

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

TOBI Podhaler 28 mg prašak inhalata, tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 28 mg tobramicina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak inhalata, tvrda kapsula

Prozirne bezbojne kapsule koje sadrže bijeli do gotovo bijeli prašak, s oznakom „MYL TPH“ otisnutom plavom bojom na jednom dijelu kapsule i logotipom Mylana otisnutim plavom bojom na drugom dijelu kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

TOBI Podhaler je indiciran za supresivno liječenje kronične plućne infekcije uzrokovane bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* u odraslih i djece u dobi od 6 i više godina s cističnom fibrozom.

Vidjeti dijelove 4.4 i 5.1 za podatke u različitim dobnim skupinama.

Moraju se uzeti u obzir službene smjernice za primjerenu uporabu antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza TOBI Podhalera jednaka je za sve bolesnike u odobrenom dobnom rasponu, bez obzira na dob ili tjelesnu težinu. Preporučena doza je 112 mg tobramicina (4 x 28 mg kapsule), koja se primjenjuje dvaput na dan tijekom 28 dana. TOBI Podhaler se uzima u naizmjeničnim ciklusima od 28 dana uzimanja terapije, nakon čega slijedi 28 dana neuzimanja terapije. Ove dvije doze (svaka od po 4 kapsule) treba inhalirati u razmaku koji iznosi što je bliže moguće 12 sati te nije manji od 6 sati.

Propuštena doza

U slučaju propuštene doze pri čemu je do sljedeće doze ostalo najmanje 6 sati, bolesnik treba uzeti dozu čim bude moguće. U suprotnom, bolesnik treba čekati sljedeću dozu i ne inhalirati više kapsula kako bi nadoknadio propuštenu dozu.

Trajanje liječenja

Liječenje TOBI Podhalerom treba nastaviti ciklički dokle god liječnik smatra da bolesnik ima kliničke koristi od liječenja TOBI Podhalerom. Ako je uočljivo kliničko pogoršanje stanja pluća, potrebno je razmisliti o dodatnoj ili nekoj drugoj antipseudomonalnoj terapiji. Vidjeti također informacije o kliničkoj koristi i podnošljivosti u dijelovima 4.4, 4.8 i 5.1.

Posebne populacije

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Nema dovoljno podataka za ovu populaciju koji bi opravdali preporuku za ili protiv prilagodbe doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Tobramicin se prvenstveno izlučuje nepromijenjen u mokraći pa se očekuje da će bubrežna funkcija utjecati na izloženost tobramicinu. Bolesnici koji imaju serumski kreatinin 2 mg/dl ili više i dušik iz uree u krvi (engl. *blood urea nitrogen*, BUN) 40 mg/dl ili više nisu bili uključeni u klinička ispitivanja pa nema podataka za ovu populaciju na temelju kojih bi se mogla donijeti preporuka za ili protiv prilagođavanja doze s TOBI Podhalerom. Mora se postupati oprezno kada se TOBI Podhaler propisuje bolesnicima s potvrđenom ili suspektnom bubrežnom disfunkcijom.

Molimo vidjeti i informacije o nefrotoksičnosti u dijelu 4.4.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Budući da se tobramicin ne metabolizira, ne očekuje se utjecaj oštećenja funkcije jetre na izloženost tobramicinu.

Bolesnici nakon presađivanja organa

Ne postoje primjereni podaci za primjenu TOBI Podhalera u bolesnika nakon presađivanja organa. Ne mogu se dati preporuke za ili protiv prilagođavanja doze za bolesnike nakon presađivanja organa.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost TOBI Podhalera u djece u dobi ispod 6 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za inhaliranje.

TOBI Podhaler se primjenjuje inhalacijom korištenjem uređaja Podhaler (vidjeti dio 6.6 za detaljne upute za uporabu). Ne smije se primjenjivati nikakvim drugim putem ili korištenjem bilo kojeg drugog inhalatora.

Pružatelji skrbi trebaju pomoći djeci koja započinju liječenje TOBI Podhalerom, osobito onima u dobi od 10 ili manje godina, te ih trebaju nastaviti nadzirati dok nisu u stanju pravilno koristiti Podhaler uređaj bez pomoći.

TOBI Podhaler kapsule se ne smiju gutati. Svaku TOBI Podhaler kapsulu potrebno je inhalirati u dva udisaja sa zadržavanjem daha i provjeriti da je prazna.

Ako bolesnici primaju nekoliko različitih inhalacijskih lijekova i respiratornu fizioterapiju, preporučuje se da se TOBI Podhaler uzima posljednji.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar i bilo koji aminoglikozid, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ototoksičnost

Ototoksičnost, koja se manifestira kao auditivna toksičnost (gubitak sluha) i kao vestibularna toksičnost, zabilježena je vezano uz primjenu parenteralnih aminoglikozida. Vestibularna toksičnost može se manifestirati kao vrtoglavica, ataksija ili omaglica. Tinitus može biti simptom koji upozorava na ototoksičnost te stoga pojava ovog simptoma zahtijeva oprez.

Gubitak sluha i tinitus zabilježeni su u bolesnika u kliničkim ispitivanjima TOBI Podhalera (vidjeti dio 4.8). Potreban je oprez kod propisivanja TOBI Podhalera bolesnicima s potvrđenom ili suspektom auditivnom ili vestibularnom disfunkcijom.

U bolesnika s bilo kojim dokazom auditivne disfunkcije, ili u onih s predisponirajućim rizikom, treba razmotriti audiološku obradu prije početka terapije TOBI Podhalerom.

Rizik od ototoksičnosti zbog varijanti mitohondrijske DNA

U bolesnika s određenim varijantama mitohondrijski kodiranog gena za 12S rRNA (*MT-RNR1*), osobito u onih s varijantom m.1555A > G opaženi su slučajevi ototoksičnosti povezane s aminoglikozidima. Ototoksičnost se u nekih bolesnika pojavila čak i kada su njihove razine aminoglikozida u serumu bile unutar preporučenog raspona. U slučajevima kada u obiteljskoj anamnezi s majčine strane postoji poznata anamneza ototoksičnosti povezane s uporabom aminoglikozida ili je u bolesnika poznata varijanta mitohondrijske DNA možda će biti potrebno razmotriti zamjensko liječenje lijekovima koji nisu aminoglikozidi, osim ako težina infekcije i nedostatak sigurne i učinkovite zamjenske terapije premašuju povećan rizik od trajnog gubitka sluha.

Ako bolesnik prijavi tinitus ili gubitak sluha tijekom terapije TOBI Podhalerom, liječnik treba razmotriti upućivanje tog bolesnika na audiološku obradu.

Vidjeti također „Praćenje koncentracija tobramicina u serumu“ u nastavku.

Nefrotoksičnost

Nefrotoksičnost je zabilježena kod primjene parenteralnih aminoglikozida. Nefrotoksičnost nije uočena tijekom kliničkih ispitivanja TOBI Podhalera, međutim, nakon stavljanja lijeka u promet prijavljena je akutna ozljeda bubrega (AOB) kod primjene inhalacijskog tobramicina (vidjeti dio 4.8). Potreban je oprez kod propisivanja TOBI Podhalera bolesnicima s potvrđenom ili suspektom bubrežnom disfunkcijom. Potrebno je ocijeniti početnu bubrežnu funkciju. Vrijednosti uree i kreatinina treba ponovno provjeriti nakon svakih 6 dovršenih ciklusa terapije TOBI Podhalerom.

Vidjeti također dio 4.2 i „Praćenje koncentracije tobramicina u serumu“ u nastavku.

Praćenje koncentracija tobramicina u serumu

U bolesnika s potvrđenom ili suspektom auditivnom ili bubrežnom disfunkcijom potrebno je pratiti koncentracije tobramicina u serumu. Ako u bolesnika koji prima TOBI Podhaler dođe do ototoksičnosti ili nefrotoksičnosti, potrebno je prekinuti terapiju tobramicinom dok koncentracija u serumu ne padne ispod 2 µg/ml.

Koncentracija u serumu veća od 12 µg/ml povezana je s toksičnošću tobramicina pa je liječenje potrebno prekinuti ako koncentracija prijeđe tu razinu.

Koncentracija tobramicina u serumu smije se kontrolirati samo pomoću validiranih metoda. Ne preporučuje se uzimanje uzorka vađenjem krvi iz prsta zbog rizika od kontaminacije uzorka.

Bronhospazam

Bronhospazam koji može nastupiti nakon inhalacije lijekova zabilježen je u kliničkim ispitivanjima i uz primjenu TOBI Podhalera. Bronhospazam se mora liječiti na klinički primjeren način.

