

## **ALLEGATO I**

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

TOBI Podhaler 28 mg polvere per inalazione, capsule rigide

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni capsula rigida contiene 28 mg di tobramicina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per inalazione, capsula rigida

Capsule trasparenti incolori contenenti una polvere da bianca a quasi bianca, con impresso "MYL TPH" in blu su un lato della capsula ed il logo Mylan in blu impresso sull'altro lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

TOBI Podhaler è indicato per la terapia soppressiva dell'infezione polmonare cronica dovuta a *Pseudomonas aeruginosa* negli adulti e nei bambini a partire dai 6 anni di età affetti da fibrosi cistica.

Vedere paragrafi 4.4 e 5.1 per quanto riguarda i dati nei diversi gruppi di età.

Deve essere tenuta in considerazione la linea guida ufficiale sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

La dose di TOBI Podhaler è la stessa per tutti i pazienti all'interno della fascia di età autorizzata, indipendentemente dall'età o dal peso. La dose raccomandata è di 112 mg di tobramicina (4 capsule da 28 mg), somministrata due volte al giorno per 28 giorni. TOBI Podhaler viene assunto in cicli alternati di 28 giorni di trattamento seguiti da 28 giorni di interruzione della terapia. Le due dosi (ciascuna di 4 capsule) devono essere inalate rispettando il più possibile l'intervallo di 12 ore e comunque a non meno di 6 ore di distanza.

#### Dosi dimenticate

In caso di dimenticanza della dose stabilita, il paziente deve prendere comunque la dose il prima possibile se mancano almeno 6 ore alla dose successiva. Altrimenti, il paziente deve attendere la dose successiva e non inalare più capsule per compensare quella dimenticata.

#### Durata del trattamento

Il trattamento con TOBI Podhaler deve essere continuato su base ciclica fino a che il medico curante ritenga che il paziente tragga benefici dal trattamento con TOBI Podhaler. Se è evidente un deterioramento clinico dello stato polmonare deve essere considerata la necessità di una terapia anti-pseudomonas aggiuntiva o alternativa. Vedere anche le informazioni sui benefici clinici e la tollerabilità nei paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1.

## Popolazioni speciali

### Pazienti anziani ( $\geq 65$ anni)

Per questa popolazione non ci sono dati sufficienti a supportare una raccomandazione a favore o contro un aggiustamento della dose.

### Compromissione renale

Tobramicina è escreta prevalentemente immodificata nelle urine ed è atteso che la funzionalità renale influenzi l'esposizione a tobramicina. I pazienti con livelli di creatinina serica di 2 mg/dL o più alti e livelli di azoto ureico nel sangue (BUN) di 40 mg/dL o più alti, non sono stati inclusi negli studi clinici e non ci sono dati in questa popolazione per supportare una raccomandazione a favore o contro un aggiustamento della dose di TOBI Podhaler. Deve essere usata cautela nel prescrivere TOBI Podhaler a pazienti con nota o sospetta disfunzione renale.

Si prega di fare riferimento anche alle informazioni sulla nefrotossicità nel paragrafo 4.4.

### Compromissione epatica

Non sono stati effettuati studi su pazienti con compromissione epatica. Dal momento che tobramicina non è metabolizzata, non si prevede un effetto della compromissione epatica sull'esposizione a tobramicina.

### Pazienti dopo trapianto di organi

Non esistono dati adeguati sull'uso di TOBI Podhaler in pazienti dopo trapianto di organi. Non può essere fatta nessuna raccomandazione a favore o contro un aggiustamento della dose nei pazienti dopo il trapianto di organi.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di TOBI Podhaler nei bambini di età inferiore a 6 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

## Modo di somministrazione

Uso inalatorio.

TOBI Podhaler è somministrato per inalazione usando il dispositivo Podhaler (vedere paragrafo 6.6 per le istruzioni per l'uso dettagliate). Non deve essere somministrato attraverso un'altra via o usando un altro inalatore.

Il personale sanitario deve fornire assistenza ai bambini all'inizio del trattamento con TOBI Podhaler, in particolare ai bambini di età pari o inferiore a 10 anni, e deve continuare la supervisione fino a che non siano in grado di utilizzare il dispositivo Podhaler correttamente senza aiuto.

Le capsule di TOBI Podhaler non devono essere ingerite. Ogni capsula di TOBI Podhaler deve essere inalata con due movimenti inspiratori e deve essere controllata per assicurarsi che sia vuota.

Qualora i pazienti stiano ricevendo più medicinali per via inalatoria e fisioterapia polmonare, si raccomanda che TOBI Podhaler sia assunto per ultimo.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo ed a qualsiasi aminoglicoside, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

### Ototossicità

Con gli aminoglicosidi parenterali è stata osservata ototossicità, manifestata sia come tossicità uditiva (perdita dell'udito) sia come tossicità vestibolare. La tossicità vestibolare si può manifestare come vertigini, atassia o capogiro. Il tinnito può essere un segnale di ototossicità e quindi l'insorgenza di questo sintomo richiede prudenza.

La perdita dell'udito ed il tinnito sono stati riportati dai pazienti negli studi clinici con TOBI Podhaler (vedere paragrafo 4.8). In pazienti con nota o sospetta disfunzione uditiva o vestibolare deve essere prestata cautela quando si prescrive TOBI Podhaler.

Nei pazienti con una qualche evidenza di disfunzione uditiva, o con una predisposizione a questo rischio, può essere necessario prendere in considerazione una valutazione audiologica prima di iniziare la terapia con TOBI Podhaler.

### Rischio di ototossicità dovuto a varianti di DNA mitocondriale

Sono stati osservati casi di ototossicità con aminoglicosidi in pazienti con alcune varianti nel gene per l'rRNA 12S codificato a livello mitocondriale (*MT-RNR1*), in particolare la variante m.1555A>G. In alcuni pazienti si è verificata ototossicità anche quando i livelli di aminoglicoside nel siero erano entro l'intervallo raccomandato. In caso di storia materna nota di ototossicità dovuta all'uso di aminoglicosidi o di una variante di DNA mitocondriale nota nel paziente, può essere necessario considerare trattamenti alternativi rispetto agli aminoglicosidi, a meno che l'aumentato rischio di perdita permanente dell'udito sia giustificato dalla severità dell'infezione e dalla mancanza di terapie alternative sicure ed efficaci.

Se un paziente riporta tinnito o perdita dell'udito durante la terapia con TOBI Podhaler il medico deve prendere in considerazione una valutazione audiologica.

Vedere anche “Monitoraggio delle concentrazioni di tobramicina nel siero” di seguito.

### Nefrotossicità

È stata riportata nefrotossicità con l'uso di aminoglicosidi parenterali. Durante gli studi clinici con TOBI Podhaler non è stata osservata nefrotossicità; tuttavia, è stata riportata post-marketing insufficienza renale acuta (IRA) con l'uso di tobramicina per inalazione (vedere paragrafo 4.8). Deve essere usata cautela quando si prescrive TOBI Podhaler in pazienti con nota o sospetta disfunzione renale. Deve essere valutata la funzione renale al basale. I livelli di urea e creatinina devono essere rivalutati dopo ogni 6 cicli completi di terapia con TOBI Podhaler.

Vedere anche il paragrafo 4.2 e “Monitoraggio delle concentrazioni di tobramicina nel siero” di seguito.

### Monitoraggio delle concentrazioni di tobramicina nel siero

I pazienti con nota o sospetta disfunzione uditiva o renale devono essere monitorati per le concentrazioni di tobramicina nel siero. Se si verifica oto – o nefrotossicità in un paziente che sta ricevendo TOBI Podhaler, la terapia con tobramicina deve essere sospesa fino a che la concentrazione nel siero scende al di sotto di 2 µg/mL.

Concentrazioni seriche maggiori di 12 µg/mL sono associate a tossicità da tobramicina ed il trattamento deve essere interrotto se la concentrazione supera questo livello.

La concentrazione serica di tobramicina deve essere monitorata solo attraverso metodi convalidati. Il campionamento del sangue mediante puntura del dito non è raccomandato a causa del rischio di contaminazione del campione.

## Broncospasmo

Il broncospasmo può verificarsi con i medicinali per inalazione ed è stato riportato negli studi clinici con TOBI Podhaler. Il broncospasmo deve essere trattato in modo clinicamente appropriato.

La prima dose di TOBI Podhaler deve essere assunta sotto supervisione medica, dopo l'uso di un broncodilatatore se questo fa parte dell'attuale regime per il paziente. Il FEV<sub>1</sub> deve essere misurato prima e dopo l'inalazione di TOBI Podhaler.

