramycyny w surowicy” poniżej.

Monitorowanie stężenia tobramycyny w surowicy

U pacjentów z rozpoznanymi lub podejrzanymi zaburzeniami czynności narządu słuchu lub nerek należy monitorować stężenie tobramycyny w surowicy. Jeśli u pacjenta przyjmującego produkt leczniczy TOBI Podhaler wystąpi oto- lub nefrotoksyczność, leczenie tobramycyną należy przerwać do czasu aż jej stężenie w surowicy zmniejszy się do wartości poniżej 2 µg/ml.

Stężenia w surowicy większe niż 12 µg/ml są związane z toksycznym działaniem tobramycyny i jeśli stężenie przekroczy tę wartość, należy przerwać leczenie.

Stężenie tobramycyny w surowicy należy monitorować wyłącznie za pomocą zwalidowanych metod. Nie zaleca się pobierania krwi z palca w związku z ryzykiem zanieczyszczenia próbki.

Skurcz oskrzeli

Podczas stosowania wziewnych produktów leczniczych może wystąpić skurcz oskrzeli i działanie takie obserwowano w badaniach klinicznych produktu leczniczego TOBI Podhaler. Skurcz oskrzeli należy leczyć właściwymi metodami.

Pierwszą dawkę produktu leczniczego TOBI Podhaler należy podać pod nadzorem, a jeśli pacjent już zażywa lek rozszerzający oskrzela, należy go podać przed zastosowaniem produktu TOBI Podhaler. Przed inhalacją i po inhalacji produktu leczniczego TOBI Podhaler należy określić wartość FEV₁.

Jeżeli pojawią się objawy potwierdzające wystąpienie skurczu oskrzeli wywołanego leczeniem, lekarz powinien uważnie ocenić, czy korzyści wynikające z ciągłego stosowania produktu leczniczego TOBI Podhaler przewyższają ryzyko dla pacjenta. Jeśli spodziewane jest wystąpienie reakcji alergicznej, należy przestać stosować produkt leczniczy TOBI Podhaler.

Kaszel

W badaniach klinicznych produktu TOBI Podhaler zgłaszano występowanie kaszlu. Z danych z badania klinicznego wynika, że stosowanie proszku do inhalacji TOBI Podhaler było związane z częstszym występowaniem kaszlu niż po zastosowaniu roztworu tobramycyny do nebulizacji (TOBI). Kaszel nie był związany ze skurczem oskrzeli. Prawdopodobieństwo wystąpienia kaszlu podczas leczenia produktem leczniczym TOBI Podhaler jest większe u dzieci w wieku poniżej 13 lat niż u starszych pacjentów.

Jeżeli pojawi się ciągły kaszel wywołany leczeniem produktem TOBI Podhaler, lekarz powinien rozważyć zastosowanie dopuszczonego do obrotu roztworu tobramycyny do nebulizacji jako alternatywnej terapii. Jeżeli kaszel nie ustąpi, należy rozważyć zastosowanie innych antybiotyków.

Krwioplucie

Krwioplucie jest powikłaniem w przebiegu mukowiscydozy i częściej występuje u dorosłych. Pacjentów, u których występowało krwioplucie (>60 ml) nie kwalifikowano do badań klinicznych, tak więc brak danych na temat stosowania produktu leczniczego TOBI Podhaler w tej grupie pacjentów. Należy to wziąć pod uwagę przed przepisaniem produktu leczniczego TOBI Podhaler, uwzględniając, że stosowanie proszku do inhalacji TOBI Podhaler było związane z częstszym występowaniem kaszlu (patrz powyżej). Stosowanie produktu leczniczego TOBI Podhaler u pacjentów z klinicznie znaczącym krwiopłuciem można rozpocząć lub kontynuować jedynie wtedy, gdy uzna się, że korzyści wynikające z leczenia przeważają ryzyko wywołania późniejszego krwotoku.

Inne środki ostrożności

Pacjentów przyjmujących jednocześnie aminoglikozydy drogą pozajelitową (lub jakiegokolwiek inne leki mające wpływ na wydalanie nerkowe, takie jak diuretyki) należy monitorować odpowiednią klinicznie metodą, biorąc pod uwagę możliwość kumulowania się toksyczności. Obejmuje to również oznaczanie stężenia tobramycyny w surowicy. U pacjentów z czynnikami ryzyka związanymi z wcześniejszym długotrwałym leczeniem aminoglikozydami może być konieczna ocena czynności nerek i słuchu przed rozpoczęciem leczenia produktem TOBI Podhaler.

Zobacz również rozdział „Monitorowanie stężenia tobramycyny w surowicy” powyżej.

Jeśli przepisuje się produkt leczniczy TOBI Podhaler pacjentowi z rozpoznanymi lub podejrzanymi zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, takimi jak miastenia lub choroba Parkinsona,

należy zachować ostrożność. Aminoglikozydy mogą nasilać osłabienie mięśni ze względu na możliwe kuraropodobne działanie na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Rozwój opornych na antybiotyki szczepów *P. aeruginosa* oraz nadkażenia innymi patogenami stanowią ryzyko związane z terapią antybiotykową. W badaniach klinicznych, u niektórych pacjentów leczonych produktem TOBI Podhaler zaobserwowano zwiększenie minimalnego stężenia aminoglikozydów hamującego wzrost drobnoustrojów (MIC, ang. minimum inhibitory concentration) wyizolowanych szczepów *P. aeruginosa*. Zwiększenie wartości MIC w dużej części ustępowało w okresach przerw w przyjmowaniu leku.

Istnieje teoretyczne ryzyko, że u pacjentów leczonych produktem TOBI Podhaler mogą z czasem rozwijać się szczepy *P. aeruginosa* oporne na tobramycynę podawaną dożylnie (patrz punkt 5.1). Rozwój oporności podczas leczenia tobramycyną podawaną drogą wziewną może ograniczyć możliwości leczenia podczas zaostrzenia choroby, co należy kontrolować.

Dane dotyczące różnych grup wiekowych

Przeprowadzono trwające sześć miesięcy (3 cykle leczenia) badanie kliniczne, w którym porównywano produkt TOBI Podhaler z roztworem tobramycyny do nebulizacji. Do badania zakwalifikowano dorosłych pacjentów z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *P. aeruginosa*, w większości doświadczonych w przyjmowaniu tobramycyny. Zahamowanie gęstości *P. aeruginosa* w płwocinie było podobne w różnych grupach wiekowych w obu ramionach badania; jednakże wzrost FEV₁ od poziomu początkowego był większy u pacjentów z młodszych grup wiekowych (6 do <20) niż w podgrupie pacjentów dorosłych (20 lat i starsi) w obydwu ramionach badania. Profil reakcji na stosowany produkt leczniczy TOBI Podhaler w porównaniu z roztworem tobramycyny do nebulizacji: patrz również punkt 5.1. Dorośli pacjenci zwykle częściej przerywali, ze względu na tolerancję, leczenie produktem TOBI Podhaler niż roztworem do nebulizacji. Patrz również punkt 4.8.

Jeżeli wystąpią objawy kliniczne pogorszenia się wydolności oddechowej, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego lub alternatywnego leczenia zakażenia szczepami *Pseudomonas*.

Obserwowane korzyści dotyczące czynności płuc i hamowania wzrostu *P. aeruginosa* należy ocenić w kontekście tolerowania produktu leczniczego TOBI Podhaler przez pacjenta.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z wartością pierwszosekundowej natężonej objętości wydechowej (FEV₁, ang. forced expiratory volume) mieszczącą się w przedziale <25% lub >80% wartości należnej, a także u pacjentów, u których występuje kolonizacja *Burkholderia cepacia*.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu TOBI Podhaler. Na podstawie profilu interakcji tobramycyny podawanej dożylnie lub w aerozolu, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego TOBI Podhaler jednocześnie z innymi produktami leczniczymi mającymi działanie nefrotoksyczne lub ototoksyczne i (lub) bezpośrednio po nich.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego TOBI Podhaler jednocześnie ze związkami o działaniu diuretycznym (takimi jak kwas etakrynowy, furosemid, mocznik lub mannitol podawany dożylnie). Związki te mogą nasilać toksyczność aminoglikozydów poprzez zmianę stężeń antybiotyku w surowicy i tkankach.

Patrz także: informacje dotyczące uprzedniego i jednoczesnego stosowania aminoglikozydów do stosowania ogólnego i diuretyków w punkcie 4.4.

Do innych produktów leczniczych, które mogą nasilać działanie toksyczne aminoglikozydów podawanych drogą pozajelitową, należą:

- amfoterycyna B, cefalotyna, cyklosporyna, takrolimus, polimiksyna (ryzyko nasilenia działania nefrotoksycznego);
- związki platyny (ryzyko nasilenia działania nefrotoksycznego i ototoksycznego);
- antycholinoestery, toksyna botulinowa (wpływ na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe).