Prva se doza TOBI Podhalera mora dati pod nadzorom, nakon uporabe bronhodilatatora ako je to dio terapije koju bolesnik trenutačno prima. FEV₁ se treba mjeriti prije i nakon inhalacije TOBI Podhalera.

Ako se utvrdi postojanje bronhospazma izazvanog terapijom, liječnik mora pažljivo ocijeniti premašuju li koristi od korištenja TOBI Podhalera rizike za bolesnika. Ako postoji sumnja na alergijsku reakciju, uzimanje TOBI Podhalera mora se prekinuti.

Kašalj

Kašalj je zabilježen uz primjenu TOBI Podhalera u kliničkim ispitivanjima. Na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja, prašak inhalata TOBI Podhaler bio je povezan s većom prijavljenom stopom kašlja u usporedbi s tobramicin otopinom za nebulizator (TOBI). Kašalj nije bio povezan s bronhospazmom. Veća je vjerojatnost da će djeca mlađa od 13 godina kašljati uslijed terapije TOBI Podhalerom nego stariji ispitanici.

Ako postoje dokazi o kontinuiranom kašlju izazvanom terapijom TOBI Podhalerom, liječnik treba razmotriti odobrenu tobramicin otopinu za nebulizator kao alternativnu terapiju. Ako ne dođe do promjene u kašlju, potrebno je razmotriti druge antibiotike.

Hemoptiza

Hemoptiza je komplikacija kod cistične fibroze i učestalija je u odraslih osoba. Bolesnici s hemoptizom (> 60 ml) bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja, pa ne postoje podaci o primjeni TOBI Podhalera u tih bolesnika. To se mora uzeti u obzir prije propisivanja TOBI Podhalera, budući da je prašak inhalata TOBI Podhaler bio povezan s višom stopom kašlja (vidjeti gore). Primjena TOBI Podhalera u bolesnika s klinički značajnom hemoptizom treba započeti ili nastaviti samo ako se smatra da koristi liječenja premašuju rizike od izazivanja daljnjeg krvarenja.

Druge mjere opreza

Bolesnike koji primaju istodobnu terapiju parenteralnim aminoglikozidom (ili bilo kojim lijekom koji utječe na bubrežno izlučivanje, kao što su diuretici) treba pratiti na klinički primjeren način uzimajući u obzir rizik od kumulativne toksičnosti. To uključuje praćenje koncentracija tobramicina u serumu. U bolesnika s predisponirajućim rizikom uzrokovanim prethodnom produljenom sistemskom terapijom aminoglikozidima moglo bi biti potrebno razmotriti bubrežne i audiološke pretrage prije početka terapije TOBI Podhalerom.

Vidjeti također „Praćenje koncentracija tobramicina u serumu“ gore.

Mora se oprezno postupati prilikom propisivanja TOBI Podhalera bolesnicima s poznatim ili suspektnim neuromuskularnim poremećajima kao što su mijastenija gravis ili Parkinsonova bolest. Aminoglikozidi mogu pogoršati mišićnu slabost zbog potencijalnog učinka na neuromuskularnu funkciju poput onog što ga izaziva kurare.

Razvoj *P. aeruginosa* rezistentnog na antibiotike i superinfekcija s drugim patogenima predstavljaju potencijalne rizike povezane s antibiotskom terapijom. U kliničkim ispitivanjima neki bolesnici koji su primali TOBI Podhaler pokazali su povećanje minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) aminoglikozida za testirane isolate *P. aeruginosa*. Uočena povišenja MIK-a velikim su dijelom bila reverzibilna tijekom razdoblja neuzimanja terapije.

Postoji teoretski rizik da bi bolesnici liječeni TOBI Podhalerom tijekom vremena mogli razviti isolate *P. aeruginosa* otporne na intravenski tobramicin (vidjeti dio 5.1). Razvoj rezistencije tijekom inhalacijske terapije tobramicinom mogao bi ograničiti mogućnosti liječenja tijekom akutnih egzacerbacija; to se mora pratiti.

Podaci za različite dobne skupine

U 6-mjesečnom (3 ciklusa liječenja) ispitivanju TOBI Podhalera u usporedbi s tobramicin otopinom za nebulizator, koje je uključivalo većinu odraslih bolesnika koji su imali iskustva s tobramicinom i kroničnu plućnu infekciju bakterijom *P. aeruginosa*, supresija gustoće *P. aeruginosa* u sputumu bila je slična u različitim dobnim grupama u obje skupine; međutim, povećanje u odnosu na početnu vrijednost FEV₁ bilo je veće u mlađim dobnim grupama (6 – < 20) nego u odrasloj grupi (20 godina i stariji) u obje terapijske skupine. Vidjeti također dio 5.1 za profil odgovora na TOBI Podhaler u

usporedbi s tobramicin otopinom za nebulizator. Odrasli bolesnici bili su skloniji učestalijim prekidima liječenja zbog manje podnošljivosti s TOBI Podhalerom nego s otopinom za nebulizator. Vidjeti također dio 4.8.

Ako je kliničko pogoršanje stanja pluća očito, potrebno je razmotriti dodatnu ili drugu antipseudomonalnu terapiju.

Uočene koristi za plućnu funkciju i supresiju *P. aeruginosa* moraju se procijeniti u kontekstu bolesnikove tolerancije na TOBI Podhaler.

Sigurnost i djelotvornost nisu proučavane u bolesnika s forsiranim ekspiratornim volumenom u 1 sekundi (FEV₁) < 25% ili > 80% predviđenog, ili u bolesnika koloniziranih bakterijom *Burkholderia cepacia*.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s TOBI Podhalerom. Na temelju profila interakcije za tobramicin nakon intravenske primjene i aerosolom, istodobna i/ili sekvencijska primjena TOBI Podhalera ne preporučuje se s drugim lijekovima koji imaju nefrotoksičan ili ototoksičan potencijal.

Istodobna primjena TOBI Podhalera s diuretičkim spojevima (kao što su etakrinska kiselina, furosemid, urea ili intravenski manitol) se ne preporučuje. Takvi spojevi mogu pojačati toksičnost aminoglikozida time što povišuju koncentracije antibiotika u serumu i tkivima.

Vidjeti također informacije o prethodnoj i istodobnoj primjeni sistemskih aminoglikozida i diuretika u dijelu 4.4.

Drugi lijekovi za koje je zabilježeno da povećavaju potencijalnu toksičnost parenteralno primijenjenih aminoglikozida uključuju:

- amfotericin B, cefalotin, ciklosporin, takrolimus, polimiksini (rizik od povećane nefrotoksičnosti);
- spojeve koji sadržavaju platinu (rizik od povećane nefrotoksičnosti i ototoksičnosti);
- antikolinesteraze, botulinum toksin (neuromuskularni učinci).

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika koji su primali TOBI Podhaler i nastavili uzimati alfa dornazu, bronhodilatatore, inhalacijske kortikosteroide i makrolide nisu pronađeni dokazi interakcija s tim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o uporabi tobramicina primijenjenog putem inhalacije u trudnica. Ispitivanja tobramicina na životinjama nisu pokazala teratogene učinke (vidjeti dio 5.3). Međutim, aminoglikozidi mogu uzrokovati oštećenje ploda (npr. kongenitalnu gluhoću) kad se u trudnice postigne visoka sistemska koncentracija lijeka. Sistemska izloženost nakon inhalacije TOBI Podhalera vrlo je niska, međutim TOBI Podhaler se ne smije koristiti tijekom trudnoće osim ako to nije neophodno, tj. kada koristi za majku premašuju rizike za plod. Bolesnice koje koriste TOBI Podhaler tijekom trudnoće, ili koje zatrudne dok uzimaju TOBI Podhaler, moraju biti obaviještene o potencijalnoj opasnosti za plod.

Dojenje

Tobramicin se izlučuje u majčino mlijeko nakon sistemske primjene. Količina tobramicina koja se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi nakon primjene inhalacijom nije poznata, iako se procjenjuje da je vrlo niska s obzirom na nisku sistemska izloženost. Zbog potencijalnog rizika od ototoksičnosti i nefrotoksičnosti u dojenčadi, mora se odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili liječenje TOBI Podhalerom, imajući u vidu važnost liječenja za majku.

Plodnost

Nije uočen nikakav utjecaj na plodnost mužjaka ili ženki u ispitivanjima na životinjama nakon supkutane primjene (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

TOBI Podhaler ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave u glavnom aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju sigurnosti TOBI Podhalera u usporedbi s tobramicin otopinom za nebulizator u bolesnika s cističnom fibrozom i infekcijom s *P. aeruginosa* bile su kašalj, produktivan kašalj, pireksija, dispneja, orofaringealna bol, disfonija i hemoptiza.