Se ci sono evidenze di broncospasmo indotto dalla terapia, il medico deve valutare attentamente se i vantaggi dell'uso continuato di TOBI Podhaler siano superiori ai rischi per il paziente. Se si sospetta una reazione allergica, TOBI Podhaler deve essere sospeso.

## Tosse

La tosse è stata osservata con l'uso di TOBI Podhaler negli studi clinici. In base ai dati di uno studio clinico, l'inalazione di TOBI Podhaler polvere è stata associata ad una più alta frequenza di tosse rispetto a tobramicina soluzione da nebulizzare (TOBI). La tosse non è stata correlata al broncospasmo. I bambini di età inferiore ai 13 anni possono avere una maggiore probabilità di tosse quando vengono trattati con TOBI Podhaler rispetto ad altri soggetti più grandi.

Se c'è un'evidenza che la terapia continuata con TOBI Podhaler induca la tosse, il medico deve valutare se una soluzione per inalazione approvata di tobramicina debba essere utilizzata come trattamento alternativo. Nel caso che la tosse rimanga invariata, dovrebbero essere presi in considerazione altri antibiotici.

## Emottisi

L'emottisi è una complicazione della fibrosi cistica ed è più frequente negli adulti. I pazienti con emottisi (>60 mL) sono stati esclusi dagli studi clinici, quindi non esistono dati sull'uso di TOBI Podhaler in questi pazienti. Questo deve essere preso in considerazione prima di prescrivere TOBI Podhaler, considerando che l'inalazione della polvere di TOBI Podhaler è stata associata ad un più alto tasso di tosse (vedere sopra). L'uso di TOBI Podhaler in pazienti con emottisi clinicamente significativa deve essere intrapreso o continuato solo se i benefici del trattamento sono considerati superiori ai rischi di indurre un'ulteriore emorragia.

## Altre precauzioni

I pazienti che ricevono una concomitante terapia con aminoglicosidi parenterali (o qualsiasi altro medicinale che interessi l'escrezione renale, come i diuretici) devono essere monitorati in modo clinicamente appropriato, tenendo conto del rischio di tossicità cumulativa. Questo include il monitoraggio delle concentrazioni sieriche di tobramicina. Nei pazienti con un rischio predisponente dovuto ad una precedente terapia sistemica prolungata con aminoglicosidi può essere necessario prendere in considerazione una valutazione renale ed audiologica prima di iniziare la terapia con TOBI Podhaler.

Vedere anche "Monitoraggio delle concentrazioni sieriche di tobramicina" sopra.

Deve essere usata cautela quando si prescrive TOBI Podhaler a pazienti con noti o sospetti disturbi neuromuscolari come miastenia grave o morbo di Parkinson. Gli aminoglicosidi possono peggiorare la debolezza muscolare a causa di un potenziale effetto curaro simile sulla funzione neuromuscolare.

Lo sviluppo di *P. aeruginosa* resistenti agli antibiotici e di superinfezioni da altri agenti patogeni rappresentano potenziali rischi associati alla terapia antibiotica. Negli studi clinici, alcuni pazienti in terapia con TOBI Podhaler hanno mostrato un aumento della concentrazione minima inibitoria (MIC) dell'aminoglicoside per isolati di *P. aeruginosa* testati. L'aumento osservato della MIC è stato in larga

parte reversibile durante i periodi di sospensione del trattamento.

C'è il rischio teorico che i pazienti in trattamento con TOBI Podhaler possano sviluppare nel tempo isolati di *P. aeruginosa* resistenti a tobramicina per endovena (vedere paragrafo 5.1). Lo sviluppo di resistenza durante la terapia con tobramicina per inalazione potrebbe limitare le opzioni di trattamento durante le esacerbazioni acute; questo deve essere monitorato.

#### Dati in differenti gruppi di età

In uno studio a 6-mesi (3 cicli di trattamento) con TOBI Podhaler versus tobramicina soluzione da nebulizzare, che ha incluso una maggioranza di pazienti adulti con infezione polmonare cronica da *P. aeruginosa* con esperienza di uso di tobramicina, la riduzione nella densità di *P. aeruginosa* nell'espettorato è stata simile tra i vari gruppi di età in entrambi i bracci; tuttavia il miglioramento del FEV<sub>1</sub> rispetto al basale è stato maggiore nei gruppi di età più giovane (6 - <20) rispetto al sottogruppo degli adulti (20 anni ed oltre) in entrambi i bracci. Vedere anche il paragrafo 5.1 per il profilo di risposta di TOBI Podhaler comparato a tobramicina soluzione da nebulizzare. I pazienti adulti tendevano ad interrompere il trattamento più frequentemente per motivi di tollerabilità con l'uso di TOBI Podhaler rispetto alla soluzione da nebulizzare. Vedere anche il paragrafo 4.8.

Se è evidente un deterioramento clinico dello status polmonare, deve essere considerata una terapia anti-pseudomonas aggiuntiva o alternativa.

I benefici osservati sulla funzione polmonare e la soppressione di *P. aeruginosa* devono essere valutati nel contesto della tollerabilità del paziente per TOBI Podhaler.

La sicurezza e l'efficacia non sono state studiate in pazienti con un volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV<sub>1</sub>) <25% o >80% del previsto, oppure in pazienti infettati da colonie di *Burkholderia cepacia*.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione con TOBI Podhaler. Sulla base del profilo di interazione per tobramicina in seguito alla somministrazione endovenosa e per aerosol, l'uso concomitante e/o sequenziale di TOBI Podhaler non è raccomandato con altri medicinali potenzialmente nefrotossici o ototossici.

L'uso concomitante di TOBI Podhaler con composti diuretici (come acido etacrinico, furosemide, urea o mannitolo per via endovenosa) non è raccomandato. Tali composti possono aumentare la tossicità degli aminoglicosidi alterando le concentrazioni di antibiotico nel siero e nei tessuti.

Vedere anche le informazioni riguardanti l'uso precedente o concomitante di aminoglicosidici sistemici e di diuretici nel paragrafo 4.4.

Altri medicinali per i quali è stato osservato un aumento della potenziale tossicità degli aminoglicosidi somministrati per via parenterale sono:

- amfotericina B, cefalotina, ciclosporina, tacrolimus, polimixine (rischio di aumentata nefrotossicità);
- composti del platino (rischio di aumentata nefrotossicità ed ototossicità);
- anticolinesterasi, tossina botulinica (effetti neuromuscolari).

Negli studi clinici i pazienti trattati con TOBI Podhaler hanno continuato ad assumere dornase alfa, broncodilatatori, corticosteroidi per via inalatoria e macrolidi, non è stata identificata nessuna evidenza di interazioni farmacologiche con questi medicinali.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso di tobramicina per via inalatoria nelle donne in gravidanza. Studi su animali con tobramicina non hanno indicato effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia, gli aminoglicosidi possono causare danni al feto (ad esempio sordità congenita) quando sono raggiunte alte concentrazioni sistemiche in una donna in gravidanza. L'esposizione sistemica a seguito dell'inalazione di TOBI Podhaler è molto bassa, tuttavia TOBI Podhaler non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario, ad esempio quando i benefici per la madre superano i rischi per il feto. Pazienti che usano TOBI Podhaler durante la gravidanza, o iniziano una gravidanza durante l'assunzione di TOBI Podhaler, devono essere informate del potenziale rischio per il feto.

### Allattamento

Dopo la somministrazione sistemica tobramicina è escreta nel latte materno. La quantità di tobramicina escreta nel latte materno dopo la somministrazione per inalazione non è nota, anche se si stima sia molto bassa considerando la bassa esposizione sistemica. A causa della potenziale ototossicità e nefrotossicità nei bambini, è necessario decidere se interrompere l'allattamento al seno o sospendere il trattamento con TOBI Podhaler, tenendo conto dell'importanza del trattamento per la madre.

### Fertilità

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile o femminile in studi su animali dopo somministrazione sottocutanea (vedere paragrafo 5.3).

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari

TOBI Podhaler non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate con TOBI Podhaler versus tobramicina soluzione da nebulizzare nel principale studio clinico di sicurezza con controllo attivo in pazienti affetti da fibrosi cistica con infezione da *P. aeruginosa* sono state tosse, tosse produttiva, piressia, dispnea, dolore orofaringeo, disfonia ed emottisi.

Nello studio controllato con placebo con TOBI Podhaler, le reazioni avverse riportate per le quali la frequenza è stata più elevata rispetto al placebo sono state dolore faringo-laringeo, disgeusia e disfonia.

La grande maggioranza delle reazioni avverse riportate con TOBI Podhaler sono state lievi o moderate e la severità non sembra differire tra i cicli o tra l'intero studio e i periodi in trattamento.

### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse al farmaco nella Tabella 1 sono elencate in accordo con la classificazione per sistemi e organi MedDRA. All'interno di ciascuna classe di sistemi e organi, le reazioni avverse sono classificate per frequenza, con le reazioni più frequenti per prime. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse al farmaco sono riportate in ordine decrescente di gravità. Inoltre, per ciascuna reazione avversa la corrispondente categoria di frequenza è basata sulla seguente convenzione (CIOMS III): molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); molto raro ( $< 1/10\,000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le frequenze nella Tabella 1 sono basate sui tassi di segnalazione dallo studio con controllo attivo.

**Tabella 1 Reazioni avverse**

<b>Reazioni avverse</b>	<b>Categoria di frequenza</b>
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Perdita dell'udito	Comune
Tinnito	Comune
<b>Patologie vascolari</b>	
Emottisi	Molto comune
Epistassi	Comune
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Dispnea	Molto comune
Disfonia	Molto comune
Tosse produttiva	Molto comune
Tosse	Molto comune
Respiro sibilante	Comune
Rantoli	Comune
Dolore toracico	Comune
Congestione nasale	Comune
Broncospasmo	Comune
Afonia	Comune
Alterazione del colore dell'espettorato	Non nota
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Dolore orofaringeo	Molto comune
Vomito	Comune
Diarrea	Comune
Irritazione della gola	Comune
Nausea	Comune
Disgeusia	Comune
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Eruzione cutanea	Comune
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Dolore toracico muscoloscheletrico	Comune
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Insufficienza renale acuta (IRA)	Non nota
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Piressia	Molto comune
Malessere	Non nota

**Descrizione di reazioni avverse selezionate**

La tosse è stata la più frequente reazione avversa riportata in entrambi gli studi. Tuttavia, nessuna associazione è stata osservata in entrambi gli studi clinici tra l'incidenza di broncospasmo e casi di tosse.

Nello studio con controllo attivo, è stato eseguito un test audiologico in centri selezionati cui riferiva circa un quarto della popolazione dello studio. Quattro pazienti nel gruppo di trattamento con TOBI Podhaler hanno sperimentato una diminuzione significativa dell'udito che è stata transitoria in tre pazienti e persistente in un caso.

Nello studio con controllo attivo in aperto, i pazienti di età pari o superiore a 20 anni tendevano ad interrompere più frequentemente il trattamento con TOBI Podhaler rispetto al trattamento con la soluzione da nebulizzare; le interruzioni per eventi avversi costituivano circa la metà delle interruzioni con ciascuna formulazione. Nei bambini di età inferiore a 13 anni, le interruzioni sono state più



frequenti nel braccio con TOBI soluzione da nebulizzare, mentre nei pazienti di età compresa tra 13 e 19 anni, la frequenza delle interruzioni è stata simile con entrambe le formulazioni.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono state identificate reazioni avverse specificatamente associate ad un sovradosaggio di TOBI Podhaler. La dose giornaliera massima tollerata di TOBI Podhaler non è stata stabilita. Le concentrazioni seriche di tobramicina possono essere utili nel monitoraggio del sovradosaggio. In caso di sintomi di tossicità acuta, è raccomandata la sospensione immediata di TOBI Podhaler ed un test della funzionalità renale. In caso di ingestione orale accidentale di capsule di TOBI Podhaler, la tossicità è improbabile in quanto tobramicina è scarsamente assorbita da un tratto gastrointestinale integro. L'emodialisi può essere utile nella rimozione di tobramicina dal corpo.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antibiotici per uso sistemico, Aminoglicosidi antibatterici, Codice ATC: J01GB01

#### Meccanismo d'azione

Tobramicina è un antibiotico aminoglicosidico prodotto dallo *Streptomyces tenebrarius*. Agisce principalmente interferendo con la sintesi di proteine, causando così l'alterazione della permeabilità della membrana cellulare, la progressiva disgregazione dell'involucro cellulare e l'eventuale morte cellulare. È battericida a concentrazioni pari o leggermente superiori rispetto alle concentrazioni inibenti.

#### Breakpoints

I breakpoints di sensibilità stabiliti per la somministrazione parenterale di tobramicina sono inadeguati nella somministrazione per aerosol del medicinale.

L'espettorato dei pazienti con fibrosi cistica presenta un'azione inibitoria sull'attività biologica locale degli aminoglicosidi per via inalatoria. Per tale motivo, per la soppressione di *P. aeruginosa*, la concentrazione di tobramicina dopo inalazione deve essere circa dieci volte superiore alla concentrazione minima inibitoria (MIC) o più alta. Nello studio con controllo attivo, sia al basale sia alla fine del terzo ciclo di trattamento attivo, almeno l'89% dei pazienti presentava isolati di *P. aeruginosa* con MIC almeno 15 volte inferiore alla media della concentrazione nell'espettorato post dose.

#### Sensibilità

In mancanza di breakpoints convenzionali di sensibilità per la via di somministrazione inalatoria, deve essere usata cautela nel definire gli organismi sensibili o non sensibili a tobramicina per via inalatoria.

La rilevanza clinica delle variazioni della MIC di tobramicina per *P. aeruginosa* non è stata chiaramente stabilita nel trattamento dei pazienti affetti da fibrosi cistica. Gli studi clinici con tobramicina soluzione per via inalatoria (TOBI) hanno dimostrato un piccolo aumento nelle Concentrazioni Minime Inibitorie di tobramicina, amikacina e gentamicina per isolati di *P. aeruginosa*

testati. Nelle estensioni in aperto, ogni 6 mesi addizionali di trattamento è stato osservato un aumento incrementale simile per grandezza a quello osservato nei 6 mesi di studi controllati con placebo.

La resistenza a tobramicina coinvolge diversi meccanismi. I principali meccanismi di resistenza sono l'efflusso del medicinale e l'inattivazione del medicinale da parte di enzimi. Le caratteristiche uniche delle infezioni croniche di *P. aeruginosa* in pazienti affetti da FC, come le condizioni anaerobiche e l'alta frequenza di mutazioni genetiche, potrebbero essere ulteriori fattori importanti per la ridotta sensibilità di *P. aeruginosa* nei pazienti con FC.

Sulla base dei dati *in vitro* e/o sull'esperienza negli studi clinici, è atteso che gli organismi associati alle infezioni polmonari nella FC rispondano alla terapia con TOBI Podhaler nel modo seguente:

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

### Esperienza clinica

Il programma di sviluppo di fase III di TOBI Podhaler è costituito da due studi e 612 pazienti trattati con una diagnosi clinica di FC, confermata dal test quantitativo del cloro nel sudore mediante iontoforesi pilocarpinica o patologia ben caratterizzata che causa mutazioni in ciascun gene regolatore transmembrana della fibrosi cistica (CFTR), o dall'anormale potenziale transepiteliale nasale caratteristico della FC.

Nello studio controllato verso placebo, i pazienti erano di età compresa tra 6 e  $\leq 22$  anni con un FEV<sub>1</sub> allo screening tra il 25% e l'84% dei valori normali previsti per la loro età, sesso e altezza basati sui criteri di Knudson. In studi clinici controllati verso farmaco attivo, tutti i pazienti avevano un'età >6 anni (range 6-66 anni) con un FEV<sub>1</sub> % previsto allo screening compreso tra 24% e 76%. Inoltre, tutti i pazienti avevano un'infezione da *P. aeruginosa* come dimostrato dalla positività della coltura dell'espettorato o faringea (o lavaggio broncoalveolare) entro 6 mesi prima dello screening, ed anche dalla coltura dell'espettorato prelevato alla visita di screening.

In uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco controllato verso placebo, TOBI Podhaler 112 mg (4 capsule da 28 mg) è stato somministrato due volte al giorno, per tre cicli di 28 giorni di trattamento e 28 giorni di interruzione (un periodo di trattamento totale di 24 settimane). I pazienti randomizzati per il gruppo di trattamento con placebo ricevevano placebo durante il primo ciclo di trattamento e TOBI Podhaler nei seguenti due cicli. I pazienti in questo studio non avevano ricevuto tobramicina per inalazione per almeno 4 mesi prima dell'inizio dello studio.

TOBI Podhaler ha migliorato significativamente la funzione polmonare rispetto al placebo, come dimostrato dal relativo aumento in percentuale del FEV<sub>1</sub> di circa il 13% dopo 28 giorni di trattamento. I miglioramenti della funzione polmonare raggiunti durante il primo ciclo di trattamento erano mantenuti durante i due cicli di trattamento seguenti con TOBI Podhaler.