W badaniach klinicznych pacjenci stosujący produkt leczniczy TOBI Podhaler nie przerywali przyjmowania dornazy alfa, leków rozszerzających oskrzela, wziewnych kortykosteroidów i makrolidów, nie zaobserwowano żadnych interakcji z tymi lekami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania tobramycyny podawanej drogą wziewną u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach z użyciem tobramycyny nie wskazują na właściwości teratogenne (patrz punkt 5.3). Jednak aminoglikozydy mogą powodować uszkodzenie płodu (np. wrodzoną głuchotę), jeśli u kobiety ciężarnej osiągają duże stężenie ogólnoustrojowe. Stopień narażenia ogólnoustrojowego po inhalacji produktu leczniczego TOBI Podhaler jest bardzo mały, jednak nie należy stosować produktu leczniczego TOBI Podhaler w czasie ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne, to znaczy, jeśli korzyści dla matki przeważają ryzyko dla płodu. Jeżeli pacjentka stosuje produkt leczniczy TOBI Podhaler w czasie ciąży lub jeśli zajdzie w ciążę w czasie stosowania produktu leczniczego TOBI Podhaler, należy poinformować ją o ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Tobramycyna podawana ogólnoustrojowo przenika do mleka kobiecego. Nie wiadomo jakie ilości tobramycyny przenikają do mleka kobiecego po podaniu drogą wziewną, ale szacuje się, że jest to bardzo małe stężenie w związku z małym narażeniem ogólnoustrojowym. Ze względu na ryzyko ototoksyczności i nefrotoksyczności u małych dzieci, decyzję o zakończeniu karmienia piersią lub przerwaniu leczenia produktem TOBI Podhaler należy podjąć biorąc pod uwagę znaczenie leczenia dla matki.

Płodność

W badaniach na zwierzętach, po podskórnym podaniu leku nie zaobserwowano żadnego wpływu na płodność u samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy TOBI Podhaler nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W głównym badaniu klinicznym, porównawczym z inną substancją czynną, dotyczącym bezpieczeństwa stosowania produktu TOBI Podhaler w porównaniu z roztworem tobramycyny do nebulizacji u pacjentów z mukowiscydozą zakażonych *P. aeruginosa*, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: kaszel, mokry kaszel, gorączka, duszność, ból gardła, dysfonia oraz krwiotłucie.

W porównawczym z placebo badaniu produktu TOBI Podhaler, do działań niepożądanych zgłaszanych częściej przez pacjentów przyjmujących produkt TOBI Podhaler niż placebo, należały ból gardła i krtani, zaburzenia smaku, dysfonia.

Przeważająca większość działań niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu produktu TOBI Podhaler była lekka lub umiarkowana. Nie stwierdzono różnic w nasileniu działań niepożądanych

między cyklami leczenia czy też między całym czasem leczenia, a okresami, kiedy produkt był przyjmowany.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane podane w Tabeli 1 przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane są uporządkowane w zależności od częstości występowania, przy czym najczęściej występujące działania wymienione są na początku. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Dodatkowo, dla każdego działania niepożądanego odpowiadająca kategoria częstości występowania jest zgodna z następującą konwencją (CIOMS III): bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstości podane w Tabeli 1 oparte są na wynikach pochodzących z badania porównawczego z inną substancją czynną.

Tabela 1 Działania niepożądane

Działania niepożądane	Kategoria częstości
Zaburzenia ucha i błędnika	
Utrata słuchu	Często
Szumy uszne	Często
Zaburzenia naczyniowe	
Krwioplucie	Bardzo często
Krwawienie z nosa	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Duszność	Bardzo często
Dysfonia	Bardzo często
Mokry kaszel	Bardzo często
Kaszel	Bardzo często
Świszczący oddech	Często
Rzęzenie	Często
Dyskomfort w klatce piersiowej	Często
Przekrwienie błony śluzowej nosa	Często
Skurcz oskrzeli	Często
Bezgłos	Często
Zmiana zabarwienia płwociny	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	
Ból części ustnej gardła	Bardzo często
Wymioty	Często
Biegunka	Często
Podrażnienie gardła	Często
Nudności	Często
Zaburzenia smaku	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Wysypka	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bóle mięśniowo-szkieletowe klatki piersiowej	Często

Działania niepożądane	Kategoria częstości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Ostre uszkodzenie nerek (AKI)	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Gorączka	Bardzo często
Złe samopoczucie	Częstość nieznana

Opis wybranych działań niepożądanych

W obydwu badaniach klinicznych kaszel był najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym. Jednak w żadnym z badań klinicznych nie zaobserwowano związku pomiędzy wystąpieniem skurczu oskrzeli a wystąpieniem kaszlu.

W badaniu porównawczym z inną substancją czynną, w wybranych ośrodkach przeprowadzono badania słuchu, którym w sumie zostało poddanych około jednej czwartej badanej populacji. W grupie leczonej produktem TOBI Podhaler u czterech pacjentów wystąpiło znaczące pogorszenie się słuchu, które ustąpiło u trzech z nich i utrzymywało się u jednego.

W otwartym badaniu porównawczym z inną substancją czynną, pacjenci w wieku 20 lat lub starsi zwykle częściej przerywali leczenie produktem leczniczym TOBI Podhaler niż roztworem do nebulizacji; przerwanie leczenia spowodowane wystąpieniem działań niepożądanych stanowiło około połowę przypadków przerwania leczenia każdą z postaci produktu. U dzieci w wieku poniżej 13 lat częściej dochodziło do przerywania leczenia roztworem do nebulizacji TOBI, natomiast u pacjentów w wieku od 13 do 19 lat częstość przerywania leczenia dla obydwu postaci produktu była porównywalna.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie zidentyfikowano objawów niepożądanych specyficznie związanych z przedawkowaniem produktu TOBI Podhaler. Nie określono maksymalnej tolerowanej dobowej dawki produktu TOBI Podhaler. W monitorowaniu przedawkowania pomocne może być oznaczanie stężenia tobramycyny w surowicy. Jeśli wystąpią objawy ostrej toksyczności, produkt TOBI Podhaler należy natychmiast odstawić i zaleca się kontrolowanie czynności nerek. W przypadku nieumyślnego połknięcia kapsułek TOBI Podhaler wystąpienie działań toksycznych jest mało prawdopodobne, gdyż tobramycyna słabo wchłania się z przewodu pokarmowego. W usuwaniu tobramycyny z organizmu pomocna może być hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, aminoglikozydy przeciwbakteryjne, kod ATC: J01GB01

Mechanizm działania

Tobramycyna jest antybiotykiem aminoglikozydowym wytwarzanym przez *Streptomyces tenebrarius*. Działa głównie poprzez zaburzanie syntezy białka, co prowadzi do zmian w przepuszczalności błony

komórkowej, postępującego niszczenia otoczki komórkowej i w końcu do śmierci komórki. Działa bakteriobójczo w stężeniach równych stężeniu hamującemu lub nieco większych.

Wartości graniczne

Ustalone wartości graniczne wrażliwości na tobramycynę podawaną pozajelitowo nie są odpowiednie dla produktu leczniczego podawanego w aerozolu.

Plwocina pacjentów z mukowiscydozą wykazuje działanie hamujące miejscową aktywność biologiczną aminoglikozydów stosowanych wziewnie. W związku z tym w celu osiągnięcia zahamowania wzrostu *P. aeruginosa*, stężenia tobramycyny w plwocinie po inhalacji muszą być co najmniej 10-krotnie większe od minimalnego stężenia hamującego wzrost drobnoustrojów (MIC). W badaniach porównawczych z inną substancją czynną co najmniej u 89% pacjentów wartości MIC dla wyizolowanego od nich szczepu *P. aeruginosa* były co najmniej 15-krotnie mniejsze niż średnie stężenie w plwocinie po przyjęciu dawki leku, zarówno na etapie początkowym, jak i pod koniec trzeciego aktywnego cyklu leczenia.

Wrażliwość

Z powodu braku uznanych za standardowe wartości granicznych wrażliwości na tobramycynę podawaną drogą wziewną, należy zachować ostrożność podczas określania drobnoustrojów jako wrażliwe lub niewrażliwe na tobramycynę podawaną wziewnie.

Nie ustalono dokładnie klinicznego znaczenia zmian w MIC tobramycyny dla *P. aeruginosa* w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą. Badania kliniczne dotyczące roztworu tobramycyny podawanej drogą wziewną (TOBI) wykazały niewielkie zwiększenie minimalnych stężeń tobramycyny, amikacyny i gentamycyny, hamujących wzrost badanych wyizolowanych szczepów *P. aeruginosa*. W otwartych, przedłużonych badaniach każde dodatkowe 6 miesięcy leczenia spowodowało nieznaczne zwiększenie w skali podobnej do obserwowanej w trwających 6 miesięcy porównawczych z placebo.

