

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

TOBI Podhaler 28 mg inhalasjonspulver, hard kapsel.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 28 mg tobramycin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver, hard kapsel

Klare, fargeløse kapsler som inneholder et hvitaktig pulver. Merket med "MYL TPH", skrevet i blått på den ene delen av kapselen, og Mylan-logo skrevet i blått på den andre delen av kapselen.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

TOBI Podhaler er indisert som suppressjonsbehandling av kronisk lungeinfeksjon forårsaket av *Pseudomonas aeruginosa* hos voksne og barn fra 6 år og eldre med cystisk fibrose.

Se pkt. 4.4 og 5.1 vedrørende dokumentasjon for de ulike aldersgruppene.

Det må tas hensyn til offisielle anbefalinger når det gjelder bruk av antibakterielle midler.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Dosen av TOBI Podhaler er den samme for alle pasienter innenfor den godkjente aldersgruppen, uavhengig av alder eller vekt. Anbefalt dose er 112 mg tobramycin (4 x 28 mg kapsler) gitt to ganger daglig i 28 dager. TOBI Podhaler skal tas i en syklus som består av 28 dager med behandling etterfulgt av 28 dager uten behandling. De to dosene (på 4 kapsler hver) bør inhaleres med et intervall som er så nær 12 timer som mulig, og ikke mindre enn 6 timer.

#### Glemte doser

I tilfelle en dose glemmes og det er minst 6 timer til den neste dosen, bør pasienten innta dosen så raskt som mulig. I andre tilfeller bør pasienten vente til det er tid for den neste dosen og ikke inhalere flere kapsler for å kompensere for den glemte dosen.

#### Behandlingsvarighet

Den sykliske behandlingen med TOBI Podhaler bør fortsette så lenge legen mener at pasienten har klinisk nytte av behandling med TOBI Podhaler. Hvis det oppstår tegn på klinisk forverring, bør supplerende eller alternativ behandling mot *Pseudomonas* overveies. Se også informasjon vedrørende kliniske fordeler og tolerabilitet under pkt. 4.4, 4.8 og 5.1.

#### Spesielle populasjoner

##### Eldre pasienter ( $\geq 65$ år)

Det er ikke tilstrekkelige data for denne populasjonen til å kunne anbefale eller fraråde dosejusteringer.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Tobramycin utskilles i hovedsak uforandret via urinen, og det forventes at nyrefunksjonen påvirker eksponeringen for tobramycin. De kliniske studiene har ikke inkludert pasienter med serumkreatinin på 2 mg/dl eller mer og urea ("blood urea nitrogen", BUN) på 40 mg/dl eller mer. Det er derfor ikke datagrunnlag for å anbefale eller fraråde dosejusteringer av TOBI Podhaler. Det bør utvises forsiktighet når TOBI Podhaler forskrives til pasienter med kjent eller mistenkt nedsatt nyrefunksjon.

Se også avsnitt om nefrotoksisitet i pkt. 4.4.

#### Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført studier med pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ettersom tobramycin ikke metaboliseres, er det ikke forventet at nedsatt leverfunksjon skal påvirke tobramycineksponeringen.

#### Pasienter som har gjennomgått organtransplantasjon

Det finnes ikke tilstrekkelige data for bruk av TOBI Podhaler hos pasienter etter organtransplantasjon. Det kan ikke gis anbefalinger for eller mot dosejusteringer hos pasienter etter organtransplantasjon.

#### Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av TOBI Podhaler hos barn under 6 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Til inhalasjon.

TOBI Podhaler administreres ved inhalasjon ved hjelp av Podhaler inhalator (se pkt. 6.6 for detaljert bruksanvisning). Den må ikke administreres på andre måter eller ved hjelp av en annen inhalator.

Omsorgspersoner bør hjelpe barn som starter behandling med TOBI Podhaler, spesielt de i alderen 10 år og yngre, og bør fortsette å veilede dem inntil de selv kan bruke Podhaleren riktig uten hjelp.

TOBI Podhaler kapsler må ikke svelges. Hver TOBI Podhaler kapsel skal inhaleres ved hjelp av to innpust (prosedyre hvor pusten holdes), og det må sjekkes at den er tom.