Quando il gruppo di pazienti in trattamento con placebo è stato spostato dal placebo a TOBI Podhaler all'inizio del secondo ciclo di trattamento, è stato osservato un simile miglioramento percentuale del FEV<sub>1</sub> rispetto al basale. Il trattamento con TOBI Podhaler per 28 giorni ha determinato una riduzione statisticamente significativa della densità di *P. aeruginosa* nell'espettorato (differenza media con il placebo circa 2,70 log<sub>10</sub> in unità formanti colonie /UFC).

In un secondo studio, in aperto, multicentrico, i pazienti hanno ricevuto il trattamento o con TOBI Podhaler (112 mg) o con tobramicina 300 mg/5 mL soluzione da nebulizzare (TOBI), somministrati due volte al giorno per tre cicli. La maggioranza dei pazienti erano adulti con esperienza di trattamento con tobramicina con infezione polmonare cronica da *P. aeruginosa*.

Il trattamento sia con TOBI Podhaler sia con tobramicina 300 mg/5 mL soluzione da nebulizzare (TOBI) ha determinato un relativo aumento percentuale del FEV<sub>1</sub> rispetto al basale al giorno 28 del terzo ciclo di trattamento del 5,8% e del 4,7%, rispettivamente. Il miglioramento percentuale del FEV<sub>1</sub> era numericamente più elevato nel gruppo di trattamento con TOBI Podhaler ed era statisticamente non-inferiore a TOBI soluzione da nebulizzare. Tuttavia, in questo studio, la dimensione dei miglioramenti nella funzione polmonare era ridotta, questo è spiegato dalla precedente esposizione di questa popolazione di pazienti al trattamento con tobramicina per inalazione. Oltre la metà dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento TOBI Podhaler e TOBI soluzione da nebulizzare hanno ricevuto dei nuovi (aggiuntivi) antibiotici anti-pseudomonas (rispettivamente il 64,9% e 54,5%, la differenza consiste principalmente nell'uso orale della ciprofloxacina). Le percentuali di pazienti che hanno richiesto un'ospedalizzazione per eventi respiratori sono state 24,4% con TOBI Podhaler e 22,0% con TOBI soluzione da nebulizzare.

È stata notata una differenza nella risposta del FEV<sub>1</sub> per età. Nei pazienti con età <20 anni l'aumento della percentuale del FEV<sub>1</sub> rispetto al basale era più ampio: 11,3% per TOBI Podhaler e 6,9% per la soluzione da nebulizzare dopo 3 cicli. È stata osservata una risposta numericamente inferiore nei pazienti di età ≥20 anni: la variazione del FEV<sub>1</sub> rispetto al basale osservata nei pazienti con età ≥20 anni era minore (0,3% con TOBI Podhaler e 0,9% con TOBI soluzione da nebulizzare).

Inoltre, un miglioramento del 6% sul FEV<sub>1</sub> è stato ottenuto in circa il 30% contro il 36% dei pazienti adulti rispettivamente nel gruppo di TOBI Podhaler e del TOBI soluzione da nebulizzare.

Il trattamento con TOBI Podhaler per 28 giorni ha determinato una riduzione statisticamente significativa della densità di *P. aeruginosa* nell'espettorato (-1,61 log<sub>10</sub> UFC) così come la soluzione da nebulizzare (-0,77 log<sub>10</sub> UFC). La riduzione della densità di *P. aeruginosa* nell'espettorato era simile tra i gruppi di età in entrambi i bracci. In entrambi gli studi, è emersa una tendenza a una ripresa della densità di *P. aeruginosa* dopo i 28 giorni del periodo di interruzione del trattamento, che è stata invertita dopo altri 28 giorni di trattamento in corso.

Nello studio controllato verso farmaco attivo, la somministrazione di una dose di TOBI Podhaler è stata più veloce, con una differenza media di approssimativamente 14 minuti (6 minuti vs. 20 minuti con la soluzione da nebulizzare). I vantaggi riscontrati dai pazienti e la soddisfazione per l'intero trattamento (come riportato dai risultati raccolti mediante un questionario compilato dal paziente) sono stati consistentemente più alti con TOBI Podhaler rispetto a tobramicina soluzione da nebulizzare in ciascun ciclo.

Per i risultati sulla sicurezza vedere paragrafo 4.8.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con TOBI Podhaler in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'infezione/colonizzazione polmonare da pseudomonas aeruginosa nei pazienti con fibrosi cistica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

È atteso che l'esposizione sistemica a tobramicina dopo l'inalazione di TOBI Podhaler sia dovuta principalmente alla parte inalata del medicinale, poiché tobramicina non viene assorbita in misura apprezzabile quando somministrata per via orale.

### Concentrazioni nel siero

Dopo l'inalazione di una dose singola di 112 mg (4 capsule da 28 mg) di TOBI Podhaler in pazienti affetti da fibrosi cistica, la massima concentrazione nel siero (C<sub>max</sub>) di tobramicina era 1,02 ± 0,53 µg/mL (media ± SD) ed il tempo mediano per raggiungere il picco di concentrazione

( $T_{\max}$ ) è stato di un'ora. In confronto, dopo l'inalazione di una dose singola di tobramicina 300 mg/5 mL soluzione da nebulizzare (TOBI), la  $C_{\max}$  era  $1,04 \pm 0,58 \mu\text{g/mL}$  e la  $T_{\max}$  mediana era un'ora. Il grado di esposizione sistemica (AUC) è stato simile per la dose 112 mg di TOBI Podhaler e la dose 300 mg di tobramicina soluzione da nebulizzare. Alla fine di un ciclo di 4-settimane di dosaggio di TOBI Podhaler (112 mg due volte al giorno), la concentrazione massima di tobramicina nel siero 1 ora dopo il dosaggio era  $1,99 \pm 0,59 \mu\text{g/mL}$ .

#### Concentrazioni nell'espettorato

Dopo l'inalazione di una singola dose di 112 mg (4 capsule da 28 mg) di TOBI Podhaler in pazienti affetti da fibrosi cistica, la  $C_{\max}$  di tobramicina nell'espettorato era  $1\,047 \pm 1\,080 \mu\text{g/g}$  (media  $\pm$  SD). In confronto, dopo l'inalazione di una dose singola di 300 mg di tobramicina soluzione da nebulizzare (TOBI), la  $C_{\max}$  nell'espettorato era  $737,3 \pm 1\,028,4 \mu\text{g/g}$ . La variabilità nei parametri di farmacocinetica è stata più elevata nell'espettorato rispetto al siero.

#### Distribuzione

Un'analisi farmacocinetica di popolazione per TOBI Podhaler in pazienti affetti da fibrosi cistica ha stimato un volume di distribuzione apparente di tobramicina nel compartimento centrale di 84,1 litri per un tipico paziente FC. Mentre è stato dimostrato che il volume varia con l'indice di massa corporea (BMI) e la funzione polmonare (come FEV<sub>1</sub>% previsto), le simulazioni basate su modelli hanno mostrato che le concentrazioni di picco ( $C_{\max}$ ) e di valle ( $C_{\text{trough}}$ ) non sono influenzate nettamente dai cambiamenti nel BMI o nella funzione polmonare.

#### Biotrasformazione

Tobramicina non è metabolizzata ed è escreta principalmente immodificata nelle urine.

#### Eliminazione

Tobramicina è eliminata principalmente dalla circolazione sistemica attraverso la filtrazione glomerulare del composto immodificato. L'emivita terminale apparente di tobramicina nel siero dopo l'inalazione di una dose singola di 112 mg di TOBI Podhaler era approssimativamente di 3 ore in pazienti con fibrosi cistica e coerente con l'emivita di tobramicina dopo l'inalazione di tobramicina 300 mg/5 mL soluzione da nebulizzare (TOBI).

Un'analisi farmacocinetica di popolazione per TOBI Podhaler in pazienti affetti da fibrosi cistica di età dai 6 ai 66 anni ha stimato una clearance serica apparente di tobramicina di 14 litri/h. Quest'analisi non ha mostrato differenze farmacocinetiche correlare al sesso o all'età.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici rivelano che il principale rischio per l'uomo, sulla base di studi di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, o tossicità della riproduzione, consiste in tossicità renale e ototossicità. In generale, la tossicità viene osservata a livelli sistemici di tobramicina più alti di quelli ottenibili con inalazione alla dose clinica raccomandata.

Studi di carcinogenesi con tobramicina inalata non hanno aumentato l'incidenza di qualsiasi tipo di tumore. Tobramicina non ha mostrato alcun potenziale genotossico in una batteria di test di genotossicità.