Oporność na tobramycynę rozwija się poprzez różne mechanizmy. Głównym mechanizmem oporności jest aktywne usuwanie antybiotyku z komórki oraz inaktywacja antybiotyku przez enzymy modyfikujące. Unikalne cechy przewlekłych zakażeń wywołanych przez *P. aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, takie jak warunki beztlenowe oraz wysoka częstotliwość występowania mutacji genetycznych, mogą również być istotnymi czynnikami warunkującymi zmniejszoną wrażliwość *P. aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą.

Na podstawie danych z badań *in vitro* i (lub) badań klinicznych stwierdzono, że drobnoustroje będące przyczyną zakażeń płuc u pacjentów z mukowiscydozą mogą reagować na leczenie produktem leczniczym TOBI Podhaler następująco:

Wrażliwe	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Niewrażliwe	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>

Doświadczenie kliniczne

Na program badań klinicznych fazy III produktu TOBI Podhaler składały się dwa badania, do których zakwalifikowano 612 pacjentów z rozpoznaną klinicznie mukowiscydozą. Rozpoznanie mukowiscydozy zostało potwierdzone oznaczeniem stężenia chlorków w pocie (test potowy z zastosowaniem jontoforezy pilokarpinowej) lub wykazaniem powodujących tę chorobę mutacji w obu allelach białka CFTR (ang. cystic fibrosis transmembrane regulator) albo wykazaniem charakterystycznej dla mukowiscydozy nieprawidłowej przeznabłonkowej różnicy potencjałów w jamie nosowej.

W badaniu porównawczym z placebo uczestniczyli pacjenci w wieku od 6 do ≤ 22 lat z początkowym FEV₁ pomiędzy 25% i 84% wartości należnej dla wieku, płci i wzrostu w oparciu o kryteria Knudsona. W badaniu porównawczym z inną substancją czynną uczestniczyli pacjenci w wieku >6 lat (zakres od 6 do 66 lat) z początkowym FEV₁ pomiędzy 24% i 76% wartości należnej. Dodatkowo, wszyscy pacjenci byli zakażeni *P. aeruginosa*, co potwierdzono wykrywając bakterie w płwocinie lub gardle (lub w materiale pobranym podczas płukania oskrzelowo-pęcherzykowego) w ciągu 6 miesięcy przed skринingiem, jak również w próbce płwociny pobranej podczas wizyty skринingowej.

W randomizowanym, wielośrodkowym, porównawczym z placebo, badaniu z podwójnie ślepą próbą, 112 mg produktu TOBI Podhaler (4 kapsułki po 28 mg) podawano dwa razy na dobę przez trzy cykle składające się z 28 dni przyjmowania leku i 28 dni przerwy w przyjmowaniu leku (całkowity czas leczenia wynosił 24 tygodnie). Pacjenci przydzieleni do grupy otrzymującej placebo, przez pierwszy cykl leczenia otrzymywali placebo, a w kolejnych dwóch cyklach produkt TOBI Podhaler. Pacjenci biorący udział w tym badaniu nie byli narażeni na działanie tobramycyny podawanej drogą wziewną przez co najmniej 4 miesiące przed rozpoczęciem badania.

Przyjmowanie produktu leczniczego TOBI Podhaler znacząco poprawiało, w porównaniu z placebo, czynność płuc, co wykazano jako względne zwiększenie odsetka wartości należnej FEV₁, wynoszącej około 13% po 28 dniach leczenia. Poprawa czynności płuc, którą osiągnięto w czasie pierwszego cyklu leczenia, utrzymała się podczas dwóch kolejnych cykli leczenia produktem TOBI Podhaler.

Gdy pacjenci z grupy przyjmującej placebo zaczęli przyjmować produkt TOBI Podhaler na początku drugiego cyklu leczenia, zaobserwowano podobną poprawę w stosunku do stanu początkowego w odsetku wartości należnej FEV₁. Leczenie produktem TOBI Podhaler przez 28 dni powodowało istotne statystycznie zmniejszenie stężenia *P. aeruginosa* w płwocinie [średnia różnica w porównaniu z placebo w liczbie jednostek tworzących kolonie (CFU) wynosiła około 2,70 log₁₀].

W drugim otwartym wielośrodkowym badaniu pacjenci otrzymywali albo produkt TOBI Podhaler (112 mg), albo roztwór tobramycyny do nebulizacji (TOBI) o stężeniu 300 mg/5 ml, podawane dwa razy na dobę przez trzy cykle. Większość pacjentów stanowiła dorośli z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *P. aeruginosa*, otrzymujący tobramycynę.

Leczenie zarówno produktem TOBI Podhaler, jak i roztworem tobramycyny do nebulizacji 300 mg/5 ml (TOBI) powodowało względne zwiększenie się odsetka wartości należnej FEV₁ o odpowiednio, 5,8% i 4,7% od stanu początkowego do 28. dnia trzeciego cyklu leczenia. Zwiększenie się odsetka wartości należnej FEV₁ było większe w grupie leczonej produktem TOBI Podhaler, a różnica w porównaniu z grupą przyjmującą roztwór TOBI do nebulizacji nie była statystycznie znacząca. Chociaż poprawa czynności płuc obserwowana w tym badaniu była mniejsza, można to wytłumaczyć uprzednim leczeniem tej populacji pacjentów tobramycyną podawaną drogą wziewną. Ponad połowa pacjentów w obydwu grupach stosujących produkt leczniczy TOBI Podhaler oraz roztwór do nebulizacji TOBI otrzymała nowe (dodatkowe) antybiotyki przeciw bakteriom *Pseudomonas* (odpowiednio 64,9% oraz 54,5%, różnica dotyczyła głównie cyprofloksacyny podawanej doustnie). Odsetek pacjentów, u których była konieczna hospitalizacja z powodu zaburzeń oddechowych, wynosił 24,4% wśród pacjentów stosujących produkt leczniczy Tobi Podhaler i 22,0% wśród stosujących roztwór do nebulizacji TOBI.

Odnotowano zależność zmian wartości FEV₁ od wieku. U pacjentów w wieku <20 lat zwiększenie się odsetka wartości należnej FEV₁ od stanu początkowego było większe: 11,3% dla produktu TOBI Podhaler i 6,9% dla roztworu do nebulizacji po 3 cyklach leczenia. Obserwowano liczbowo mniejsze wartości odpowiedzi u pacjentów w wieku ≥ 20 lat: zmiany FEV₁ od stanu początkowego obserwowane u pacjentów w wieku ≥ 20 lat były mniejsze (0,3% dla produktu TOBI Podhaler i 0,9% dla roztworu do nebulizacji TOBI).

Ponadto poprawę należnej wartości FEV₁, wynoszącą 6 punktów procentowych, uzyskano u około 30% dorosłych pacjentów stosujących produkt leczniczy TOBI Podhaler i u 36% dorosłych pacjentów stosujących roztwór do nebulizacji TOBI.

Leczenie produktem leczniczym TOBI Podhaler przez 28 dni spowodowało istotne statystycznie zmniejszenie się zagęszczenia *P. aeruginosa* w płwocinie ($-1,61 \log_{10}$ CFU), podobnie jak i leczenie roztworem do nebulizacji ($-0,77 \log_{10}$ CFU). Hamowanie zagęszczenia *P. aeruginosa* w płwocinie było podobne we wszystkich grupach wiekowych w obydwu ramionach badania. W obydwu badaniach zaobserwowano tendencję do nawrotu zagęszczenia *P. aeruginosa* po okresie 28 dni od przerwania leczenia, co ustępowało po kolejnych 28 dniach od ponownego zastosowania leczenia.

W badaniu porównawczym z inną substancją czynną podawanie dawki produktu TOBI Podhaler było szybsze, ze średnią różnicą wynoszącą około 14 minut (6 minut w porównaniu do 20 minut w przypadku roztworu do nebulizacji). W każdym cyklu leczenia poczucie wygody dla pacjenta i ogólne zadowolenie z leczenia odnotowane przez pacjentów (wyniki uzyskane na podstawie kwestionariuszy wypełnionych przez pacjentów) były większe w grupie stosującej produkt TOBI Podhaler niż w grupie przyjmującej roztwór tobramycyny do nebulizacji.

Wyniki z badań bezpieczeństwa stosowania, patrz punkt 4.8.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego TOBI Podhaler w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażenia płuc wywołanego *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Uważa się, że ogólnoustrojowe narażenie na tobramycynę po przyjęciu produktu TOBI Podhaler wynika głównie z porcji leku przyjętej w inhalacji, gdyż tobramycyna podawana drogą wziewną nie podlega znaczącemu wchłanianiu.