U placebo kontroliranom ispitivanju s TOBI Podhalerom, nuspojave za koje je zabilježena učestalost bila viša s TOBI Podhalerom nego s placebo bile su faringolaringealna bol, disgeuzija i disfonija.

Velika većina nuspojava zabilježenih s TOBI Podhalerom bila je blaga ili umjerena, a njihova težina nije se razlikovala između ciklusa ili između cijelog razdoblja ispitivanja i razdoblja inhalacije lijeka.

Tablični sažetak nuspojava

Nuspojave u Tablici 1 navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su poredane po učestalosti, od najučestalijih prema manje učestalim. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane od težih prema blažima. Uz to, za svaku je nuspojavu navedena i odgovarajuća kategorija učestalosti na temelju sljedećeg načela (CIOMS III): vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Učestalosti u Tablici 1 temelje se na stopi prijava iz aktivno kontroliranog ispitivanja.

Tablica 1 Nuspojave

Nuspojave	Kategorija učestalosti
Poremećaji uha i labirinta	
Gubitak sluha	Često
Tinitus	Često
Krvožilni poremećaji	
Hemoptiza	Vrlo često
Epistaksa	Često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Dispneja	Vrlo često
Disfonija	Vrlo često
Produktivan kašalj	Vrlo često
Kašalj	Vrlo često
Piskanje	Često
Šumovi	Često
Nelagoda u prsnom košu	Često
Kongestija nosa	Često
Bronhospazam	Često
Afonija	Često

Nuspojave	Kategorija učestalosti
Promjena boje ispljuvka	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	
Orofaringealna bol	Vrlo često
Povraćanje	Često
Proljev	Često
Nadražaj grla	Često
Mučnina	Često
Disgeuzija	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Osip	Često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Mišićno-koštana bol u prsnom košu	Često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Akutna ozljeda bubrega (AOB)	Nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Pireksija	Vrlo često
Malaksalost	Nepoznato

Opis odabranih nuspojava

Kašalj je bio najučestalije zabilježena nuspojava u oba klinička ispitivanja. Međutim, nije bila uočena nikakva povezanost u bilo kojem kliničkom ispitivanju između incidencije bronhospazma i kašlja.

U aktivno kontroliranom ispitivanju obavljeno je audiološko testiranje u odabranim centrima u otprilike četvrtine ispitivane populacije. Četiri su bolesnika u terapijskoj skupini koja je primala TOBI Podhaler doživjela značajan gubitak sluha koji je bio prolazan u tri bolesnika, a trajan u jednog bolesnika.

U aktivno kontroliranom otvorenom ispitivanju bolesnici u dobi od 20 i više godina češće su prekidali liječenje TOBI Podhalerom nego otopinom za nebulizator; prekidi uzrokovani štetnim događajima odnosili su se na oko polovinu prekida kod svake formulacije. U djece mlađe od 13 godina prekidi su bili učestaliji u skupini koja je primala TOBI otopinu za nebulizator, dok su među bolesnicima u dobi od 13 do 19 godina stope prekida bile slične za obje formulacije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nuspojave specifično povezane s predoziranjem TOBI Podhalerom nisu utvrđene. Najveća podnošljiva dnevna doza TOBI Podhalera nije ustanovljena. Koncentracije tobramicina u serumu mogu pomoći u praćenju predoziranja. U slučaju znakova akutne toksičnosti, preporučuje se hitno prekidanje primjene TOBI Podhalera i ispitivanje bubrežne funkcije. U slučaju nenamjerne peroralne ingestije TOBI Podhaler kapsula, mala je vjerojatnost toksičnosti budući da se tobramicin slabo apsorbira iz intaktnog gastrointestinalnog trakta. Hemodijaliza može pomoći kod uklanjanja tobramicina iz tijela.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, Aminoglikozidni antibakterijski lijekovi, ATK oznaka: J01GB01

Mehanizam djelovanja

Tobramicin je aminoglikozidni antibiotik proizveden pomoću *Streptomyces tenebrarius*. Djeluje prvenstveno tako da ometa sintezu proteina, što dovodi do promjene propusnosti stanične membrane, progresivnog prekida stanične ovojnice i konačno do smrti stanice. U koncentracijama koje su jednake ili malo veće od inhibitornih koncentracija djeluje baktericidno.

Granične koncentracije osjetljivosti

Ustanovljene granične koncentracije osjetljivosti za parenteralnu primjenu tobramicina ne odgovaraju onima kod primjene lijeka aerosolom.

Sputum kod cistične fibroze pokazuje inhibitorno djelovanje na lokalnu biološku aktivnost inhalacijskih aminoglikozida. Zbog toga za supresiju *P. aeruginosa* koncentracije tobramicina u sputumu nakon inhalacije moraju biti oko deset puta iznad minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) ili više. U aktivno kontroliranom ispitivanju najmanje 89% bolesnika imalo je izolate *P. aeruginosa* s MIK-ovima koji su bili najmanje 15 puta niži od srednje koncentracije u sputumu nakon doze, kako na početku ispitivanja tako i na kraju trećeg ciklusa aktivne terapije.

Osjetljivost

U nedostatku konvencionalnih graničnih koncentracija osjetljivosti kod inhalacijske primjene, moraju se primijeniti mjere opreza kod definiranja organizama kao osjetljivih ili neosjetljivih na inhalirani tobramicin.

Klinički značaj promjena MIK-ova tobramicina za *P. aeruginosa* nije jasno utvrđen u liječenju bolesnika s cističnom fibrozom. Klinička ispitivanja s inhalacijskom otopinom tobramicina (TOBI) pokazala su malo povećanje u minimalnim inhibitornim koncentracijama tobramicina, amikacina i gentamicina za testirane izolate *P. aeruginosa*. U otvorenim produžecima, svakih dodatnih 6 mjeseci liječenja rezultiralo je postupnih povećanjima, po veličini sličnim onima koja su primijećena u 6-mjesečnim placebom kontroliranim ispitivanjima.

Rezistencija na tobramicin uključuje različite mehanizme. Glavni mehanizmi rezistencije su izbacivanje lijeka i inaktivacija lijeka modificirajućim enzimima. Jedinstvene karakteristike kroničnih infekcija *P. aeruginosa* u bolesnika s CF-om, kao što su anaerobni uvjeti i visoka učestalost genetskih mutacija, također bi mogle biti važni čimbenici za smanjenu osjetljivost *P. aeruginosa* u bolesnika s CF-om.

Na osnovi *in vitro* podataka i/ili iskustava iz kliničkih ispitivanja, može se očekivati sljedeća osjetljivost organizama povezanih s plućnim infekcijama kod CF-a na TOBI Podhaler:

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

Kliničko iskustvo

Program faze III kliničkog razvoja TOBI Podhalera sastojao se od dva ispitivanja i 612 liječenih bolesnika s kliničkom dijagnozom CF-a, potvrđenom kvantitativnom pilokarpinskom iontoforezom za određivanje klorida u znoju ili dobro karakteriziranim mutacijama koje uzrokuju bolest u svakom genu za cistično-fibrozni transmembranski regulator provodljivosti (CFTR), ili abnormalnim električnim potencijalom nosne sluznice karakterističnim za CF.

U placebom kontroliranom ispitivanju bolesnici su imali $6 - \leq 22$ godina uz FEV_1 na probiru između 25% i 84% od predviđenih normalnih vrijednosti za svoju dob, spol i visinu na temelju Knudsonovih kriterija. U aktivno kontroliranim ispitivanjima svi su bolesnici imali > 6 godina (raspon 6 – 66 godina) uz FEV_1 na probiru između 24% i 76% od predviđene vrijednosti. Uz to, svi su bolesnici bili zaraženi bakterijom *P. aeruginosa* što je dokazano pozitivnom kulturom sputuma ili grla (ili bronhoalveolarnom lavažom) u roku od 6 mjeseci prije probira, te u kulturi sputuma uzetoj na posjetu za probir.

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom multicentričnom ispitivanju TOBI Podhaler 112 mg (4 x 28 mg kapsule) primjenjivao se dvaput na dan, tijekom tri ciklusa od po 28 dana uzimanja terapije te 28 dana neuzimanja terapije (ukupno razdoblje liječenja od 24 tjedna). Bolesnici koji su bili randomizacijom dodijeljeni u placebo terapijsku skupinu primali su placebo tijekom prvog terapijskog ciklusa, te TOBI Podhaler u naredna dva ciklusa. Bolesnici u ovom ispitivanju nisu bili izloženi inhalacijskom tobramicinu najmanje 4 mjeseca prije početka ispitivanja.