Non è stato condotto nessuno studio di tossicità riproduttiva con tobramicina somministrata per inalazione. Tuttavia la somministrazione sottocutanea di tobramicina durante l'organogenesi non è risultata né teratogena né embriotossica. Dosi gravemente tossiche per la madre in ratti femmine (cioè nefrotossicità) hanno portato ad aborti spontanei e morte. Sulla base dei dati disponibili negli animali un rischio di tossicità (per es. ototossicità) non può essere escluso a livelli di esposizione prenatale.

La somministrazione sottocutanea di tobramicina non ha influenzato il comportamento

dell'accoppiamento o causato compromissione della fertilità nei ratti maschi o femmine.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosforilcolina (DSPC)

Calcio cloruro

Acido solforico (per aggiustare il pH)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni

Gettare il dispositivo Podhaler ed il suo contenitore 1 settimana dopo il primo utilizzo.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Le capsule di TOBI Podhaler devono essere sempre conservate nel blister per proteggerle dall'umidità e rimosse solo immediatamente prima dell'uso.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le capsule rigide sono fornite in blister PVC/PA/Alu/PVC- PET/Alu.

Il dispositivo Podhaler per l'inalazione e la sua custodia sono fabbricati con materiali plastici (polipropilene).

TOBI Podhaler è fornito in confezioni mensili contenenti 4 scatole settimanali e un dispositivo Podhaler di riserva nella sua custodia. Ogni scatola settimanale contiene 56 capsule da 28 mg (7 blister con 8 capsule per blister), ed un dispositivo Podhaler nella sua custodia.

#### Confezioni

56 capsule ed 1 inalatore

224 (4 x 56) capsule e 5 inalatori (confezione multipla mensile)

448 (8 x 56) capsule e 10 inalatori (2 confezioni multiple mensili avvolte in una pellicola)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Solo le capsule di TOBI Podhaler possono essere usate nel dispositivo Podhaler. Non devono essere usati altri inalatori.

Le capsule di TOBI Podhaler devono essere conservate sempre nel blister (contenitore delle capsule), e devono essere rimosse solo immediatamente prima dell'uso. Ogni dispositivo Podhaler e la sua custodia sono utilizzati per sette giorni e poi eliminati e sostituiti. Quando non in uso, conservare il dispositivo Podhaler nella sua custodia ben chiusa.

Le istruzioni base per l'uso sono riportate di seguito, le istruzioni più dettagliate sono disponibili sul

foglio illustrativo.

1. Lavare ed asciugare completamente le mani.
2. Rimuovere il dispositivo Podhaler dalla sua custodia, appena prima dell'uso. Ispezionare brevemente l'inalatore per assicurarsi che non sia danneggiato o sporco.
3. Tenendo il corpo dell'inalatore, svitare e rimuovere il boccaglio dal corpo dell'inalatore. Appoggiare il boccaglio su una superficie pulita e asciutta.
4. Separare dal blister le dosi del mattino da quelle della sera.
5. Staccare la lamina che ricopre il blister delle capsule per liberare una capsula di TOBI Podhaler e rimuoverla dal blister.
6. Inserire immediatamente la capsula nella camera dell'inalatore. Rimettere il boccaglio ed avvitare fermamente finché non si blocca. Non stringere troppo.
7. Per la foratura della capsula, tenere l'inalatore con il boccaglio verso il basso, premere il pulsante con forza con il pollice fino a fine corsa, quindi rilasciare il pulsante.
8. Espirare completamente, lontano dall'inalatore.
9. Posizionare la bocca sul boccaglio creando una perfetta tenuta. Inalare profondamente la polvere con una singola inalazione continua.
10. Rimuovere l'inalatore dalla bocca, e trattenere il respiro per circa 5 secondi, poi espirare normalmente lontano dall'inalatore.
11. Dopo alcuni cicli respiratori normali a distanza dall'inalatore, eseguire una seconda inalazione dalla stessa capsula.
12. Svitare il boccaglio e rimuovere la capsula dalla camera.
13. Controllare la capsula usata. Deve apparire forata e vuota.
  - Se la capsula è forata ma contiene ancora della polvere, posizionarla di nuovo dentro l'inalatore e fare altre due inalazioni dalla capsula. Ricontrollare la capsula.
  - Se la capsula appare non forata porla nuovamente nell'inalatore, premere con forza il pulsante e ripetere le due inalazioni dalla capsula. Dopo questo, se la capsula è ancora piena e sembra essere non forata, sostituire l'inalatore con quello di riserva e riprovare.
14. Gettare la capsula vuota.
15. Ripetere, partendo dal punto 5, per le rimanenti tre capsule della dose.
16. Rimettere il boccaglio ed avvitare fermamente finché non si blocca. Quando la dose completa (4 capsule) è stata inalata, pulire il boccaglio con un panno pulito ed asciutto.
17. Mettere l'inalatore all'interno della custodia e chiudere bene. L'inalatore non deve essere mai lavato con acqua.

Vedere anche paragrafo 4.2.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLINO  
Irlanda

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/10/652/001-003

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 Luglio 2011

Data del rinnovo più recente: 18 Febbraio 2016

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A.    PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B.    CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C.    ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D.    CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO  
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**



## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo stampato del medicinale deve indicare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio del lotto in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### ASTUCCIO DELLA CONFEZIONE SINGOLA (INCLUSA BLUE BOX)

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TOBI Podhaler 28 mg polvere per inalazione, capsule rigide  
tobramicina

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO (I)

Ogni capsula rigida contiene 28 mg di tobramicina.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene 1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfocolina (DSPC), calcio cloruro e acido solforico (per aggiustare il pH).

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione, capsule rigide

56 capsule + 1 inalatore

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso inalatorio  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Usare solo con l'inalatore fornito in questa confezione.  
Conservare sempre l'inalatore nella sua custodia.  
Non ingerire le capsule.  
4 capsule = 1 dose  
Sollevare qui per aprire.

*(Deve essere stampato solo nel coperchio interno della scatola esterna della confezione singola)*

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
4 capsule = 1 dose  
Non spingere le capsule attraverso la lamina.  
Strappare le perforazioni lungo la lunghezza e poi la larghezza: vedere Figure (a) e (b).  
Rimuovere poi la lamina che ricopre il blister tirandola indietro per liberare una capsula alla volta, vedere Figure (c) e (d). Mantenere la lamina fino a dove è stata tirata indietro.

#### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e rimuovere solo immediatamente prima dell'uso.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLINO  
Irlanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/10/652/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

TOBI Podhaler

<b>17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE</b>
---

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

<b>18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI</b>
--

PC:

SN:

NN:

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA SETTIMANALE INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (ESCLUSA BLUE BOX)**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

TOBI Podhaler 28 mg polvere per inalazione, capsule rigide  
tobramicina

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVE IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 28 mg di tobramicina.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene 1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfocolina (DSPC), calcio cloruro e acido solforico (per aggiustare il pH).

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per inalazione, capsule rigide

56 capsule + 1 inalatore

Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso inalatorio

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Usare solo con l'inalatore fornito nella confezione.

Conservare sempre l'inalatore nella sua custodia.

Non ingerire le capsule.

4 capsule = 1 dose

Sollevare qui per aprire.

*(Deve essere stampato solo nel coperchio interno della scatola intermedia della confezione multipla)*

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

4 capsule = 1 dose

Non spingere le capsule attraverso la lamina.

Strappare le perforazioni lungo la lunghezza e poi la larghezza: vedere Figure (a) e (b).

Rimuovere poi la lamina che ricopre il blister tirandola indietro per liberare una capsula alla volta, vedere Figure (c) e (d). Mantenere la lamina fino a dove è stata tirata indietro.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA (E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e rimuovere solo immediatamente prima dell'uso.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLINO  
Irlanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

confezione multipla mensile  
2 confezioni multiple mensili avvolte in una pellicola

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**



<b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b>
------------------------------------

TOBI Podhaler

<b>17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE</b>
---

<b>18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI</b>
--

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (INCLUSA BLUE BOX)**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

TOBI Podhaler 28 mg polvere per inalazione, capsule rigide  
tobramicina

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 28 mg di tobramicina.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene 1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfocolina (DSPC), calcio cloruro e acido solforico (per aggiustare il pH).

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per inalazione, capsule rigide

Confezione multipla: 224 capsule (4 confezioni da 56 + 1 inalatore) + inalatore di riserva.

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso inalatorio

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Usare solo con l'inalatore fornito nella confezione.

Conservare sempre l'inalatore nella sua custodia.

Non ingerire le capsule.

Sollevare qui per aprire.