Stężenia w surowicy

Po inhalacji pojedynczej dawki 112 mg (4 kapsułki po 28 mg) produktu TOBI Podhaler u pacjentów z mukowiscydozą, maksymalne stężenie tobramycyny w surowicy (C_{max}) wynosiło $1,02 \pm 0,53 \mu\text{g/ml}$ (średnia $\pm$ SD), a średni czas potrzebny na osiągnięcie maksymalnego stężenia (T_{max}) to jedna godzina. Dla porównania, po inhalacji pojedynczej dawki 300 mg tobramycyny w roztworze do nebulizacji (TOBI), stężenie tobramycyny C_{max} wynosiło $1,04 \pm 0,58 \mu\text{g/ml}$, a średni czas T_{max} wynosił jedną godzinę. Stopień narażenia ogólnoustrojowego, mierzony jako pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC, ang. area under the curve) był również podobny po podaniu dawki 112 mg produktu TOBI Podhaler i dawki 300 mg roztworu tobramycyny do nebulizacji. Po zakończeniu cyklu 4 tygodni podawania produktu TOBI Podhaler (112 mg dwa razy na dobę) maksymalne stężenie tobramycyny w surowicy godzinę po zastosowaniu wynosiło $1,99 \pm 0,59 \mu\text{g/ml}$.

Stężenia w płwocinie

Po inhalacji pojedynczej dawki 112 mg (4 kapsułki po 28 mg) produktu TOBI Podhaler u pacjentów z mukowiscydozą, maksymalne stężenie tobramycyny (C_{max}) w płwocinie wynosiło $1047 \pm 1080 \mu\text{g/g}$ (średnia $\pm$ SD). Dla porównania, po inhalacji pojedynczej dawki 300 mg z roztworu tobramycyny do nebulizacji (TOBI), stężenie tobramycyny C_{max} w płwocinie wynosiło $737,3 \pm 1028,4 \mu\text{g/g}$. Zmienność parametrów farmakokinetycznych była większa w płwocinie niż w surowicy.

Dystrybucja

W analizie populacyjnej właściwości farmakokinetycznych produktu TOBI Podhaler u pacjentów z mukowiscydozą obserwowana objętość dystrybucji tobramycyny w kompartymencie centralnym u typowego pacjenta z mukowiscydozą została oszacowana na 84,1 litra. Chociaż pokazano, że objętość ta zmienia się zależnie od indeksu masy ciała (BMI, ang. body mass index) i czynności płuc (wyrażanej jako odsetek wartości należnej FEV_1), symulacje oparte na modelu wykazały, że zmiany

BMI lub czynności płuc nie mają znaczącego wpływu na stężenia maksymalne (C_{max}) i pośrednie (C_{trough}).

Metabolizm

Tobramycyna nie jest metabolizowana i jest głównie wydalana w niezmienionej postaci z moczem.

Eliminacja

Tobramycyna podlega eliminacji z krążenia głównie poprzez przesączanie kłębuszkowe niezmienionego związku. Obserwowany okres półtrwania tobramycyny w surowicy po inhalacji pojedynczej dawki 112 mg produktu TOBI Podhaler u pacjentów z mukowiscydozą wynosił około 3 godzin i był zgodny z okresem półtrwania tobramycyny podawanej w inhalacji roztworem tobramycyny do nebulizacji 300 mg/5 ml (TOBI).

W analizie populacyjnej właściwości farmakokinetycznych produktu leczniczego TOBI Podhaler u pacjentów z mukowiscydozą w wieku od 6 do 66 lat, pozorny klirens tobramycyny z surowicy oszacowano na 14 l/h. Analiza ta nie wykazała różnic we właściwościach farmakokinetycznych w zależności od płci lub wieku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród wskazują, że głównym zagrożeniem dla ludzi jest działanie nefrotoksyczne i ototoksyczne. Zwykle działania toksyczne występują, kiedy stężenie ogólnoustrojowe tobramycyny jest większe niż stężenie osiąganе po inhalacji zalecanych dawek leczniczych.

Badania nad działaniem rakotwórczym dotyczące tobramycyny podawanej drogą wziewną nie wykazały zwiększenia częstości występowania jakichkolwiek nowotworów. W wielu testach dotyczących genotoksyczności nie wykazano genotoksycznych właściwości tobramycyny.

Nie prowadzono żadnych badań toksykologicznych dotyczących wpływu tobramycyny podawanej drogą wziewną na proces rozmnażania. Jednak podskórne podanie tobramycyny podczas organogenezy nie wywoływało działania teratogennego ani toksycznego na zarodek. U królików podawanie bardzo toksycznych dawek (np. nefrotoksycznych) ciężarnym samicom prowadziło do samoistnych poronień i śmierci. Na podstawie danych z badań na zwierzętach nie można wykluczyć ryzyka działania toksycznego (np. ototoksycznego) podczas narażenia na lek w życiu płodowym.

U szczurów podskórne podanie tobramycyny nie miało wpływu na zachowania godowe i nie zaburzało płodności u samców i samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina (DSPC)

Wapnia chlorek

Kwas siarkowy (do regulacji pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

4 lata

Inhalator Podhaler i jego futerał należy wyrzucić tydzień po pierwszym użyciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Kapsułki TOBI Podhaler należy zawsze przechowywać w blistrze w celu ochrony przed wilgocią i wyjmować je wyłącznie bezpośrednio przed użyciem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki twarde w blistrach z PVC/PA/Al/PVC-PET/Al.

Inhalator Podhaler i jego futerał wykonane są z plastiku (polipropylen).

Produkt leczniczy TOBI Podhaler dostępny jest w opakowaniach z liczbą kapsułek wystarczającą do przeprowadzenia miesięcznej terapii, zawierających 4 pudełka do tygodniowej terapii i zapasowy inhalator Podhaler wraz z futerałem. Każde pudełko do tygodniowej terapii zawiera 56 kapsułek po 28 mg (7 blisterów po 8 kapsułek) i inhalator Podhaler wraz z futerałem.

Wielkości opakowań

56 kapsułek i jeden inhalator

224 (4 × 56) kapsułki i 5 inhalatorów (miesięczne opakowanie zbiorcze)

448 (8 × 56) kapsułek i 10 inhalatorów (dwa miesięczne opakowania zbiorcze owinięte folią)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Kapsułki TOBI Podhaler należy używać wyłącznie z inhalatorem Podhaler. Nie stosować jakichkolwiek innych inhalatorów.

Kapsułki TOBI Podhaler należy zawsze przechowywać w blistrze i należy je wyjmować wyłącznie bezpośrednio przed użyciem. Inhalator Podhaler i jego futerał można używać przez 7 dni, a po tym czasie należy go wyrzucić i zastąpić nowym. Jeśli nie używa się inhalatora Podhaler, należy go przechowywać w szczelnie zamkniętym futerałku.

Ogólne instrukcje użycia podano poniżej, natomiast bardziej szczegółowe instrukcje znajdują się w ulotce dla pacjenta.

1. Dokładnie umyć i wysuszyć ręce.
2. Bezpośrednio przed użyciem wyjąć inhalator Podhaler z futerału. Obejrzeć inhalator, aby upewnić się, że nie jest uszkodzony lub zabrudzony.
3. Trzymając główną część inhalatora odkręcić i usunąć z niego ustnik. Położyć ustnik na czystej suchej powierzchni.
4. Rozdzielić dawki poranne i wieczorne z blistra z kapsułkami.
5. Zedrzeć folię z blistra z kapsułkami, aby odsłonić jedną kapsułkę TOBI Podhaler, i wyjąć kapsułkę z blistra.
6. Natychmiast włożyć kapsułkę do komory inhalatora. Założyć ustnik i mocno go przykręcić aż do wyczucia oporu. Ustnika nie należy przykręcać zbyt mocno.
7. Aby nakłuć kapsułkę, należy trzymać inhalator ustnikiem do dołu i zdecydowanie, najdalej jak to możliwe, wcisnąć przycisk kciukiem, a następnie zwolnić przycisk.
8. Wykonać głęboki wydech z dala od inhalatora.
9. Szczelnie objąć ustnik ustami. Głęboko wciągnąć proszek za pomocą jednego długiego wdechu.

10. Wyjąć inhalator z ust i wstrzymać oddech na około 5 sekund, następnie wykonać normalny wydech z dala od inhalatora.
11. Po wykonaniu kilku normalnych oddechów z dala od inhalatora, wykonać drugą inhalację z tej samej kapsułki.
12. Odkręcić ustnik i usunąć kapsułkę z komory inhalatora.
13. Obejrzeć zużytą kapsułkę. Powinna być przekłuta i pusta.
 - Jeżeli kapsułka wygląda na przekłutą, ale nadal znajduje się w niej proszek, należy ponownie włożyć ją do inhalatora i wykonać kolejne dwie inhalacje. Ponownie obejrzeć kapsułkę.
 - Jeżeli kapsułka nie wygląda na przekłutą, należy ponownie włożyć ją do inhalatora, zdecydowanie wcisnąć przycisk, najdalej jak to jest możliwe, i zrobić dwie kolejne inhalacje. Jeżeli teraz kapsułka jest nadal pełna i nadal nie została przekłuta, należy zastąpić inhalator inhalatorem zapasowym i ponownie przeprowadzić inhalację.
14. Wyrzucić pustą kapsułkę.
15. Przeprowadzić inhalację pozostałych 3 kapsułek wchodzących w skład dawki, postępując zgodnie z opisem podanym powyżej począwszy od punktu 5.
16. Założyć ustnik i przykręcić go mocno do momentu napotkania oporu. Po przyjęciu całkowitej dawki (4 kapsułki), wytrzeć ustnik czystą suchą ściereczką.
17. Włożyć inhalator do futerału i szczelnie go zamknąć. Nie myć inhalatora wodą.