TOBI Podhaler je značajno poboljšao plućnu funkciju u usporedbi s placebom, što je bilo vidljivo iz relativnog povećanja u postotku predviđenog FEV_1 za oko 13% nakon 28 dana liječenja. Poboljšanja plućne funkcije postignuta tijekom prvog ciklusa liječenja održala su se tijekom naredna dva ciklusa liječenja TOBI Podhalerom.

Kada su bolesnici u placebo terapijskoj skupini prešli s placeba na TOBI Podhaler na početku drugog ciklusa liječenja, doživjeli su slično poboljšanje u odnosu na početnu vrijednost u postotku predviđenog FEV_1 . Liječenje TOBI Podhalerom tijekom 28 dana rezultiralo je statistički značajnim smanjenjem gustoće *P. aeruginosa* u sputumu (srednja razlika s placebom oko 2,70 $\log_{10}$ jedinica koje tvore kolonije/CFU (engl. *colony forming unit*)).

U drugom otvorenom multicentričnom ispitivanju bolesnici su primali terapiju ili TOBI Podhalerom (112 mg) ili tobramicin 300 mg/5 ml otopinom za nebulizator (TOBI), uz primjenu dvaput na dan kroz tri ciklusa. Većina bolesnika bili su odrasle osobe s kroničnom plućnom infekcijom *P. aeruginosa* koji su već imali iskustva s tobramicinom.

Liječenje TOBI Podhalerom i tobramicin 300 mg/5 ml otopinom za nebulizator (TOBI) rezultiralo je relativnim povećanjem od početne vrijednosti do 28. dana trećeg ciklusa terapije u postotku predviđenog FEV_1 od 5,8% odnosno 4,7%. Poboljšanje u postotku predviđenog FEV_1 bilo je numerički veće u terapijskoj skupini koja je uzimala TOBI Podhaler i bilo je statistički neinferiorno u odnosu na TOBI otopinu za nebulizator. Iako su poboljšanja plućne funkcije u ovom ispitivanju bila manja, to se objašnjava prethodnom izloženošću ove populacije bolesnika liječenju s inhalacijskim tobramicinom. Više od polovice bolesnika i u terapijskoj skupini koja je primala TOBI Podhaler i u skupini koja je primala TOBI otopinu za nebulizator primilo je nove (dodatne) antipseudomonalne antibiotike (64,9% odnosno 54,5%, razlika se sastojala uglavnom od peroralne primjene ciprofloksacina). Udjeli bolesnika kojima je bila potrebna hospitalizacija zbog respiratornih događaja bili su 24,4% s TOBI Podhalerom i 22,0% s TOBI otopinom za nebulizator.

Uočena je razlika u odgovoru FEV_1 prema dobi. U bolesnika u dobi od < 20 godina, povećanje od početne vrijednosti postotka predviđenog FEV_1 bilo je veće: 11,3% za TOBI Podhaler i 6,9% za otopinu za nebulizator nakon 3 ciklusa. Opažen je numerički niži odgovor bolesnika u dobi ≥ 20 godina: promjena od početnog FEV_1 opažena u bolesnika u dobi od ≥ 20 godina bila je manja (0,3% s TOBI Podhalerom i 0,9% s TOBI otopinom za nebulizator).

Nadalje, postignuto je poboljšanje od 6% u postotku predviđenog FEV₁ u oko 30% odraslih bolesnika u skupini koja je primala TOBI Podhaler u odnosu na 36% onih koji su primali TOBI otopinu za nebulizator.

Liječenje TOBI Podhalerom tijekom 28 dana rezultiralo je statistički značajnim smanjenjem gustoće *P. aeruginosa* u sputumu ($-1,61 \log_{10}$ CFUs), a isto je vrijedilo i za otopinu za nebulizator ($-0,77 \log_{10}$ CFUs). Supresija gustoće *P. aeruginosa* u sputumu bila je slična uz svim dobnim grupama u obje skupine. U oba ispitivanja postojao je trend oporavka gustoće *P. aeruginosa* nakon razdoblja od 28 dana neuzimanja terapije, koji se obrnuo nakon dodatnih 28 dana uzimanja terapije.

U aktivno kontroliranom ispitivanju primjena doze TOBI Podhalera bila je brža uz srednju vrijednost razlike od otprilike 14 minuta (6 minuta u odnosu na 20 minuta s otopinom za nebulizator). Praktičnost i općenito zadovoljstvo liječenjem prema prijavama bolesnika (prikupljenima kroz upitnike za bolesnike o ishodima) bili su dosljedno viši s TOBI Podhalerom u usporedbi s tobramicin otopinom za nebulizator u svakom ciklusu.

Za rezultate sigurnosti vidjeti dio 4.8.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka TOBI Podhaler u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju plućne infekcije uzrokovane bakterijom *Pseudomonas aeruginosa*/kolonizacije u bolesnika s cističnom fibrozom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Očekuje se da će sistemska izloženost tobramicinu nakon inhalacije TOBI Podhalera u prvom redu biti iz inhaliranog dijela lijeka, budući da se tobramicin ne apsorbira u značajnoj mjeri kada se primjenjuje peroralnim putem.

Koncentracije u serumu

Nakon inhalacije jednokratne doze od 112 mg (4 x 28 mg kapsule) TOBI Podhalera u bolesnika s cističnom fibrozom, maksimalna koncentracija tobramicina u serumu ($C_{\max}$) bila je $1,02 \pm 0,53 \mu\text{g/ml}$ (srednja vrijednost $\pm$ SD) a medijan vremena do postizanja vršne koncentracije ($T_{\max}$) bio je jedan sat. Za usporedbu, nakon inhalacije jednokratne doze tobramicin 300 mg/5 ml otopine za nebulizator (TOBI), $C_{\max}$ je bio $1,04 \pm 0,58 \mu\text{g/ml}$, a medijan $T_{\max}$ bio je jedan sat. Razmjer sistemske izloženosti (AUC) bio je također sličan za dozu od 112 mg TOBI Podhalera i za dozu od 300 mg tobramicin otopine za nebulizator. Na kraju 4-tjednog ciklusa doziranja TOBI Podhalera (112 mg dvaput na dan), maksimalna koncentracija tobramicina u serumu 1 sat nakon doze bila je $1,99 \pm 0,59 \mu\text{g/ml}$.

Koncentracije u sputumu

Nakon inhalacije jednokratne doze od 112 mg (4 x 28 mg kapsule) TOBI Podhalera u bolesnika s cističnom fibrozom, $C_{\max}$ tobramicina u sputumu bio je $1047 \pm 1080 \mu\text{g/g}$ (srednja vrijednost $\pm$ SD). Za usporedbu, nakon inhalacije jednokratne doze od 300 mg tobramicin otopine za nebulizator (TOBI), $C_{\max}$ u sputumu bio je $737,3 \pm 1028,4 \mu\text{g/g}$. Varijabilnost farmakokinetičkih parametara bila je viša u sputumu nego u serumu.

Distribucija

Analiza populacijske farmakokinetike za TOBI Podhaler u bolesnika s cističnom fibrozom procijenila je prividni volumen distribucije tobramicina u središnjem odjeljku na 84,1 litru za tipičnog bolesnika s CF-om. Iako se pokazalo da se volumen mijenja s indeksom tjelesne mase (BMI) i plućnom funkcijom (kao FEV₁% predviđenog), simulacije temeljene na modelu pokazale su da na vršne ($C_{\max}$) i najniže (C_{trough}) koncentracije nisu znatno utjecale promjene BMI-ja ili plućne funkcije.

Biotransformacija

Tobramicin se ne metabolizira i prvenstveno se izlučuje nepromijenjen u mokraću.

Eliminacija

Tobramicin se eliminira iz sistemske cirkulacije u prvom redu glomerularnom filtracijom nepromijenjenog spoja. Prividni terminalni poluvijek tobramicina u serumu nakon inhalacije jednokratne doze od 112 mg TOBI Podhalera bio je otprilike 3 sata u bolesnika s cističnom fibrozom i u skladu s poluvijekom tobramicina nakon inhalacije tobramicin 300 mg/5 ml otopine za nebulizator (TOBI).

Analiza populacijske farmakokinetike za TOBI Podhaler u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 6 do 66 godina procijenila je prividni klirens tobramicina iz seruma na 14 litara/h. Ta analiza nije pokazala farmakokinetičke razlike povezane sa spolom ili dobi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ukazuju da glavnu opasnost za ljude, na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti ili reproduktivne toksičnosti, predstavljaju bubrežna toksičnost i ototoksičnost. Toksičnost se općenito opaža pri višim sistemskim razinama tobramicina od onih koje se postižu inhalacijom u preporučenoj kliničkoj dozi.

Ispitivanja kancerogenosti s inhalacijskim tobramicinom ne ukazuju na povećanu incidenciju bilo koje vrste tumora. Tobramicin nije pokazao genotoksičan potencijal u nizu testova genotoksičnosti.