Dersom pasienten behandles med flere ulike inhalasjonspreparater og lunge-fysioterapi, anbefales det at TOBI Podhaler inhaleres til slutt.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet og andre aminoglykosider, eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Ototoksisitet

Ototoksisitet, manifestert både som auditiv (hørselstap) og vestibulær toksisitet, er rapportert i forbindelse med parenterale aminoglykosider. Vestibulær toksisitet kan manifestere seg som vertigo, ataksi eller svimmelhet. Tinnitus kan være et varselsymptom på ototoksisitet, og forekomst av dette symptomet påkriver forsiktighet.

Pasienter rapporterte om hørselstap og tinnitus i de kliniske studiene med TOBI Podhaler (se pkt. 4.8). Forsiktighet anbefales når TOBI Podhaler forskrives til pasienter med kjent eller forventet nedsatt auditiv eller vestibulær funksjon.

Hos pasienter med tegn til nedsatt auditiv funksjon eller med en predisponert risiko, kan det være nødvendig å overveie en audiologisk undersøkelse før behandling med TOBI Podhaler igangsettes.

#### Risiko for ototoksisitet som skyldes varianter i mitokondrielt DNA

Tilfeller av ototoksisitet med aminoglykosider er observert hos pasienter med visse varianter i det mitokondrielt kodede 12S rRNA-genet (MT-RNR1), særlig varianten m.1555A>G. Ototoksisitet forekom hos noen pasienter selv når aminoglykosidserumnivåene deres var innenfor det anbefalte området. Ved kjent ototoksisitet hos mor på grunn av aminoglykosidbruk eller en kjent variant av mitokondrielt DNA hos pasienten, kan det være nødvendig å vurdere andre behandlingsalternativer enn aminoglykosider, med mindre den økte risikoen for permanent hørselstap oppveies av infeksjonens alvorlighetsgrad og fraværet av trygge og effektive alternative behandlinger.

Dersom en pasient rapporterer tinnitus eller hørselstap under behandling med TOBI Podhaler, bør henvisning til en audiologisk undersøkelse vurderes.

Se også “Monitorering av tobramycinkonsentrasjoner i serum” nedenfor.

#### Nefrotoksisitet

Nefrotoksisitet har blitt rapportert ved bruk av parenterale aminoglykosider. Det ble ikke observert nefrotoksisitet i de kliniske studiene med TOBI Podhaler. Det bør utvises forsiktighet når TOBI Podhaler forskrives til pasienter med kjent eller mistenkt nedsatt nyrefunksjon. Nyrefunksjonens utgangsnivå bør undersøkes. Urea- og kreatininnivåer bør vurderes på nytt etter hver 6. komplette behandlingssyklus med TOBI Podhaler.

Se også pkt. 4.2 og “Monitoring av tobramycinkonsentrasjoner i serum” nedenfor.

#### Monitorering av tobramycinkonsentrasjoner i serum

Tobramycinkonsentrasjon i serum bør kontrolleres hos pasienter med kjent eller mistenkt nedsatt auditiv funksjon eller nedsatt nyrefunksjon. Dersom det oppstår oto- eller nefrotoksisitet hos en pasient som får TOBI Podhaler, bør behandlingen med tobramycin avbrytes inntil serumkonsentrasjonen faller under 2 µg/ml.

Serumkonsentrasjoner høyere enn 12 µg/ml er assosiert med tobramycintoksisitet, og behandlingen bør avbrytes dersom konsentrasjonen overstiger dette nivået.

Serumkonsentrasjonen av tobramycin bør kun monitoreres ved bruk av validerte metoder. Kapillærprøve er ikke anbefalt pga. risiko for forurensing av prøven.

#### Bronkospasme

Bronkospasme kan forekomme ved inhalasjon av medisiner og er rapportert i kliniske studier med TOBI Podhaler. Bronkospasme skal behandles medisinsk hensiktsmessig.

Den første dosen med TOBI Podhaler bør gis under oppsyn, med bruk av en bronkodilatator først hvis dette er en del av pasientens aktuelle behandlingsopplegg. FEV<sub>1</sub> bør måles før og etter inhalasjon av TOBI Podhaler.

Hvis det oppstår tegn på behandlingsutløst bronkospasme, bør legen vurdere nøye hvorvidt fordelene ved fortsatt bruk av TOBI Podhaler oppveier risikoen for pasienten. Ved mistanke om allergisk reaksjon skal behandling med TOBI Podhaler avbrytes.

#### Hoste

Hoste ble rapportert ved bruk av TOBI Podhaler i kliniske studier. Basert på data fra kliniske studier, ble hoste rapportert hyppigere for inhalasjonspulveret TOBI Podhaler enn for tobramycin

inhalasjonsvæske til nebulisator (TOBI). Hosten var ikke relatert til bronkospasme. Barn under 13 år kan være mer utsatt for å få hoste ved bruk av TOBI Podhaler, sammenlignet med eldre personer.