Patrz również punkt 4.2.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/652/001-003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lipca 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 lutego 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO (ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TOBI Podhaler 28 mg proszek do inhalacji w kapsułkach twardych
tobramycyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 28 mg tobramycyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera 1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholinę (DSPC), wapnia chlorek oraz kwas siarkowy (do regulacji pH).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do inhalacji w kapsułkach twardych

56 kapsułek + 1 inhalator

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie wziewne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Używać tylko z inhalatorem dostarczonym w opakowaniu.

Inhalator należy zawsze przechowywać w futerale.

Nie połykać kapsułek.

4 kapsułki = 1 dawka

Tutaj unieść w celu otwarcia.

(Widoczne jedynie na wewnętrznym wieczku zewnętrznego pudełka tekturowego opakowania jednostkowego)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4 kapsułki = 1 dawka

Nie należy wypychać kapsułek przez folię blistra.

Rozerwać blister wzdłuż, a następnie w poprzek, po perforacji, patrz rysunki (a) i (b).

Następnie zderzyć folię z blistra zwijając ją tak, aby odsłonić pojedynczą kapsułkę, patrz rysunki (c) i (d). Należy przytrzymać folię w miejscu zwijania.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI
--

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i wyjąć z opakowania wyłącznie bezpośrednio przed użyciem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/652/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

TOBI Podhaler

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TYGODNIOWE POŚREDNIE PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TOBI Podhaler 28 mg proszek do inhalacji w kapsułkach twardych
tobramycyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 28 mg tobramycyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera 1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholinę (DSPC), wapnia chlorek oraz kwas siarkowy (do regulacji pH).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do inhalacji w kapsułkach twardych

56 kapsułek + 1 inhalator
Część opakowania zbiorczego. Nie należy sprzedawać oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie wziewne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Używać tylko z inhalatorem dostarczonym w opakowaniu.
Inhalator należy zawsze przechowywać w futerale.
Nie połykać kapsułek.
4 kapsułki = 1 dawka
Tutaj unieść w celu otwarcia.

(Widoczne jedynie na wewnętrznym wieczku pośredniego pudełka tekturowego opakowania zbiorczego)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
4 kapsułki = 1 dawka
Nie należy wypychać kapsułek przez folię blistra.
Rozerwać blister wzdłuż, a następnie w poprzek, po perforacji, patrz rysunki (a) i (b).
Następnie zderzyć folię z blistra zwijając ją tak, aby odsłonić pojedynczą kapsułkę, patrz rysunki (c) i (d). Należy przytrzymać folię w miejscu zwijania.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i wyjąć z opakowania wyłącznie bezpośrednio przed użyciem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

miesięczne opakowanie zbiorcze
dwa miesięczne opakowania zbiorcze owinięte
folią

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

TOBI Podhaler

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TOBI Podhaler 28 mg proszek do inhalacji w kapsułkach twardych
tobramycyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 28 mg tobramycyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera 1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholinę (DSPC), wapnia chlorek oraz kwas siarkowy (do regulacji pH).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do inhalacji w kapsułkach twardych

Opakowanie zbiorcze: 224 kapsułki (4 opakowania po 56 kapsułek + 1 inhalator) + inhalator
zapasowy.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie wziewne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Używać tylko z inhalatorem dostarczonym w opakowaniu.

Inhalator należy zawsze przechowywać w futerałach.

Nie połykać kapsułek.

Tutaj unieść w celu otwarcia.

Opakowanie zawiera 1 zapasowy inhalator. Należy go użyć, jeśli inhalator przeznaczony do
tygodniowej terapii nie działa poprawnie, jest wilgotny lub upadł na podłogę.

*(Widoczne jedynie na wewnętrznym wieczku zewnętrznego pudełka tekturowego opakowania
zbiorczego)*

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Nie używać inhalatora i jego futerału dłużej niż przez 1 tydzień.

Po 1 tygodniu stosowania należy wyrzucić inhalator razem z futerałem.

Do przyjęcia JEDNEJ pełnej dawki potrzebne są CZTERY kapsułki.

4 kapsułki = 1 dawka

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI
--

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i wyjąć z opakowania wyłącznie bezpośrednio przed użyciem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/652/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

TOBI Podhaler

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

MIESIĘCZNE POŚREDNIE PUDEŁKO TEKSTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO SKŁADAJĄCE SIĘ Z 2 MIESIĘCZNYCH OPAKOWAŃ, Z KTÓRYCH KAŻDE ZAWIERA 4 TYGODNIOWE OPAKOWANIA (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TOBI Podhaler 28 mg proszek do inhalacji w kapsułkach twardych
tobramycyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 28 mg tobramycyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera 1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholinę (DSPC), wapnia chlorek oraz kwas siarkowy (do regulacji pH).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do inhalacji w kapsułkach twardych

224 kapsułki + 5 inhalatorów

Miesięczne opakowanie. Część opakowania zbiorczego. Nie należy sprzedawać oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie wziewne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Używać tylko z inhalatorem dostarczonym w opakowaniu.

Inhalator należy zawsze przechowywać w futerałach.

Nie połykać kapsułek.

Tutaj unieść w celu otwarcia.

Opakowanie zawiera 1 zapasowy inhalator. Należy go użyć, jeśli inhalator przeznaczony do tygodniowej terapii nie działa poprawnie, jest wilgotny lub upadł na podłogę.

(Widoczne jedynie na wewnętrznym wieczku zewnętrznego pudełka teksturego opakowania zbiorczego)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Nie używać inhalatora i jego futerału dłużej niż przez 1 tydzień.

Po 1 tygodniu stosowania należy wyrzucić inhalator razem z futerałem.

Do przyjęcia JEDNEJ pełnej dawki potrzebne są CZTERY kapsułki.

4 kapsułki = 1 dawka

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI
--

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i wyjąć z opakowania wyłącznie bezpośrednio przed użyciem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/652/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

TOBI Podhaler

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ETYKIETA NA OPAKOWANIU ZBIORCZYM OWINIĘTYM FOLIĄ SKŁADAJĄCYM SIĘ Z 2 MIESIĘCZNYCH OPAKOWAŃ, Z KTÓRYCH KAŻDE ZAWIERA 4 TYGODNIOWE OPAKOWANIA (ZAWIERA BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TOBI Podhaler 28 mg, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych
tobramycyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 28 mg tobramycyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera 1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholinę (DSPC), wapnia chlorek oraz kwas siarkowy (do regulacji pH).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do inhalacji w kapsułkach twardych

Opakowanie zbiorcze: 448 kapsułek (2 opakowania po 224 kapsułki + 5 inhalatorów).

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie wziewne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Używać tylko z inhalatorem dostarczonym w opakowaniu.

Inhalator należy zawsze przechowywać w futerale.

Nie połykać kapsułek.

Tutaj unieść w celu otwarcia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i wyjąć z opakowania wyłącznie bezpośrednio przed użyciem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/652/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

TOBI Podhaler

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TOBI Podhaler 28 mg proszek do inhalacji w kapsułkach twardych
tobramycyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatis Healthcare Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Tylko do podania wziewnego. Nie połykać.
Kapsułkę należy użyć bezpośrednio po wyjęciu z blistra.
Nie należy wypychać kapsułek przez folię blistra.
4 kapsułki = 1 dawka

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

TOBI Podhaler 28 mg proszek do inhalacji w kapsułkach twardych tobramycyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek TOBI Podhaler i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku TOBI Podhaler
3. Jak przyjmować lek TOBI Podhaler
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek TOBI Podhaler
6. Zawartość opakowania i inne informacje
Instrukcja użycia z inhalatorem Podhaler (*na odwrocie*)

1. Co to jest lek TOBI Podhaler i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek TOBI Podhaler

Lek TOBI Podhaler zawiera antybiotyk tobramycynę. Antybiotyk ten należy do grupy nazywanej aminoglikozydami.

W jakim celu stosuje się lek TOBI Podhaler

Lek TOBI Podhaler stosuje się u chorujących na mukowiscydozę pacjentów w wieku 6 lat i starszych, w celu leczenia zakażeń płuc wywołanych przez bakterię zwaną *Pseudomonas aeruginosa*.