Nisu provedena ispitivanja toksičnosti inhalacijskog tobramicina na reproduktivnu funkciju. Međutim, potkožna primjena tobramicina tijekom organogeneze nije bila teratogena ili embriotoksična. Vrlo toksične doze za majku kod ženki kunića (tj. nefrotoksičnost) vode do spontanih pobačaja i smrti. Na temelju podataka prikupljenih u ispitivanjima na životinjama, rizik od toksičnosti (npr. ototoksičnosti) za vrijeme prenatalne izloženosti lijeku ne može se isključiti.

Supkutana primjena tobramicina nije utjecala na reproduktivno ponašanje ili uzrokovala narušavanje plodnosti u ženki ili mužjaka štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

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

kalcijev klorid

sulfatna kiselina (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

4 godine

Bacite uređaj Podhaler i njegov spremnik tjedan dana nakon prve uporabe.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

TOBI Podhaler kapsule uvijek se moraju čuvati u blisteru radi zaštite od vlage te izvaditi tek neposredno prije primjene.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tvrde kapsule pakirane su u PVC/PA/Al/PVC- PET/Al blisterima.

Podhaler inhalator i spremnik za njegovo čuvanje napravljeni su od plastičnih materijala (polipropilen).

TOBI Podhaler pakiran je u mjesečnim pakiranjima koja sadrže 4 tjedne kutije i rezervni inhalator Podhaler u svom spremniku. Svaka tjedna kutija sadrži 56 x 28 mg kapsula (7 blistera s 8 kapsula po blisteru) i uređaj Podhaler u svom spremniku.

Veličine pakiranja

56 kapsula i 1 inhalator

224 (4 x 56) kapsula i 5 inhalatora (mjesečno višestruko pakiranje)

448 (8 x 56) kapsula i 10 inhalatora (2 x mjesečno višestruko pakiranje zamotano u foliju)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

U uređaju Podhaler smiju se koristiti samo TOBI Podhaler kapsule. Ne smije se koristiti nijedan drugi inhalator. TOBI Podhaler kapsule moraju se uvijek čuvati u blisteru (kartici s kapsulama) i izvaditi tek neposredno prije primjene. Svaki uređaj Podhaler i njegov spremnik koriste se sedam dana, a zatim se moraju baciti i zamijeniti. Čuvajte uređaj Podhaler u njegovom čvrsto zatvorenom spremniku kada se ne koristi.

Osnovne upute za uporabu navedene su u nastavku, a detaljnije upute dostupne su u uputi o lijeku.

1. Operite i dobro osušite ruke.
2. Neposredno prije primjene izvadite uređaj Podhaler iz spremnika. Kratko pregledajte inhalator kako biste provjerili da nije oštećen ili prljav.
3. Držeći tijelo inhalatora, odvijte i maknite nastavak za usta s tijela inhalatora. Odložite nastavak za usta sa strane na čistu, suhu površinu.
4. Razdvojite jutarnje i večernje doze iz kartice s kapsulama.
5. Skinite foliju s kartice s kapsulama kako biste otkrili jednu TOBI Podhaler kapsulu i izvadili je iz kartice.
6. Odmah umetnite kapsulu u komoru inhalatora. Vratite nastavak za usta i čvrsto ga navijte dok se ne zaustavi. Pazite da ga ne navijete prečvrsto.
7. Da biste probušili kapsulu, držite inhalator s nastavkom za usta okrenutim prema dolje, čvrsto pritisnite tipku palcem do kraja i zatim otpustite tipku.
8. Potpuno izdahnite dalje od inhalatora.
9. Postavite usne tako da njima čvrsto obujmite nastavak za usta. Duboko udahnite prašak jednim kontinuiranim udisajem.
10. Izvadite inhalator iz usta i držite dah otprilike 5 sekundi, a zatim normalno izdahnite dalje od inhalatora.
11. Nakon nekoliko normalnih udisaja i izdisaja dalje od inhalatora, obavite drugu inhalaciju iz iste kapsule.
12. Odvijte nastavak za usta i izvadite kapsulu iz komore.

13. Provjerite upotrijebljenu kapsulu. Trebala bi biti probušena i prazna.
 - Ako je kapsula probušena, ali još uvijek sadrži nešto praška, vratite je u inhalator i napravite još dvije inhalacije iz kapsule. Ponovno provjerite kapsulu.
 - Ako izgleda da kapsula nije probušena, vratite je u inhalator, čvrsto pritisnite tipku do kraja i napravite još dvije inhalacije iz kapsule. Nakon toga, ako je kapsula još uvijek puna i izgleda kao da nije probušena, zamijenite inhalator rezervnim i pokušajte ponovo.
14. Bacite praznu kapsulu.
15. Ponovite, počevši od 5-og koraka, za preostale tri kapsule koje su dio doze.
16. Postavite nastavak za usta i čvrsto ga navijte dok se ne zaustavi. Kada je inhalirana puna doza (4 kapsule), obrišite nastavak za usta čistom, suhom krpicom.
17. Vratite inhalator natrag u spremnik i čvrsto ga zatvorite. Inhalator se nikada ne smije prati vodom.

Vidjeti također dio 4.2.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/652/001-003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. srpnja 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. veljače 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

TOBI Podhaler 28 mg prašak inhalata, tvrde kapsule
tobramicin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 28 mg tobramicina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC), kalcijev klorid i sulfatnu kiselinu (za podešavanje pH).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata, tvrde kapsule

56 kapsula + 1 inhalator

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za inhaliranje

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za uporabu samo uz inhalator priložen u pakiranju.

Inhalator uvijek čuvati u njegovom spremniku.

Ne gutati kapsule.

4 kapsule = 1 doza

Ovdje podići i otvoriti.

(Navesti na unutrašnjosti poklopca vanjske kutije jediničnog pakiranja)

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4 kapsule = 1 doza

Ne gurati kapsulu kroz foliju.

Otkinite po perforacijama prvo po dužini, a zatim po širini: vidjeti Slike (a) i (b).

Zatim skinite foliju povlačeći je s kartice s kapsulama tako da otkrijete jednu po jednu kapsulu, vidjeti Slike (c) i (d). Foliju držite blizu mjesta gdje je povlačite.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i izvaditi tek neposredno prije uporabe.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/652/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

TOBI Podhaler

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

TJEDNA UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

TOBI Podhaler 28 mg prašak inhalata, tvrde kapsule
tobramicin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 28 mg tobramicina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC), kalcijev klorid i sulfatnu kiselinu (za podešavanje pH).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata, tvrde kapsule

56 kapsula + 1 inhalator
Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za zasebnu prodaju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za inhaliranje
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za uporabu samo uz inhalator priložen u pakiranju.
Inhalator uvijek čuvati u njegovom spremniku.
Ne gutati kapsule.
4 kapsule = 1 doza
Ovdje podići i otvoriti.

(Navesti na unutrašnjosti poklopca unutarnje kutije višestrukog pakiranja)

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
4 kapsule = 1 doza
Ne gurati kapsule kroz foliju.
Otkinite po perforacijama prvo po dužini, a zatim po širini: vidjeti Slike (a) i (b).
Zatim skinite foliju povlačeći je s kartice s kapsulama tako da otkrijete jednu po jednu kapsulu, vidjeti Slike (c) i (d). Foliju držite blizu mjesta gdje je povlačite.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i izvaditi tek neposredno prije uporabe.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

mjesečno višestruko pakiranje
2 x mjesečno višestruko pakiranje zamotano u foliju

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

TOBI Podhaler

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

TOBI Podhaler 28 mg prašak inhalata, tvrde kapsule
tobramicin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 28 mg tobramicina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC), kalcijev klorid i sulfatnu kiselinu (za podešavanje pH).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata, tvrde kapsule

Višestruko pakiranje: 224 kapsule (4 pakiranja od 56 + 1 inhalator) + rezervni inhalator

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za inhaliranje

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za uporabu samo uz inhalator priložen u pakiranju.

Inhalator uvijek čuvati u njegovom spremniku.

Ne gutati kapsule.

Ovdje podići i otvoriti.

Sadrži 1 rezervni inhalator. Upotrijebiti ako Vaš tjedni inhalator ne radi ispravno, ako je mokar ili ako je pao na pod.

(Navesti na unutrašnjosti poklopca vanjske kutije višestrukog pakiranja)

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Ne koristiti pojedini inhalator i njegov spremnik dulje od 1 tjedan.

Baciti inhalator i njegov spremnik nakon 1 tjedna uporabe.

ČETIRI kapsule su potrebne za JEDNU punu dozu.