Dersom det er tegn til varig behandlingsutløst hoste ved bruk av TOBI Podhaler, bør legen vurdere om tobramycin inhalasjonsvæske til nebulisator kan være et alternativ. Dersom hosten vedvarer, bør andre antibiotika vurderes.

### Hemoptyse

Hemoptyse er en komplikasjon ved cystisk fibrose og forekommer hyppigst hos voksne. Pasienter med hemoptyse (>60 ml) ble ekskludert fra de kliniske studiene. Det finnes derfor ingen data på bruk av TOBI Podhaler hos disse pasientene. Dette bør tas i betraktning før TOBI Podhaler forskrives, med tanke på at inhalasjonspulveret TOBI Podhaler ble forbundet med hyppigere forekomst av hoste (se over). Bruk av TOBI Podhaler hos pasienter med klinisk signifikant hemoptyse bør kun igangsettes eller kontinueres hvis fordelene ved behandlingen oppveier risikoen for fremkalling av ytterligere blødning.

### Andre forholdsregler

Pasienter som samtidig får behandling med parenterale aminoglykosider (eller enhver annen behandling som påvirker renal utskillelse, slik som diuretika) bør monitoreres klinisk hensiktsmessig, tatt i betraktning risikoen for kumulativ toksisitet. Dette omfatter kontroll av serumkonsentrasjonen av tobramycin. Hos pasienter med en predisponert risiko på grunn av tidligere langvarig systemisk behandling med aminoglykosider, kan det være nødvendig å vurdere undersøkelse av nyrefunksjon og en audiologisk undersøkelse før behandling med TOBI Podhaler igangsettes.

Se også “Monitorering av tobramycinkonsentrasjoner i serum” ovenfor.

Det bør utvises forsiktighet når TOBI Podhaler forskrives til pasienter med kjent eller mistenkt nevro-muskulær sykdom som myastenia gravis eller Parkinsons sykdom. Aminoglykosider kan forverre muskelsvakhet på grunn av en potensiell kurareliggende effekt på nevro-muskulær funksjon.

Utvikling av antibiotikaresistent *P. aeruginosa* og superinfeksjon med andre patogener er en mulig risiko forbundet med antibiotikabehandling. Enkelte pasienter som fikk behandling med TOBI Podhaler i de kliniske studiene, viste en økning av minste hemmende konsentrasjon (MIC) for aminoglykosid mot isolater av *P. aeruginosa* som ble testet. Den observerte økningen i MIC var i de fleste tilfeller reversibel i de behandlingsfrie periodene.

Det finnes en teoretisk risiko for at pasienter som behandles med TOBI Podhaler kan utvikle isolater av *P. aeruginosa* som etter en tid er resistente mot intravenøs tobramycin (se pkt. 5.1). Utvikling av resistens under behandling med inhalert tobramycin kan begrense behandlingsvalg ved akutte eksaserbasjoner: dette bør monitoreres.

### Data hos ulike aldersgrupper

I en 6 måneder (3 behandlingssykluser) lang studie med TOBI Podhaler versus tobramycin inhalasjonsvæske til nebulisator, som inkluderte et flertall pasienter med tidligere behandlingserfaring med tobramycin og med kronisk lungeinfeksjon forårsaket av *P. aeruginosa*, var den hemmende effekten på tetthet av *P. aeruginosa* i sputum lik i begge armene og lik for alle aldersgruppene. Økningen fra baseline FEV<sub>1</sub> var imidlertid større hos den yngre aldersgruppen (6 - <20) enn hos den voksne subgruppen (20 år og eldre) i begge armene. Se også pkt. 5.1 for responsprofilen til TOBI Podhaler sammenlignet med tobramycin inhalasjonsvæske til nebulisator. Av tolerabilitetsårsaker valgte voksne pasienter oftere å slutte med TOBI Podhaler enn med inhalasjonsvæske til nebulisator. Se også pkt. 4.8.

Dersom det observeres en klinisk forverring av lungefunksjonen, bør det vurderes å gi supplerende eller alternativ behandling mot *Pseudomonas*.

De observerte positive effektene på lungefunksjonen og hemming av *P. aeruginosa* bør vurderes i forhold til pasientens toleranse for TOBI Podhaler.