Aby osiągnąć najlepsze wyniki leczenia opisywanym lekiem, należy stosować go zgodnie z tą ulotką.

Jak działa TOBI Podhaler

Lek TOBI Podhaler jest proszkiem do inhalacji w kapsułkach. Podczas wdychania leku TOBI Podhaler, antybiotyk może bezpośrednio dotrzeć do płuc, aby zwalczać bakterie wywołujące zakażenie i ułatwić oddychanie.

Co to jest *Pseudomonas aeruginosa*

Jest to bardzo powszechnie występująca bakteria, która niemal u każdego chorego na mukowiscydozę w pewnym momencie życia wywołuje zakażenie płuc. Niektórzy pacjenci długo nie ulegają zakażeniu, podczas gdy inni ulegają mu we wczesnej młodości. Jest to jedna z najbardziej szkodliwych bakterii dla chorych na mukowiscydozę. Jeżeli zakażenie nie zostanie odpowiednio zwalczone, będzie prowadziło do postępującego uszkodzenia płuc, powodując dalsze problemy z oddychaniem.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku TOBI Podhaler

Kiedy nie przyjmować leku TOBI Podhaler

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na tobramycynę, na jakiekolwiek antybiotyki aminoglikozydowe lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Jeśli pacjenta dotyczą problemy wymienione powyżej, **należy powiedzieć o tym lekarzowi i pacjent**

nie powinien przyjmować leku TOBI Podhaler.

Jeśli podejrzewa się, że pacjent jest uczulony, należy poprosić lekarza o poradę.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli u pacjenta wystąpiły kiedykolwiek jakiekolwiek z wymienionych poniżej objawów:

- problemy ze słuchem (w tym szumy uszne i zawroty głowy) lub problemy ze słuchem, które występowały u matki po przyjęciu aminoglikozydu
- obecność niektórych wariantów genu (zmian w obrębie genu) związanych z zaburzeniami słuchu odziedziczonymi po matce
- problemy z nerkami
- nietypowe trudności w oddychaniu połączone ze świszczącym oddechem lub kaszlem, ucisk w klatce piersiowej
- krew w płwocinie (w odkrztuszonej wydzielinie)
- utrzymujące się lub pogarszające się z czasem osłabienie mięśni, objaw głównie związany z miastenią lub chorobą Parkinsona.

Jeśli pacjenta dotyczą problemy wymienione powyżej, **należy powiedzieć o tym lekarzowi przed rozpoczęciem stosowania leku TOBI Podhaler.**

Jeśli pacjent ma 65 lat lub więcej, lekarz może wykonać dodatkowe badania przed podjęciem decyzji czy lek TOBI Podhaler będzie odpowiedni do leczenia.

Leki wziewne mogą wywoływać ucisk w klatce piersiowej i świszczący oddech, a objawy te mogą wystąpić natychmiast po inhalacji leku TOBI Podhaler. Pierwszą dawkę leku TOBI Podhaler przyjmuje się pod nadzorem lekarza i lekarz oceni czynność płuc przed przyjęciem dawki i po jej przyjęciu. Lekarz może poprosić, aby inne odpowiednie leki przyjmować przed przyjęciem leku TOBI Podhaler.

Leki wziewne mogą również wywołać kaszel i może on pojawić się podczas stosowania leku TOBI Podhaler. Jeżeli kaszel utrzymuje się i jest uporczywy, należy porozmawiać z lekarzem.

Szczepki *Pseudomonas* mogą z czasem stać się odporne na antybiotyk stosowany w leczeniu. Oznacza to, że z upływem czasu lek TOBI Podhaler może nie działać tak dobrze jak powinien. W razie obaw należy porozmawiać o tym z lekarzem.

Stosowanie tobramycyny lub innych antybiotyków aminoglikozydowych w zastrzykach może czasami prowadzić do utraty słuchu, zawrotów głowy i uszkodzenia nerek.

Dzieci

Leku TOBI Podhaler nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 6 lat.

Lek TOBI Podhaler a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Podczas stosowania leku TOBI Podhaler nie należy przyjmować następujących leków:

- furosemid lub kwas etakrynowy - leki moczopędne
- inne leki o właściwościach moczopędnych, takie jak mocznik lub mannitol podawany dożylnie
- inne leki, które mogą uszkadzać nerki lub słuch.

Wymienione niżej leki mogą zwiększyć ryzyko działań niepożądanych, jeżeli są przyjmowane, gdy pacjent jednocześnie otrzymuje **zastrzyki** z tobramycyny lub innych antybiotyków aminoglikozydowych.

- Amfoterycyna B, cefalotyna, polimiksyny (stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych), cyklosporyna, takrolimus (stosowane w celu osłabienia czynności układu odpornościowego). Leki te mogą uszkadzać nerki.

- Związki platyny, takie jak karboplatyna i cisplatyna (stosowane w leczeniu niektórych rodzajów nowotworów). Leki te mogą uszkadzać nerki lub słuch.
- Antycholinesterazy, takie jak neostygmina i pirydostygmina (stosowane w leczeniu niedowładu mięśni) lub toksyna botulinowa. Leki te mogą powodować odczuwanie pogorszenia lub faktyczne pogorszenie się niedowładu mięśni.

Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z wymienionych powyżej leków, należy omówić to z lekarzem przed rozpoczęciem przyjmowania leku TOBI Podhaler.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo czy inhalowanie leku przez kobietę ciężarną wywołuje działania niepożądane.

Tobramycyna i inne antybiotyki aminoglikozydowe podawane w zastrzykach mogą zaszkodzić nienarodzonemu dziecku, na przykład powodując głuchotę.

Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna porozmawiać z lekarzem przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek TOBI Podhaler nie wpływa lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak przyjmować lek TOBI Podhaler

Lek TOBI Podhaler należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Opiekun powinien pomagać dziecku rozpoczynającemu stosowanie leku TOBI Podhaler, szczególnie dziecku w wieku 10 lat lub młodszemu, oraz powinien je nadzorować dopóki nie nauczy się właściwego samodzielnego stosowania inhalatora Podhaler.

Jaka jest dawka leku TOBI Podhaler

Należy inhalować zawartość 4 kapsułek dwa razy na dobę (4 kapsułki rano i 4 kapsułki wieczorem), za pomocą inhalatora Podhaler.

Dawka jest taka sama dla wszystkich pacjentów w wieku 6 lat i starszych. Nie należy przekraczać zalecanej dawki.

Kiedy przyjmować lek TOBI Podhaler

Przyjmowanie kapsułek o tej samej porze każdego dnia pomaga pamiętać o ich przyjmowaniu. Zawartość 4 kapsułek należy inhalować dwa razy na dobę w następujący sposób:

- rano przyjąć zawartość 4 kapsułek za pomocą inhalatora Podhaler;
- wieczorem przyjąć zawartość 4 kapsułek za pomocą inhalatora Podhaler;
- przerwa pomiędzy dawkami powinna być zbliżona do 12 godzin i musi wynosić co najmniej 6 godzin.

Jeśli pacjent przyjmuje drogą wziewną kilka różnych leków i stosuje jeszcze inne leczenie mukowiscydozy, lek TOBI Podhaler powinien przyjmować na samym końcu. Kolejność przyjmowania leków należy uzgodnić z lekarzem.

Jak przyjmować lek TOBI Podhaler

- Lek wyłącznie do podawania wziewnego.
- Nie połykać kapsułek.
- Kapsułki można przyjmować wyłącznie za pomocą inhalatora znajdującego się w opakowaniu. Kapsułki powinny pozostawać w blistrze aż do momentu użycia.

- Rozpoczynając nowe opakowanie kapsułek przeznaczone do tygodniowej terapii, należy zacząć używać nowego inhalatora dołączonego do opakowania. Każdego inhalatora można używać tylko przez 7 dni.
- W celu zapoznania się z instrukcjami dotyczącymi użycia inhalatora należy przeczytać informacje podane na końcu tej ulotki.

Jak długo należy przyjmować lek TOBI Podhaler

Po przyjmowaniu leku TOBI Podhaler przez 28 dni następuje 28-dniowa przerwa w przyjmowaniu leku. Po przerwie rozpoczyna się kolejny cykl.

Ważne jest, aby przyjmować lek dwa razy na dobę przez 28 dni leczenia i aby przestrzegać cyklu z 28-dniowymi okresami przyjmowania leku przeplatanych 28-dniowymi okresami przerwy.



Przyjmowanie leku TOBI Podhaler	Przerwa w przyjmowaniu leku TOBI Podhaler
Przyjmować lek TOBI Podhaler codziennie dwa razy na dobę przez 28 dni.	Nie przyjmować leku TOBI Podhaler przez kolejne 28 dni.



Powtórzyć cykl

Należy kontynuować przyjmowanie leku TOBI Podhaler zgodnie z zaleceniem lekarza.