4 kapsule = 1 doza

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i izvaditi tek neposredno prije uporabe.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/652/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

TOBI Podhaler

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

MJESEČNA UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA KOJE SE SASTOJI OD 2 MJESEČNA PAKIRANJA, OD KOJIH SVAKO SADRŽI 4 TJEDNA PAKIRANJA) (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

TOBI Podhaler 28 mg prašak inhalata, tvrde kapsule
tobramicin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 28 mg tobramicina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC), kalcijev klorid i sulfatnu kiselinu (za podešavanje pH).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata, tvrde kapsule

224 kapsule + 5 inhalatora

Mjesečno pakiranje. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za zasebnu prodaju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za inhaliranje

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za uporabu samo uz inhalator priložen u pakiranju.

Inhalator uvijek čuvati u njegovom spremniku.

Ne gutati kapsule.

Ovdje podići i otvoriti.

Sadrži 1 rezervni inhalator. Upotrijebiti ga ako Vaš tjedni inhalator ne radi ispravno, ako je mokar ili ako je pao na pod.

(Navesti na unutrašnjosti poklopca vanjske kutije višestrukog pakiranja)

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Ne koristiti pojedini inhalator i njegov spremnik dulje od 1 tjedan.

Baciti inhalator i njegov spremnik nakon 1 tjedna uporabe.

ČETIRI kapsule su potrebne za JEDNU punu dozu.

4 kapsule = 1 doza

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A) AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i izvaditi tek neposredno prije uporabe.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/652/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

TOBI Podhaler

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA OMOTU VIŠESTRUKOG PAKIRANJA ZAMOTANIH U FOLIJU KOJI SE SASTOJE OD 2 MJESEČNA PAKIRANJA, OD KOJIH SVAKO SADRŽI 4 TJEDNA PAKIRANJA) (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

TOBI Podhaler 28 mg prašak inhalata, tvrde kapsule
tobramicin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 28 mg tobramicina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC), kalcijev klorid i sulfatnu kiselinu (za podešavanje pH).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata, tvrde kapsule

Višestruko pakiranje: 448 kapsula (2 pakiranja od 224 + 5 inhalatora)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za inhaliranje

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za uporabu samo uz inhalator priložen u pakiranju.

Inhalator uvijek čuvati u njegovom spremniku.

Ne gutati kapsule.

Ovdje podići i otvoriti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i izvaditi tek neposredno prije uporabe.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Viatri Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/652/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

TOBI Podhaler

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

TOBI Podhaler 28 mg prašak inhalata, tvrde kapsule
tobramicin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viartis Healthcare Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Samo za inhaliranje. Ne gutati.
Kapsulu upotrijebiti odmah nakon što se izvadi iz blistera.
Ne gurati kapsulu kroz foliju.
4 kapsule = 1 doza

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

TOBI Podhaler 28 mg prašak inhalata, tvrde kapsule tobramicin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je TOBI Podhaler i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati TOBI Podhaler
3. Kako uzimati TOBI Podhaler
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati TOBI Podhaler
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
Upute za uporabu s uređajem Podhaler (*na drugoj strani*)

1. Što je TOBI Podhaler i za što se koristi

Što je TOBI Podhaler

TOBI Podhaler sadrži lijek koji se naziva tobramicin i koji je antibiotik. Ovaj antibiotik pripada skupini koja se naziva aminoglikozidi.

Za što se koristi TOBI Podhaler

TOBI Podhaler se koristi u bolesnika u dobi od 6 i više godina koji imaju cističnu fibrozu, za liječenje plućnih infekcija uzrokovanih bakterijom koje se zove *Pseudomonas aeruginosa*.

Za najbolje rezultate ovog lijeka, molimo primjenjujte ga u skladu s ovom uputom.

Kako TOBI Podhaler djeluje

TOBI Podhaler je prašak za inhalaciju koji se nalazi u kapsulama. Kada inhalirate TOBI Podhaler, antibiotik može ući izravno u Vaša pluća kako bi se borio protiv bakterija koje uzrokuju infekciju te Vam olakšati disanje.

Što je *Pseudomonas aeruginosa*

To je vrlo česta bakterija koja zarazi pluća gotovo svih oboljelih od cistične fibroze u nekom trenutku njihovog života. Neki ljudi tu infekciju dobiju kasnije u životu, dok je drugi dobiju vrlo mladi. To je jedna od najštetnijih bakterija za osobe sa cističnom fibrozom. Ako se infekcija primjereno ne liječi, ona će nastaviti oštećivati Vaša pluća i uzrokovati daljnje poteškoće s disanjem.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati TOBI Podhaler

Nemojte uzimati TOBI Podhaler

- **ako ste alergični** na tobramicin, na bilo koju vrstu aminoglikozidnih antibiotika, ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Ako se to odnosi na Vas, **obavijestite svog liječnika i nemojte uzimati TOBI Podhaler.**

Ako mislite da biste mogli biti alergični, posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ako ste ikada imali bilo što od sljedećeg:

- poteškoće sa sluhom (uključujući zvukove u ušima i omaglicu) ili je Vaša majka imala poteškoće sa sluhom nakon uzimanja aminoglikozida
- određene varijante gena (promjene gena) povezane s poteškoćama sa sluhom koje ste naslijedili od majke
- poteškoće s bubrežima
- neuobičajene poteškoće pri disanju uz piskanje ili kašalj, stezanje u prsnoj koži
- krv u iskašljaju (sadržaju koji iskašljavate)
- slabost mišića koja traje ili se pogoršava s vremenom, simptom koji je uglavnom povezan sa stanjima kao što su mijastenija ili Parkinsonova bolest.

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas, **obavijestite svog liječnika prije nego uzmete TOBI Podhaler.**

Ako imate 65 ili više godina, liječnik će možda obaviti dodatne pretrage kako bi odlučio je li TOBI Podhaler odgovarajući lijek za Vas.

Inhalacija lijekova može uzrokovati stezanje u prsnoj koži i piskanje, a to se može dogoditi odmah nakon inhalacije TOBI Podhalera. Liječnik će nadzirati Vašu prvu dozu TOBI Podhalera i provjeriti Vam plućnu funkciju prije i nakon doze. Liječnik će Vas možda zamoliti da uzmete druge odgovarajuće lijekove prije nego što uzmete TOBI Podhaler.

Inhalacija lijekova može uzrokovati i kašalj, a to se može dogoditi i s TOBI Podhalerom. Obratite se svom liječniku ako je kašalj ustrajan i ako Vam predstavlja opterećenje.

Sojevi bakterije *Pseudomonas* tijekom vremena mogu postati otporni na liječenje. To znači da TOBI Podhaler možda s vremenom neće djelovati kako bi trebao. Obratite se svom liječniku ako ste zabrinuti zbog toga.

Ako uzimate tobramicin ili neki drugi aminoglikozidni antibiotik putem injekcije, to ponekad može uzrokovati gubitak sluha, omaglicu i oštećenje funkcije bubrega.

Djeca

TOBI Podhaler se ne smije davati djeci mlađoj od 6 godina.

Drugi lijekovi i TOBI Podhaler

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ne smijete uzimati sljedeće lijekove dok uzimate TOBI Podhaler:

- Furosemid ili etakrinsku kiselinu, diuretike
- Druge lijekove s diuretičkim svojstvima kao što su urea ili manitol primijenjen u venu
- Druge lijekove koji mogu naštetiti Vašim bubrežima ili sluhu.

Sljedeći lijekovi mogu povećati mogućnost pojave štetnih učinaka ako ih uzimate dok primате **injekcije** tobramicina ili drugog aminoglikozidnog antibiotika:

- Amfotericin B, cefalotin, polimiksini (koji se koriste za liječenje mikrobnih infekcija), ciklosporin, takrolimus (koji se koristi za smanjenje aktivnosti imunološkog sustava). Ovi lijekovi mogu naštetiti bubrežima.
- Spojevi s platinom kao što su karboplatin i cisplatin (koriste se za liječenje nekih oblika raka). Ovi lijekovi mogu Vam oštetiti bubrege ili sluh.
- Antikolinesteraze poput neostigmina i piridostigmina (koji se koriste za liječenje slabosti mišića), ili botulinum toksin. Ovi lijekovi mogu uzrokovati pojavu ili pogoršanje slabosti mišića.

Ako uzimate jedan ili više gore navedenih lijekova, razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego uzmete TOBI Podhaler.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nije poznato uzrokuje li inhalacija ovog lijeka kada ste trudni nuspojave.

Kada se daju injekcijom, tobramicin i drugi aminoglikozidni antibiotici mogu naškoditi nerođenom djetetu, poput nastanka gluhoće.