All'interno 1 inalatore di riserva. Usarlo solo se l'inalatore settimanale non funziona correttamente, è bagnato, o è caduto in terra.

*(Deve essere stampato solo nel coperchio interno della scatola esterna della confezione multipla)*

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Non usare ciascun inalatore e la sua custodia per più di 1 settimana.

Si prega di gettare l'inalatore e la sua custodia dopo 1 settimana di utilizzo.

Sono necessarie QUATTRO capsule per UNA dose completa.

4 capsule = 1 dose

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e rimuovere solo immediatamente prima dell'uso.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLINO  
Irlanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/10/652/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

TOBI Podhaler

<b>17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE</b>
---

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

<b>18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI</b>
--

PC:

SN:

NN:

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA INTERMEDIA MENSILE DELLA CONFEZIONE MULTIPLA  
COMPRENDE 2 SCATOLE MENSILI, OGNUNA CONTENENTE 4 SCATOLE  
SETTIMANALI (ESCLUSA BLUE BOX)**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

TOBI Podhaler 28 mg polvere per inalazione, capsule rigide  
tobramicina

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 28 mg di tobramicina.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene 1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosforilcolina (DSPC), calcio cloruro e acido solforico (per  
aggiustare il pH).

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per inalazione, capsule rigide

224 capsule + 5 inalatori

Confezione mensile. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente.

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso inalatorio

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Usare solo con l'inalatore fornito nella confezione.

Conservare sempre l'inalatore nella sua custodia.

Non ingerire le capsule.

Sollevare qui per aprire.

All'interno 1 inalatore di riserva. Usarlo solo se l'inalatore settimanale non funziona correttamente, è  
bagnato, o è caduto in terra.

*(Deve essere stampato solo nel coperchio interno della scatola esterna della confezione multipla)*

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Non usare ciascun inalatore e la sua custodia per più di 1 settimana.

Si prega di gettare l'inalatore e la sua custodia dopo 1 settimana di utilizzo.

Sono necessarie QUATTRO capsule per UNA dose completa.

4 capsule = 1 dose

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e rimuovere solo immediatamente prima dell'uso.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLINO  
Irlanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/10/652/003

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

<b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b>
------------------------------------

TOBI Podhaler

<b>17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE</b>
---

<b>18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI</b>
--

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ETICHETTA DELLA PELLICOLA CHE AVVOLGE LA CONFEZIONE MULTIPLA  
COMPRENDE 2 CONFEZIONI MENSILI, OGNUNA CONTENENTE 4 SCATOLE  
SETTIMANALI (INCLUSA BLUE BOX)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

TOBI Podhaler 28 mg polvere per inalazione, capsule rigide  
tobramicina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 28 mg di tobramicina.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene 1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfocolina (DSPC), calcio cloruro e acido solforico (per  
aggiustare il pH).

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per inalazione, capsule rigide

Confezione multipla: 448 capsule (2 scatole da 224+ 5 inalatori)

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso inalatorio  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Usare solo con l'inalatore fornito nella confezione.  
Conservare sempre l'inalatore nella sua custodia.  
Non ingerire le capsule.  
Sollevare qui per aprire.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE, SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.



**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e rimuovere solo immediatamente prima dell'uso.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLINO  
Irlanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/10/652/003

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

TOBI Podhaler

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP****BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

TOBI Podhaler 28 mg polvere per inalazione, capsule rigide  
tobramicina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Viartis Healthcare Limited

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Solo per uso inalatorio. Non ingerire.  
Usare la capsula immediatamente dopo la rimozione dal blister.  
Non spingere la capsula attraverso la lamina.  
4 capsule = 1 dose

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore**

### **TOBI Podhaler 28 mg polvere per inalazione, capsule rigide** tobramicina

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Cos'è TOBI Podhaler e a cosa serve
  2. Cosa deve sapere prima di prendere TOBI Podhaler
  3. Come prendere TOBI Podhaler
  4. Possibili effetti indesiderati
  5. Come conservare TOBI Podhaler
  6. Contenuto della confezione e altre informazioni
- Istruzioni per l'uso con il dispositivo Podhaler (*sul retro*)

#### **1. Cos'è TOBI Podhaler e a cosa serve**

##### **Cos'è TOBI Podhaler**

TOBI Podhaler contiene un medicinale chiamato tobramicina che è un antibiotico. Questo antibiotico appartiene ad una classe chiamata aminoglicosidi.

##### **A cosa serve TOBI Podhaler**

TOBI Podhaler è usato in pazienti a partire dai 6 anni di età affetti da fibrosi cistica per trattare a lungo termine un'infezione causata da un batterio chiamato *Pseudomonas aeruginosa*.

Per ottenere i migliori risultati da questo medicinale, si prega di usarlo come indicato in questo foglio.

##### **Come funziona TOBI Podhaler**

TOBI Podhaler è una polvere per inalazione contenuta in capsule. Quando inala TOBI Podhaler, l'antibiotico può entrare direttamente nei polmoni per combattere contro i batteri che causano l'infezione e migliorare la respirazione.

##### **Cos'è lo *Pseudomonas aeruginosa***

Si tratta di un batterio molto comune che infetta quasi tutti i pazienti affetti da fibrosi cistica ad un certo punto della loro vita. Alcuni pazienti non contraggono questa infezione fino in età avanzata, mentre altri la contraggono quando ancora molto giovani. Questo è uno dei batteri più dannosi per i pazienti affetti da fibrosi cistica. Se l'infezione non viene tenuta sotto controllo, essa continuerà a danneggiare i polmoni, causando ulteriori problemi alla respirazione.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere TOBI Podhaler**

##### **Non prenda TOBI Podhaler**

- **se è allergico** a tobramicina, o a qualsiasi tipo di antibiotico aminoglicosidico, o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).

Se questo la riguarda, **informi il medico senza prendere TOBI Podhaler.**

Se pensa di poter essere allergico, chiedi consiglio al medico.

## **Avvertenze e precauzioni**

Informi il medico se ha mai avuto una delle seguenti condizioni:

- problemi di udito (incluso ronzio nell'orecchio e vertigini) o se sua madre ha avuto problemi di udito in seguito all'assunzione di un aminoglicoside
- determinate varianti geniche (modifiche nel gene) correlate ad anomalie dell'udito ereditate da sua madre
- problemi ai reni
- insolite difficoltà di respirazione con respiro sibilante, tosse o oppressione toracica
- sangue nell'espettorato (la sostanza che espelle tossendo)
- debolezza muscolare che perdura o peggiora nel tempo, un sintomo correlato a patologie come miastenia o morbo di Parkinson.

Se una delle suddette condizioni la riguarda, **si rivolga al medico prima di prendere TOBI Podhaler.**

Se ha un'età pari o superiore a 65 anni, il medico può effettuare ulteriori controlli per decidere se TOBI Podhaler è un trattamento adatto.

I medicinali per inalazione possono causare oppressione toracica e respiro sibilante che possono comparire immediatamente dopo l'inalazione di TOBI Podhaler. Il medico monitorerà l'assunzione della prima dose di TOBI Podhaler e controllerà le funzioni polmonari prima e dopo l'assunzione della dose. Il medico potrebbe chiedere di usare altri medicinali appropriati prima di prendere TOBI Podhaler.

L'inalazione di medicinali può causare tosse e questo può accadere con TOBI Podhaler. Parli con il medico se la tosse persiste o se è un problema.

Nel corso del tempo ceppi di *Pseudomonas* possono diventare resistenti al trattamento. Questo significa che TOBI Podhaler potrebbe non funzionare più come necessario nel corso del tempo. Parli con il medico se pensa che stia avvenendo questo.

Se sta assumendo tobramicina o altri antibiotici aminoglicosidici per iniezione, questo può causare a volte perdita di udito, vertigini e danni ai reni.

## **Bambini**

TOBI Podhaler non deve essere somministrato ai bambini al di sotto dei 6 anni.

## **Altri medicinali e TOBI Podhaler**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale.

Non deve assumere i seguenti medicinali mentre sta prendendo TOBI Podhaler:

- Furosemide o acido etacrinico, diuretici
- Altri medicinali con proprietà diuretiche come urea o mannitolo per via endovenosa
- Altri medicinali che possono danneggiare i reni o l'udito.

I seguenti medicinali possono aumentare le probabilità di effetti dannosi che possono verificarsi se sono somministrati mentre si stanno ricevendo **iniezioni** di tobramicina o altri antibiotici aminoglicosidici:

- Amfotericina B, cefalotina, polimixina (usata per trattare infezioni microbiche), ciclosporina, tacrolimus (usato per ridurre l'attività del sistema immunitario). Questi medicinali possono danneggiare i reni.
- Composti di platino come carboplatino e cisplatino (usati per trattare alcune forme di cancro). Questi medicinali possono danneggiare i reni o l'udito.
- Anticolinesterasi come neostigmina e piridostigmina (usata per trattare la debolezza muscolare), o tossina botulinica. Questi medicinali possono causare la comparsa o il peggioramento della

debolezza muscolare.