W razie pytań na temat jak długo należy przyjmować lek TOBI Podhaler, należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku TOBI Podhaler

W przypadku przyjęcia zbyt dużej dawki leku TOBI Podhaler, należy jak najszybciej powiadomić o tym lekarza. W razie połknięcia leku TOBI Podhaler nie należy się obawiać, ale trzeba jak najszybciej powiadomić o tym lekarza.

Pominięcie przyjęcia leku TOBI Podhaler

W przypadku pominięcia przyjęcia leku TOBI Podhaler, jeżeli do przyjęcia następnej dawki pozostaje co najmniej 6 godzin, należy jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę. W przeciwnym wypadku, należy odczekać do czasu przyjęcia kolejnej dawki. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U pacjentów z mukowiscydozą może występować wiele objawów choroby. Objawy te mogą nadal występować podczas stosowania leku TOBI Podhaler, ale nie powinny występować częściej ani być bardziej nasilone.

Jeżeli wydaje się, że podczas przyjmowania leku TOBI Podhaler nastąpiło pogorszenie podstawowej choroby płuc pacjenta, **należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.**

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie

- Nietypowe trudności w oddychaniu, ze świszczącym oddechem lub kaszlem i uciskiem w klatce

piersiowej (często).

Jeśli wystąpi którykolwiek z powyższych objawów, **należy zakończyć przyjmowanie leku TOBI Podhaler i natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.**

- Krwiorucie (bardzo często)
- Osłabienie słuchu (dzwonienie w uszach jest możliwym sygnałem ostrzegającym o utracie słuchu), dźwięki (takie jak szumy) w uszach (często).
- Mała objętość moczu, wymioty, splątanie i obrzęk nóg, kostek lub stóp, ponieważ mogą to być objawy nagłego zmniejszenia czynności nerek (częstość nieznana).

Jeśli wystąpi którykolwiek z powyższych objawów, **należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.**

Do innych działań niepożądanych mogą należeć

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)

- Duszność
- Kaszel, kaszel z odpluwaniem, zmiana głosu (chrypka)
- Ból gardła
- Gorączka

Często (mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 10 osób)

- Świszczący oddech, rzęzenie (szmery oddechowe)
- Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, ból klatki piersiowej pochodzenia mięśniowego lub szkieletowego
- Uczucie zatkania nosa
- Krwawienie z nosa
- Wymioty, nudności
- Biegunka
- Wysypka
- Zaburzenia smaku
- Utrata głosu

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Ogólne złe samopoczucie
- Zmiana zabarwienia odkrztuszanej wydzieliny (plwociny)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek TOBI Podhaler

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku lub blistrze.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Kapsułkę należy użyć natychmiast po wyjęciu z blistra.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek TOBI Podhaler

- Substancją czynną leku jest tobramycyna. Jedna kapsułka zawiera 28 mg tobramycyny.
- Pozostałe składniki to: DSPC (1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina), wapnia chlorek, kwas siarkowy (do regulacji pH).

Jak wygląda lek TOBI Podhaler i co zawiera opakowanie

Lek TOBI Podhaler proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, to biały lub białawy proszek do inhalacji, znajdujący się w przezroczystych bezbarwnych kapsułkach twardych z niebieskim napisem „MYL TPH”, wydrukowanym na jednej części kapsułki i niebieskim logo firmy Mylan, wydrukowanym na drugiej części kapsułki.

Lek TOBI Podhaler jest dostępny w opakowaniach zawierających tyle kapsułek, ile wystarcza do przeprowadzenia miesięcznej terapii: opakowanie zawiera 4 pudełka tekturowe do tygodniowej terapii i zapasowy inhalator Podhaler w futerale.

Każde pudełko tekturowe do tygodniowej terapii zawiera 7 blistrów po 8 kapsułek i inhalator Podhaler w futerale.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

56 kapsułek twardych z proszkiem do inhalacji i jeden inhalator (opakowanie przeznaczone do tygodniowej terapii)

224 (4 × 56) kapsułki twarde z proszkiem do inhalacji i 5 inhalatorów (opakowanie zbiorcze przeznaczone do miesięcznej terapii)

448 (8 × 56) kapsułek twardych z proszkiem do inhalacji i 10 inhalatorów (dwa opakowania zbiorcze przeznaczone do miesięcznej terapii owinięte folią)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Viatis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Viatriis

Tél/Tel: +32 2 658 61 00

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Danmark

Viatriis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 210 0100002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

France

Viatriis Santé

Tél: +33 1 40 80 15 55

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.

Tel: +39 0261246921

Lietuva

Viatriis UAB

Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis

Tél/Tel: +32 2 658 61 00

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: +36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: +356 21 22 01 74

Nederland

Mylan Healthcare B.V.

Tel: +31 20 426 3300

Norge

Viatriis AS

Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich

Viatriis Austria GmbH

Tel: + 43 1 86 390

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

Portugal

Viatriis Healthcare, Lda.

Tel: +351 214 127 200

România

BGP PRODUCTS SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: +386 1 236 31 80

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Sverige
Viatris AB
Tel: +46 8 630 19 00

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>

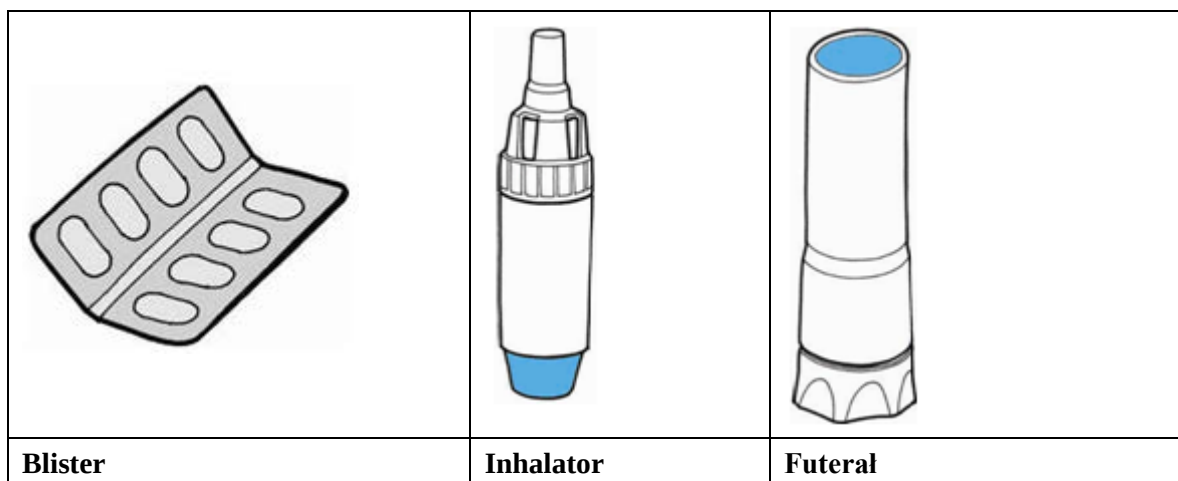
INSTRUKCJA UŻYCIA INHALATORA PODHALER

Należy uważnie przeczytać następującą instrukcję użycia w celu zapoznania się ze sposobem używania inhalatora Podhaler.

Zawartość opakowania leku TOBI Podhaler do tygodniowej terapii

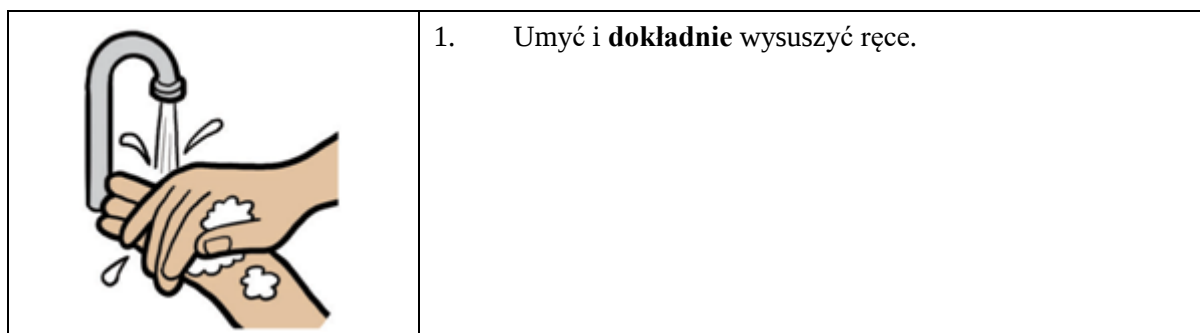
Każde pudełko tekturowe leku TOBI Podhaler do tygodniowej terapii zawiera:

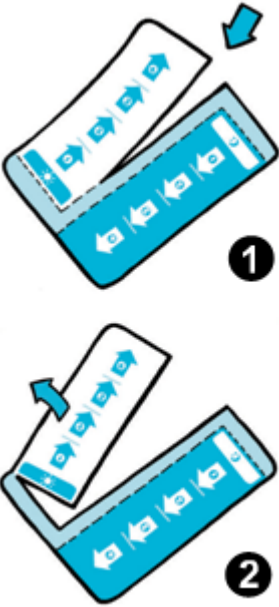
- 1 inhalator (urządzenie Podhaler) wraz z futerałem.
- 7 blistrów (jeden blister na każdy dzień tygodnia).
- Każdy blister zawiera 8 kapsułek (co odpowiada dobowej dawce leku: zawartość 4 kapsułek należy przyjąć rano i zawartość 4 kapsułek należy przyjąć wieczorem).