Ako dojite, obratite se svom liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

TOBI Podhaler ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

3. Kako uzimati TOBI Podhaler

Uvijek uzmite TOBI Podhaler točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Pružatelji skrbi trebaju pomoći djeci koja započinju liječenje TOBI Podhalerom, osobito onoj u dobi od 10 ili manje godina, i trebaju ih nastaviti nadzirati dok ne mogu pravilno koristiti Podhaler uređaj bez pomoći.

Koliko TOBI Podhalera uzeti

Inhalirajte sadržaj 4 kapsule dvaput na dan (4 kapsule ujutro i 4 kapsule uvečer), koristeći uređaj Podhaler.

Doza je jednaka za sve u dobi od 6 i više godina. Nemojte prekoračiti preporučenu dozu.

Kada uzeti TOBI Podhaler

Ako uzimate kapsule u isto vrijeme svakoga dana, lakše ćete zapamtiti kada ih trebate uzeti. Inhalirajte sadržaj 4 kapsule dvaput na dan kako slijedi:

- 4 kapsule ujutro koje se inhaliraju uz korištenje Podhaler uređaja.
- 4 kapsule uvečer koje se inhaliraju uz korištenje Podhaler uređaja.
- Najbolje je da prođe blizu 12 sati između doza, ali razmak mora biti najmanje 6 sati.

Ako uzimate nekoliko različitih inhalacijskih lijekova kao i drugu terapiju za cističnu fibrozu, TOBI Podhaler morate uzeti nakon što ste uzeli sve ostalo. Molimo provjerite redoslijed sa svojim liječnikom.

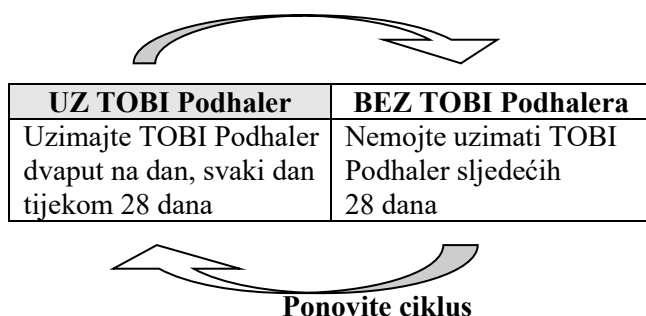
Kako uzeti TOBI Podhaler

- Samo za inhaliranje.
- Ne gutajte kapsule.
- Kapsule koristite samo pomoću inhalatora priloženog u pakiranju. Kapsule moraju ostati u kartici s kapsulama dok ih ne trebate primijeniti.
- Kada otvorite novo tjedno pakiranje kapsula, upotrijebite novi inhalator koji je priložen u pakiranju. Svaki se inhalator koristi samo 7 dana.
- Molimo pročitajte upute na kraju ove upute za više informacija o načinu uporabe inhalatora.

Koliko dugo uzimati TOBI Podhaler

Nakon što ste 28 dana uzimali TOBI Podhaler imat ćete stanku od 28 dana tijekom koje ne udišete TOBI Podhaler. Zatim ćete započeti sljedeći ciklus.

Važno je da nastavite uzimati lijek dvaput na dan tijekom 28 dana liječenja te da se pridržavate ciklusa 28 dana na terapiji, 28 dana bez terapije.



Nastavite uzimati TOBI Podhaler prema uputama Vašeg liječnika.

Ako imate pitanja o tome koliko dugo uzimati TOBI Podhaler, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako uzmete više TOBI Podhalera nego što ste trebali

Ako inhalirate previše TOBI Podhalera, što prije se obratite svom liječniku. Ako progutate TOBI Podhaler, ne brinite, ali što prije to recite svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti TOBI Podhaler

Ako zaboravite uzeti TOBI Podhaler, a do sljedeće doze je ostalo najmanje 6 sati, uzmite dozu čim možete. U suprotnom, čekajte svoju sljedeću dozu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Osobe s cističnom fibrozom imaju mnoge simptome bolesti. Oni se i dalje mogu javljati dok uzimate TOBI Podhaler, ali ne bi smjeli biti učestaliji ili gori nego ranije.

Ako Vam se čini da se Vaša osnovna plućna bolest pogoršava dok uzimate TOBI Podhaler, **odmah se obratite svom liječniku.**

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne

- Neuobičajene poteškoće u disanju uz piskanje ili kašalj i stezanje u prsnoj koži (često). Ako osjetite bilo što od toga, **prestanite uzimati TOBI Podhaler i odmah se obratite svom liječniku.**

- Iskašljavanje krvi (vrlo često)
- Slabljenje sluha (zvonjava u ušima je potencijalni znak upozorenja za gubitak sluha), zvukovi (poput pištanja) u ušima (često).
- Smanjen volumen mokraće, povraćanje, smetenost i oticanje nogu, gležnjeva ili stopala, jer to može ukazivati na naglo smanjenje bubrežne funkcije (nepoznato).

Ako osjetite bilo što od toga, **odmah se obratite svom liječniku.**

Ostale nuspojave mogu uključivati:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Nedostatak zraka
- Kašalj, kašalj uz iskašljavanje sadržaja, promjenu glasa (promuklost)
- Grlobolju

- Vrućicu

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Piskanje, zvuk pucketanja prilikom slušanja pluća
- Nelagodu u prsnoj koži, bol mišića ili kostiju prsnog koša
- Začepljen nos
- Krvarenje iz nosa
- Povraćanje, mučninu
- Proljev
- Osip
- Poremećen osjet okusa
- Gubitak glasa

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Opće loše osjećanje
- Promjena boje tvari koju iskašljavate (ispljuvka)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati TOBI Podhaler

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili kartici s kapsulama iza oznake „EXP“.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nakon što se izvadi iz kartice s kapsulama (blistera), kapsulu treba odmah upotrijebiti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što TOBI Podhaler sadrži

- Djelatna tvar je tobramicin. Jedna kapsula sadrži 28 mg tobramicina.
- Drugi sastojci su DSPC (1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin), kalcijev klorid, sulfatna kiselina (za podešavanje pH).

Kako TOBI Podhaler izgleda i sadržaj pakiranja

TOBI Podhaler prašak inhalata, tvrde kapsule sastoji se od bijelog do gotovo bijelog praška za inhalaciju kojim su napunjene prozirne, bezbojne, tvrde kapsule s oznakom „MYL TPH“ otisnutom plavom bojom na jednom dijelu kapsule i Mylanovim logotipom otisnutim plavom bojom na drugom dijelu kapsule.

TOBI Podhaler je dostupan u mjesečnim pakiranjima koja sadrže 4 tjedne kutije i rezervni uređaj Podhaler u svojem spremniku za čuvanje.

Svaka tjedna kutija sadrži 7 blistera (kartica s kapsulama) od po 8 kapsula i uređaj Podhaler u svojem spremniku za čuvanje.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja:

56 prašak inhalata, tvrdih kapsula i 1 inhalator (tjedno pakiranje)

224 (4 x 56) prašak inhalata, tvrde kapsule i 5 inhalatora (mjesečno višestruko pakiranje)

448 (8 x 56) prašak inhalata, tvrdih kapsula i 10 inhalatora (2 x mjesečno višestruko pakiranje zamotano u foliju)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Viatris Healthcare Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Irska

Proizvođač

McDermott Laboratories Ltd T/A Mylan Dublin Respiratory

Unit 25, Baldoye Industrial Estate

Grange Road, Baldoye

Dublin 13, D13 N5X2

Irska

Mylan Germany GmbH

Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe

Benzstrasse 1

61352 Bad Homburg v. d. Hoehe

Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Viatris

Tél/Tel: +32 2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatris

Tél/Tel: +32 2 658 61 00

Česká republika

Viatris CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatris Healthcare Kft.

Tel.: +36 1 465 2100

Danmark

Viatris ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: +356 21 22 01 74

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Viatris Healthcare B.V.

Tel: +31 20 426 3300

Eesti

Viatris OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatris AS

Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Österreich

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 0100002

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

France
Viatis Santé
Tél: +33 1 40 80 15 55

Hrvatska
Viatis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 599

Ireland
Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Viatis Italia S.r.l.
Tel: +39 02 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatis SIA
Tel: +371 676 055 80

Viatis Austria GmbH
Tel: + 43 1 86 390

Polska
Viatis Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 546 64 00

Portugal
Viatis Healthcare, Lda.
Tel: +351 214 127 200

România
BGP PRODUCTS SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatis d.o.o.
Tel: +386 1 236 31 80

Slovenská republika
Viatis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatis AB
Tel: +46 8 630 19 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

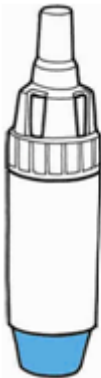
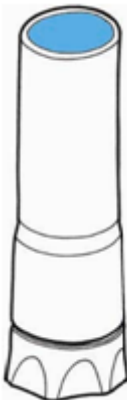
UPUTE ZA UPORABU UREĐAJA PODHALER

Pažljivo pročitajte upute u nastavku kako biste znali kako treba koristiti i čuvati Vaš Podhaler uređaj.