Se sta assumendo uno o più di uno dei medicinali sopra elencati, parli con il medico prima di prendere TOBI Podhaler.

### **Gravidanza ed allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Non è noto se l'inalazione di questo medicinale provochi effetti indesiderati quando si è in gravidanza.

Quando viene somministrata tramite iniezione, tobramicina e gli altri antibiotici aminoglicosidici possono causare danni al feto, come sordità.

Se sta allattando al seno deve parlare con il medico prima di usare questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

TOBI Podhaler non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## **3. Come prendere TOBI Podhaler**

Prenda TOBI Podhaler seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Il personale sanitario deve fornire assistenza ai bambini all'inizio del trattamento con TOBI Podhaler, in particolare a quelli di età uguale o inferiore a 10 anni, e deve continuare la supervisione fino a che non siano in grado di utilizzare il dispositivo Podhaler correttamente senza aiuto.

### **Quanto TOBI Podhaler prendere**

Inalare il contenuto di 4 capsule due volte al giorno (4 capsule al mattino e 4 capsule alla sera), usando il dispositivo Podhaler.

La dose è la stessa per tutti a partire dai 6 anni di età. Non superare la dose raccomandata.

### **Quando prendere TOBI Podhaler**

Prendere le capsule allo stesso orario ogni giorno, vi aiuterà a ricordare quando prenderle. Inalare il contenuto di 4 capsule due volte al giorno come di seguito specificato:

- 4 capsule al mattino da inalare usando il dispositivo Podhaler.
- 4 capsule la sera da inalare usando il dispositivo Podhaler.
- È meglio lasciar passare almeno 12 ore tra le dosi, ma questo intervallo deve essere di almeno 6 ore.

Se è sottoposto ad altri diversi trattamenti per via inalatoria e sta seguendo altre terapie per la fibrosi cistica, deve prendere TOBI Podhaler per ultimo. Controlli con il medico l'ordine dei medicinali.

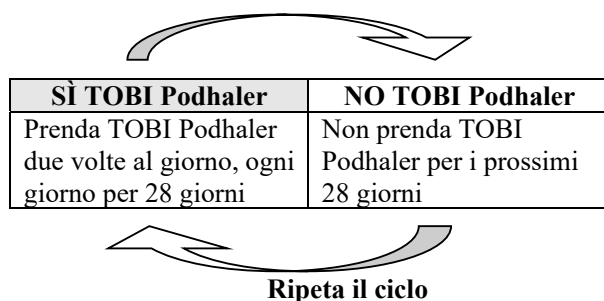
### **Come prendere TOBI Podhaler**

- Solo per uso inalatorio.
- Non ingerire le capsule.
- Usare le capsule solo con l'inalatore fornito in questa confezione. Le capsule devono rimanere nel proprio blister fino al momento di usarle.
- Quando si inizia una nuova confezione settimanale di capsule, usare il nuovo inalatore che è fornito nella confezione. Ogni inalatore deve essere usato solo per 7 giorni.
- Si prega di leggere le istruzioni alla fine di questo foglio per ulteriori informazioni su come usare l'inalatore.

### Per quanto tempo prendere TOBI Podhaler

Dopo aver preso TOBI Podhaler per 28 giorni, ci devono essere 28 giorni di interruzione della terapia, durante i quali non deve inalare TOBI Podhaler. Quindi si dà inizio ad un altro ciclo.

È importante che continui ad usare il prodotto due volte al giorno durante i 28 giorni di trattamento e che rispetti il ciclo di 28 giorni di trattamento e di 28 giorni di interruzione.



Continuare ad assumere TOBI Podhaler come prescritto dal medico.

Se ha dubbi sulla durata del trattamento con TOBI Podhaler, si rivolga al medico o al farmacista.

### Se prende più TOBI Podhaler di quanto deve

Se inala troppo TOBI Podhaler, consulti il medico il prima possibile. Se TOBI Podhaler viene ingerito, non si allarmi, ma consulti il medico il prima possibile.

### Se dimentica di prendere TOBI Podhaler

Se dimentica di prendere TOBI Podhaler e mancano almeno 6 ore alla somministrazione successiva, prenda la dose il prima possibile. Altrimenti attenda la prossima somministrazione. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Le persone con fibrosi cistica hanno molti sintomi della malattia. Questi possono ancora manifestarsi durante l'assunzione di TOBI Podhaler, ma non dovrebbero essere più frequenti o sembrare più gravi di prima.

Se la preesistente malattia polmonare sembra peggiorare durante l'assunzione di TOBI Podhaler, **informi il medico immediatamente.**

### Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi

- Insolite difficoltà respiratorie con respiro sibilante o tosse e oppressione toracica (comune).

Se si verifica uno di questi effetti indesiderati, **interrompa l'assunzione di TOBI Podhaler ed informi immediatamente il medico.**

- Sangue nell'espettorato (molto comune)
- Diminuzione dell'udito (il ronzio nelle orecchie è un potenziale segnale di pericolo di perdita di udito), rumori (come sibili) nelle orecchie (comune).
- Basso volume di urina, vomito, confusione e gonfiore alle gambe, alle caviglie o ai piedi, poiché questi possono essere segni di un'improvvisa diminuzione della funzionalità renale (non nota)

Se si verifica uno di questi effetti indesiderati, **informi immediatamente il medico.**

**Altri effetti indesiderati possono includere:**

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- Respiro corto
- Tosse, tosse con catarro, alterazione della voce (raucedine)
- Mal di gola
- Febbre

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Affanno, rantoli (crepitii)
- Disturbi al petto, dolore al petto di origine muscolare o scheletrica
- Naso chiuso
- Sangue dal naso
- Vomito, nausea
- Diarrea
- Eruzione cutanea
- Alterazione del gusto
- Perdita della voce.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Sensazione di malessere generale
- Alterazione del colore dell'espettorato (la sostanza che espelle tossendo)

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare TOBI Podhaler**

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola o sul contenitore delle capsule.
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**Una volta rimossa dal contenitore (blister) una capsula deve essere utilizzata immediatamente.**

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

**6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

**Cosa contiene TOBI Podhaler**

- Il principio attivo è tobramicina. Una capsula contiene 28 mg di tobramicina.
- Gli altri componenti sono DSPC (1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfocolina), calcio cloruro, acido solforico (per aggiustare il pH).

**Descrizione dell'aspetto di TOBI Podhaler e contenuto della confezione**

TOBI Podhaler polvere per inalazione, capsule rigide consiste in una polvere per inalazione da bianca a quasi bianca contenuta in capsule rigide incolori chiare con impresso "MYL TPH" con inchiostro blu su un lato della capsula ed il logo Mylan impresso in blu sull'altro lato.

TOBI Podhaler è fornito in confezioni mensili contenenti 4 scatole settimanali ed un dispositivo Podhaler di riserva nella sua custodia.



Ogni scatola settimanale contiene 7 blister (contenitori delle capsule) di 8 capsule ognuno, ed un dispositivo Podhaler nella sua custodia.

Sono disponibili le seguenti confezioni:

56 capsule rigide, polvere per inalazione ed 1 inalatore (confezione settimanale)

224 (4 x 56) capsule rigide, polvere per inalazione e 5 inalatori (confezione multipla mensile)

448 (8 x 56) capsule rigide, polvere per inalazione e 10 inalatori (2 confezioni multiple mensili avvolte in una pellicola)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLINO  
Irlanda

**Produttore**

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

Viartis  
Tél/Tel: +32 2 658 61 00

**Lietuva**

Viartis UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Viartis  
Tél/Tel: +32 2 658 61 00

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

Viartis ApS  
Tlf.: +45 28 11 69 32

**Malta**

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

**Deutschland**

Viartis Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Nederland**

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

**Eesti**

Viatis OÜ  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

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 23 50 599

**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

**Norge**

Viatis AS  
Tlf: +47 66 75 33 00

**Österreich**

Viatis Austria GmbH  
Tel: + 43 1 86 390

**Polska**

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

**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 23 63 180

**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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>



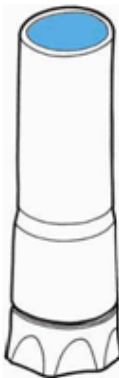
## ISTRUZIONI PER L'USO DEL DISPOSITIVO PODHALER

Si prega di leggere attentamente le seguenti istruzioni per sapere come utilizzare e come avere cura del dispositivo Podhaler.