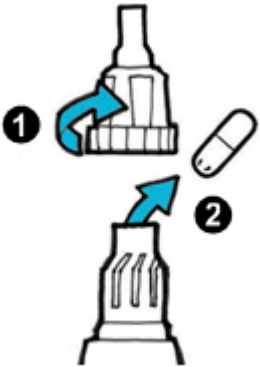
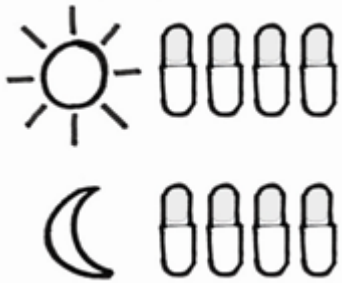
Jak przyjmować lek za pomocą inhalatora Podhaler

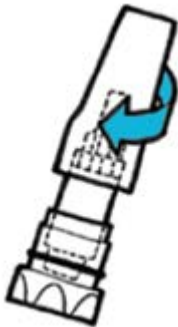
- **Stosować wyłącznie inhalator znajdujący się w opakowaniu leku.** Nie przyjmować kapsułek TOBI Podhaler za pomocą jakiegokolwiek innego inhalatora ani nie używać inhalatora Podhaler do przyjmowania żadnych innych leków.
- Rozpoczynając nowe opakowanie przeznaczone do tygodniowej terapii, należy zastosować nowy inhalator Podhaler znajdujący się w opakowaniu. Każdy inhalator Podhaler należy używać tylko przez 7 dni. W celu uzyskania informacji o utylizacji niewykorzystanych leków i inhalatorów należy zapytać farmaceutę.
- **Nie polykać kapsułek.** Proszek zawarty w kapsułkach służy do inhalacji.
- Kapsułki należy zawsze przechowywać w blisterze do momentu, gdy mają być użyte. Nie należy „na zapas” wyjmować kapsułek z blistra.
- Kiedy nie używa się inhalatora Podhaler, należy go przechowywać w szczelnie zamkniętym futerał.



	2. • Tuż przed użyciem wyjąć inhalator z futerału, przytrzymując jego podstawę i przekręcając górną część w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara. • Odłożyć na bok górną część futerału. • Sprawdzić, czy inhalator nie jest uszkodzony lub zabrudzony. • Ustawić inhalator pionowo w podstawie futerału.
	3. • Trzymając inhalator odkręcić ustnik, przekręcając go w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara. • Położyć ustnik na czystej suchej powierzchni.
	4. Rozerwać blister wzdłuż, a następnie w poprzek, po perforacji, jak pokazano na rysunkach 1 i 2.
	5. • Zedrzeć folię z blistra tak, aby odsłonić tylko jedną kapsułkę. • Wyjąć kapsułkę z blistra.

	6. • Natychmiast włożyć kapsułkę do komory inhalatora (1). • Założyć ustnik. • Mocno przykręcić ustnik aż do wyczucia oporu. Ustnika nie należy przykręcać zbyt mocno (2).
	7. • Należy trzymać inhalator ustnikiem do dołu. • Aby nakłuć kapsułkę, należy jak najmocniej wcisnąć kciukiem niebieski przycisk, a następnie zwolnić przycisk. • Wszystko jest teraz gotowe do rozpoczęcia inhalacji zawartości kapsułki za pomocą dwóch oddzielnych wdechów (Punkty 8 i 9).
	8. Inhalacja zawartości kapsułki – pierwszy wdech Przed włożeniem ustnika do ust wykonać głęboki wydech poza inhalatorem. Szczelnie objąć ustnik ustami. Głęboko wciągnąć proszek za pomocą jednego długiego wdechu. Wyjąć inhalator z ust i wstrzymać oddech na około 5 sekund. Następnie wykonać normalny wydech z dala od inhalatora.
	9. Inhalacja zawartości kapsułki – drugi wdech • Wykonać kilka normalnych oddechów z dala od inhalatora. • Następnie wykonać drugi wdech z tej samej kapsułki, powtarzając instrukcje podane w punkcie 8.

	10. Odkręcić ustnik (1) i wyjąć kapsułkę z komory inhalatora (2).
	11. Obejrzeć zużytą kapsułkę. Powinna być przekłuta i pusta. Jeżeli kapsułka jest pusta, należy ją wyrzucić.
	Jeżeli kapsułka wygląda na przekłutą, ale nadal znajduje się w niej proszek, należy: • ponownie włożyć kapsułkę do komory inhalatora (punkt 6); kapsułkę należy włożyć do komory inhalatora przekłutym końcem; • ponownie założyć ustnik i wykonać instrukcje podane w punktach 8, 9 i 10.
	Jeżeli kapsułka nie wygląda na przekłutą, należy: • ponownie włożyć kapsułkę do komory inhalatora (punkt 6); • ponownie założyć ustnik i wykonać instrukcje podane w punktach 7, 8 i 9. • Jeżeli teraz kapsułka jest nadal pełna i nadal nie wygląda na przekłutą, należy zastąpić inhalator inhalatorem zapasowym i wykonać instrukcje podane w punktach 2, 3, 6, 7, 8, 9 i 10.
	12. Pozostałe trzy kapsułki należy przyjąć w taki sam sposób. • Dla każdej kolejnej kapsułki należy wykonać instrukcje podane w punktach 5, 6, 7, 8, 9, 10 i 11. • Wszystkie zużyte kapsułki należy wyrzucić.

	13. • Założyć ustnik i przykręcić go mocno do oporu. Po przyjęciu całkowitej dawki (4 kapsułki), wytrzeć ustnik czystą suchą ściereczką. • Nie myć inhalatora wodą.
	14. • Włożyć inhalator do futerału. • Szczelnie zamknąć futerał, przekręcając jego górną część w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara.

Należy PAMIĘTAĆ

- Lek wyłącznie do podawania wziewnego.
- **Nie połykać kapsułek TOBI Podhaler.**
- **Używać wyłącznie inhalatora znajdującego się w opakowaniu.**
- Zawsze przechowywać kapsułki TOBI Podhaler w blistrze. Wyjmować kapsułkę wyłącznie bezpośrednio przez użyciem. Nie przechowywać kapsułek w inhalatorze.
- Zawsze przechowywać kapsułki TOBI Podhaler i inhalator w suchym miejscu.
- Nigdy nie wkładać kapsułek TOBI Podhaler bezpośrednio do ustnika inhalatora.
- Podczas przekłuwania kapsułki należy zawsze trzymać inhalator ustnikiem do dołu.
- Nie naciskać przycisku do przekłuwania więcej niż jeden raz podczas jednorazowego przekłuwania kapsułki.
- Nigdy nie dmuchać do ustnika inhalatora.
- Nigdy nie myć inhalatora Podhaler wodą. Inhalator musi pozostawać suchy i należy przechowywać go w futerale.

Informacje dodatkowe

Czasami bardzo małe kawałki kapsułki mogą przedostać się przez osłonę i dostać się do ust.

- Można wtedy wyczuć te kawałki na języku.
- Połknięcie lub inhalacja tych kawałków nie jest szkodliwa dla zdrowia.
- Prawdopodobieństwo, że kapsułka rozpadnie się na kawałki jest większe, jeżeli kapsułka zostanie przypadkowo przekłuta więcej niż jeden raz lub jeśli inhalator nie będzie trzymany ustnikiem w dół w czasie wykonywania instrukcji podanych w punkcie 7.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących tobramycyny (proszek do inhalacji w kapsułkach) wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

Biorąc pod uwagę dostępne w literaturze dane dotyczące nefrotoksyczności, w tym w niektórych przypadkach ścisły związek czasowy i ustąpienie objawów po odstawieniu, PRAC uważa, że związek przyczynowy między tobramycyną (proszek do inhalacji w kapsułkach) a ostrym uszkodzeniem nerek (AKI) jest co najmniej uzasadnioną możliwością. PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających tobramycynę (proszek do inhalacji w kapsułkach) należy odpowiednio zmienić.

Komitety CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących tobramycyny (proszek do inhalacji w kapsułkach) CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną tobramycynę (proszek do inhalacji w kapsułkach) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitety CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.