Što se nalazi u tjednom pakiranju TOBI Podhalera

Svaka tjedna kutija TOBI Podhalera sadrži:

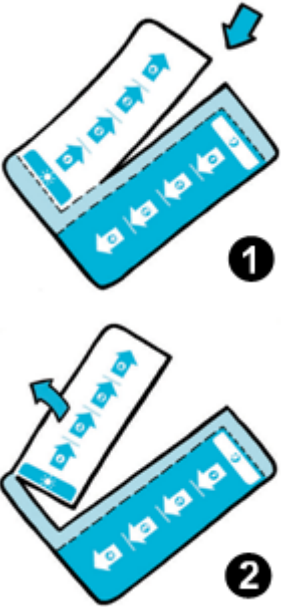
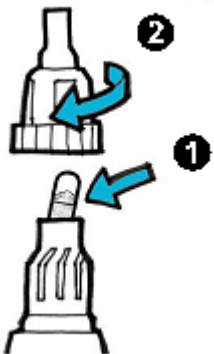
- 1 inhalator (uređaj Podhaler) sa spremnikom za čuvanje.
- 7 kartica s kapsulama (jedna kartica za svaki dan u tjednu).
- Svaka kartica s kapsulama sadrži 8 kapsula (što odgovara dnevnoj dozi: sadržaj 4 kapsule koji se inhalira ujutro i sadržaj 4 kapsule koji se inhalira uvečer).

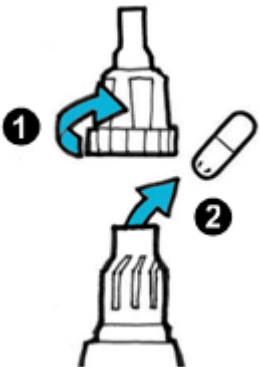
		
Kartica s kapsulama	Inhalator	Spremnik za čuvanje

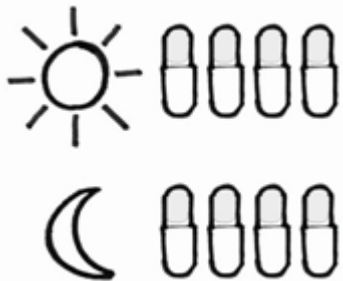
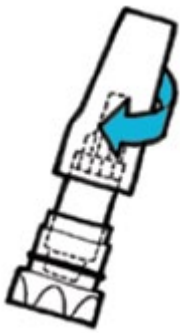
Kako inhalirati Vaš lijek pomoću uređaja Podhaler

- **Koristite samo uređaj Podhaler koji je priložen u ovom pakiranju.** Ne koristite TOBI Podhaler kapsule s bilo kojim drugim uređajem i ne koristite uređaj Podhaler s bilo kojim drugim lijekom.
- Kada otvorite novo tjedno pakiranje kapsula, upotrijebite novi uređaj Podhaler koji je priložen u pakiranju. Svaki se uređaj Podhaler koristi samo 7 dana. Upitajte svog ljekarnika kako baciti lijek i inhalatore koje više ne trebate.
- **Ne gutajte kapsule.** Prašak u kapsulama namijenjen je za udisanje.
- Uvijek držite kapsule u kartici s kapsulama do trenutka kada ih trebate upotrijebiti. Ne vadite unaprijed kapsule iz kartice.
- Čuvajte uređaj Podhaler u čvrsto zatvorenom spremniku kada se ne koristi.

	1. Operite i dobro osušite ruke.
	2. • Netom prije uporabe izvadite inhalator iz spremnika tako da držite dno i odvrnete vrh spremnika u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. • Odložite vrh spremnika sa strane. • Pregledajte inhalator kako biste bili sigurni da nije oštećen ili prljav. • Postavite inhalator uspravno na postolje spremnika.

	3. • Držite tijelo inhalatora i odvijte nastavak za usta u smjeru suprotnom od smjera kazaljki na satu. • Odložite nastavak za usta na čistu, suhu površinu.
	4. Odvojite po perforiranim crtama karticu s kapsulama po duljini i po širini, kako je prikazano na slikama (1) i (2).
	5. • Skinite foliju s kartice s kapsulama tako da se vidi samo jedna kapsula. • Izvadite kapsulu iz kartice.
	6. • Stavite odmah kapsulu u komoru inhalatora (1). • Vratite nastavak za usta na uređaj. • Čvrsto navijte nastavak za usta dok se ne zaustavi. Pazite da ga ne navijete prečvrsto (2).

	7. • Držite inhalator s nastavkom za usta okrenutim prema dolje • Probušite kapsulu tako što ćete palcem čvrsto do kraja pritisnuti plavu tipku, a zatim je otpustite. • Sada ste spremni za inhalaciju kapsule u 2 zasebna udisaja (koraci 8 i 9).
	8. Inhalirajte kapsulu – prvi udisaj: Prije nego što u usta stavite nastavak za usta, izdahnite do kraja i to dalje od inhalatora. Usnama čvrsto obujmite nastavak za usta. Duboko udahnite prašak jednim udisajem. Izvadite inhalator iz usta i zadržite dah oko 5 sekundi. Zatim normalno izdahnite, dalje od inhalatora.
	9. Inhalirajte kapsulu – drugi udisaj: • Napravite nekoliko normalnih udisaja dalje od inhalatora. • Kad ste spremni, napravite drugi udisaj ponavljajući korak 8 i koristeći istu kapsulu.
	10. Odvijte nastavak za usta (1) i izvadite kapsulu iz komore (2).
	11. Pogledajte iskorištenu kapsulu. Trebala bi biti probušena i prazna. Ako je prazna, uklonite kapsulu.

	Ako je kapsula probušena, ali još uvijek sadrži nešto praška: • Vratite kapsulu u komoru inhalatora (korak 6). Umetnite prvo probušenu stranu kapsule. • Vratite nastavak za usta i ponovite korake 8, 9 i 10.
	Ako kapsula ne izgleda probušeno: • Vratite kapsulu u komoru inhalatora (korak 6) • Vratite nastavak za usta i ponovite korake 7, 8 i 9. • Nakon toga, ako je kapsula još uvijek puna i izgleda kao da nije probušena, zamijenite inhalator rezervnim inhalatorom i ponovite korake 2, 3, 6, 7, 8, 9 i 10.
	12. Uzmite preostale 3 kapsule na isti način. • Za svaku preostalu kapsulu ponovite korake 5, 6, 7, 8, 9, 10 i 11. • Uklonite sve prazne kapsule.
	13. • Vratite nastavak za usta i čvrsto ga navijte dok se ne zaustavi. Nakon što ste inhalirali punu dozu (4 kapsule), obrišite nastavak za usta čistom, suhom krpicom. • Ne perite inhalator vodom.
	14. • Vratite inhalator u spremnik za čuvanje • Zavijte vrh spremnika u smjeru kazaljke na satu dok ne bude čvrsto zatvoren.

ZAPAMTITE:

- Samo za inhaliranje.
- **Ne gutajte kapsule TOBI Podhaler.**
- **Koristite samo inhalator priložen u ovom pakiranju.**
- Uvijek držite TOBI Podhaler kapsule u kartici s kapsulama. Izvadite kapsulu tek kada ćete je upotrijebiti. Ne čuvajte kapsule u inhalatoru.

- Uvijek čuvajte TOBI Podhaler kapsule i uređaj na suhom mjestu.
- Nikad ne stavljajte TOBI Podhaler kapsulu izravno u nastavak za usta na uređaju.
- Uvijek držite uređaj s nastavkom za usta okrenutim prema dolje kada bušite kapsulu.
- Ne pritišćite tipku za probijanje kapsule više od jedanput.
- Nikada ne pušite u nastavak za usta na uređaju.
- Nikada ne perite uređaj Podhaler s vodom. Čuvajte ga na suhom i pohranite u spremnik.

Dodatne informacije

Povremeno vrlo mali komadići kapsule mogu proći kroz rešetku i ući Vam u usta.

- Ako se to dogodi, možda ćete osjetiti te komadiće na jeziku.
- Neće Vam naškoditi ako te komadiće progutate ili udahnete.
- Vjerojatnost da će se kapsula razbiti u komadiće veća je ako kapsulu slučajno probušite više od jedanput ili ako uređaj ne držite s nastavkom za usta okrenutim prema dolje tijekom koraka 7.