### Contenuto della confezione settimanale di TOBI Podhaler


Ogni scatola settimanale di TOBI Podhaler contiene:



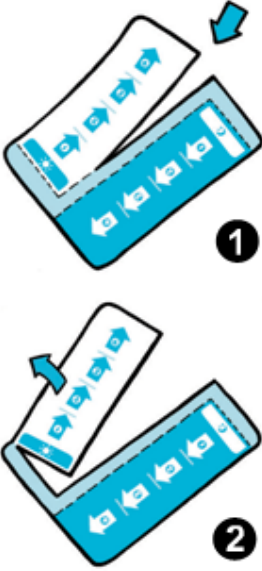

- 1 inalatore (il dispositivo Podhaler) e la sua custodia.
- 7 blister (un blister per ogni giorno della settimana).
- Ogni blister contiene 8 capsule (corrispondenti ad una dose giornaliera: contenuto di 4 capsule da inalare la mattina e contenuto di 4 capsule da inalare la sera).

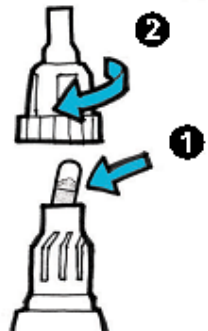



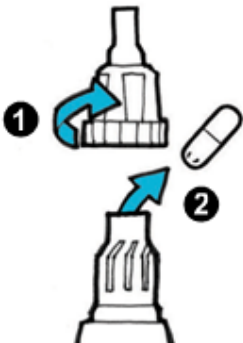
		
<b>Blister (contenitore delle capsule)</b>	<b>Inalatore</b>	<b>Custodia</b>




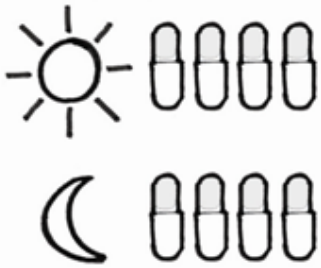

### Come inalare il medicinale con il dispositivo Podhaler

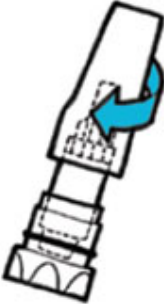
- **Utilizzi solo il dispositivo Podhaler contenuto in questa confezione.** Non usi le capsule di TOBI Podhaler con nessun altro dispositivo, e non utilizzi il dispositivo Podhaler per prendere altri medicinali.
- Quando inizia una nuova confezione settimanale di capsule, usi il nuovo dispositivo Podhaler che è fornito nella confezione. Ogni dispositivo Podhaler deve essere usato solo per 7 giorni. Chiedi al farmacista come smaltire i medicinali e gli inalatori non più necessari.
- **Non ingerisca le capsule.** La polvere nelle capsule è solo per inalazione.
- Tenga sempre le capsule nel blister fino al momento dell'uso. Non estraiga le capsule dal blister in anticipo.
- Conservi il dispositivo Podhaler nella sua custodia ben chiusa quando non viene usato.

	1. Lavare ed <b>asciugare completamente</b> le mani.
---	--

	<p>2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immediatamente prima dell'uso, rimuova l'inalatore dalla sua custodia tenendolo per la base e ruotando la parte superiore della custodia in senso antiorario.</li> <li>• Riponga la parte superiore della custodia da una parte.</li> <li>• Controlli l'inalatore per assicurarsi che non sia danneggiato o sporco.</li> <li>• Tenga l'inalatore in verticale sulla base della custodia.</li> </ul>
	<p>3.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tenga il corpo dell'inalatore e sviti il boccaglio in senso antiorario.</li> <li>• Riponga il boccaglio da una parte su una superficie pulita e asciutta.</li> </ul>
	<p>4.</p> <p>Strappi lungo le perforazioni del blister in lunghezza e poi in larghezza come mostrato nelle figure (1) e (2)</p>
	<p>5.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stacchi la lamina che ricopre il blister per liberare una sola capsula.</li> <li>• Rimuova la capsula dal blister.</li> </ul>

	<p>6.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inserisca immediatamente la capsula dentro la camera dell'inalatore (1).</li> <li>• Rimetta il boccaglio.</li> <li>• Avviti il boccaglio saldamente fino al suo arresto. Non stringa troppo (2).</li> </ul>
	<p>7.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tenga l'inalatore <b>con il boccaglio rivolto verso il basso</b></li> <li>• Perfori la capsula premendo con forza il pulsante blu con il pollice fino a fine corsa, quindi rilasci il pulsante.</li> <li>• Ora è pronto per inalare la capsula in 2 distinti respiri (Passaggi 8 e 9).</li> </ul>
	<p>8. <b>Inalare la capsula – 1° respiro:</b>  Prima di mettere il boccaglio in bocca, espiri completamente, lontano dall'inalatore.  Posizioni la bocca sopra il boccaglio – per ottenere una tenuta ottimale.  Inali profondamente la polvere con un singolo respiro.  Tolga l'inalatore dalla bocca, e trattenga il respiro per circa 5 secondi.  Poi espiri normalmente, lontano dall'inalatore.</p>
	<p>9. <b>Inalare la capsula – 2° respiro:</b>  • Faccia qualche respiro normale lontano dall'inalatore.  • Quando è pronto, proceda con il 2° respiro ripetendo le istruzioni del passaggio 8, usando la stessa capsula.</p>
	<p>10. Sviti il boccaglio (1) e rimuova la capsula dalla camera (2).</p>

	<p>11. <b>Esaminare la capsula usata. Deve apparire forata e vuota.</b> Se è vuota, getti la capsula.</p>
	<p>Se la capsula è forata ma contiene ancora un pò di polvere:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rimetta la capsula nella camera dell'inalatore (passaggio 6). Metta la parte forata della capsula per prima.</li> <li>• Rimetta il boccaglio e ripeta i passaggi 8, 9 e 10.</li> </ul>
	<p>Se la capsula non sembra forata:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rimetta la capsula nella camera dell'inalatore (passaggio 6)</li> <li>• Rimetta il boccaglio e ripeta i Passaggi 7, 8 e 9.</li> <li>• Dopo questo, se la capsula è ancora piena e sembra non essere forata, sostituisca l'inalatore con l'inalatore di riserva e ripeta i passaggi 2, 3, 6, 7, 8, 9 e 10.</li> </ul>
	<p>12. Prenda le altre 3 capsule nello stesso modo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quindi per ogni capsula rimanente, ripeta i passaggi 5, 6, 7, 8, 9, 10 e 11.</li> <li>• Getti le capsule vuote.</li> </ul>
	<p>13.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rimetta il boccaglio ed avviti saldamente fino all'arresto. Quando l'intera dose (4 capsule) è stata inalata, pulisca il boccaglio con un panno asciutto e pulito.</li> <li>• <b>Non lavi l'inalatore con acqua.</b></li> </ul>

	<p>14.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Riponga l'inalatore dentro la custodia</li> <li>• Avviti la parte superiore della custodia in senso orario fino a quando non viene chiusa saldamente.</li> </ul>
---	--

#### SI RICORDI:

- Solo per uso inalatorio.
- **Non ingerisca le capsule di TOBI Podhaler.**
- **Usi solo l'inalatore contenuto in questa confezione.**
- Tenga sempre le capsule di TOBI Podhaler nel loro blister. Estragga una capsula solo immediatamente prima dell'uso. Non conservi le capsule nell'inalatore.
- Tenga sempre le capsule di TOBI Podhaler ed il dispositivo in un luogo asciutto.
- Non metta mai una capsula di TOBI Podhaler direttamente dentro il boccaglio del dispositivo.
- Tenga sempre l'inalatore con il boccaglio rivolto verso il basso quando perfora la capsula.
- Non prema mai il pulsante di perforazione più di una volta nello stesso momento.
- Non soffi mai nel boccaglio del dispositivo.
- Non lavi mai il dispositivo Podhaler con acqua. Eviti che si bagni e lo conservi nella sua custodia.

#### Ulteriori informazioni

Talvolta, piccoli pezzetti della capsula riescono ad andare oltre la ghiera e ad arrivare in bocca.

- Se questo accade, dovrebbe essere in grado di sentire questi pezzetti sulla lingua.
- Non è dannoso se questi pezzetti sono ingeriti o inalati.
- Le possibilità di rottura della capsula in pezzetti aumentano se la capsula è accidentalmente perforata più di una volta o se l'inalatore non è tenuto con il boccaglio rivolto verso il basso durante il passaggio 7.