Sikkerhet og effekt er ikke vurdert hos pasienter med forsert ekspiratorisk volum etter 1 sek (FEV<sub>1</sub>) <25 % eller >80 %, eller hos pasienter kolonisert med *Burkholderia cepacia*.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Basert på interaksjonsprofilen til intravenøst eller aerolisert administrert tobramycin bør samtidig og/eller sekvensiell bruk av TOBI Podhaler sammen med andre legemidler med nefrotoksisk eller ototoksisk potensiale unngås.

Samtidig bruk av TOBI Podhaler og diuretika (slik som etakrynsyre, furosemid, urea eller intravenøs mannitol) er ikke anbefalt. Slike forbindelser kan øke aminoglykosiders toksisitet ved å forandre antibiotika-konsentrasjonen i serum og vev.

Se også informasjon om tidligere og samtidig bruk av systemiske aminoglykosider og diuretika under pkt. 4.4.

Andre legemidler som er rapportert å gi økt risiko for toksisitet av parenteralt administrerte aminoglykosider, inkluderer:

- amfotericin B, cefalotin, ciklosporin, takrolimus, polymyxiner (risiko for økt nefrotoksitet);
- platinaforbindelser (risiko for økt nefro- og ototoksitet);
- antikolinesteraser, botulinumtoxin (nevromuskulære effekter).

I kliniske studier viste pasienter som tok TOBI Podhaler samtidig med dornase alfa, bronkodilatorer, inhalerte kortikosteroider og makrolider, ingen tegn til legemiddelinteraksjoner med disse medisinene.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det finnes ingen adekvate data på bruk av tobramycin gitt ved inhalasjon til gravide kvinner. Dyrestudier tyder ikke på teratogene effekter av tobramycin (se pkt. 5.3). Aminoglykosider kan imidlertid forårsake skade på fosteret (f. eks. medfødt døvhet) hvis høye systemiske konsentrasjoner oppstår hos en gravid kvinne. Systemisk eksponering etter inhalasjon med TOBI Podhaler er svært lav. TOBI Podhaler skal imidlertid ikke brukes under graviditet med mindre det er strengt nødvendig, dvs. dersom fordelene for moren oppveier risikoen for fosteret. Hvis TOBI Podhaler anvendes under graviditet, eller hvis pasienten blir gravid under behandlingen med TOBI Podhaler, skal hun informeres om at det finnes en mulig risiko for fosteret.

##### Amming

Systemisk tobramycin skilles ut i morsmelk. Det er ikke kjent hvor mye tobramycin som skilles ut i morsmelk etter inhalasjon, men mengden antas å være svært begrenset på grunn av den lave systemiske eksponeringen. På grunn av tobramycins potensiale for ototoksitet og nefrotoksitet hos spedbarn, må det avgjøres om man ønsker å slutte med amming eller avbryte behandlingen med TOBI Podhaler. Betydningen av behandlingen for moren må tas i betraktning.

##### Fertilitet

Det ble ikke observert noen effekt på fertilitet hos verken hunner eller hanner etter subkutan administrering i dyrestudier (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

TOBI Podhaler har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene i den viktigste kliniske, aktivkontrollerte sikkerhetsstudien med TOBI Podhaler versus tobramycin inhalasjonsvæske til nebulisator hos pasienter med cystisk fibrose forårsaket av *P. aeruginosa*, var hoste, hoste med oppspytt, pyreksi (feber), dyspné, orofaryngeal smerte, dysfoni og hemoptyse.

I den placebokontrollerte studien med TOBI Podhaler var faryngolaryngeal smerte, smaksforstyrrelser og dysfoni rapportert hyppigere med TOBI Podhaler enn med placebo.

De fleste rapporterte bivirkningene av TOBI Podhaler var milde eller moderate og alvorlighetsgraden så ikke ut til å variere mellom behandlingssykluser eller mellom hele studien og behandlingsperiodene.

### Bivirkningstabell

Bivirkninger i Tabell 1 er listet opp etter MedDRA organklassesystem. Innen hver organklasse er bivirkningene rangert etter frekvens, med den hyppigst forekommende bivirkningen først. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. I tillegg er frekvensinndelingen for hver bivirkning basert på følgende konvensjon (CIOMS III): svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ); ikke kjent: (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Frekvensene i Tabell 1 er basert på rapporter fra den aktivkontrollerte studien.

**Tabell 1 Bivirkninger**

Bivirkninger	Frekvens
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>	
Hørselstap	Vanlige
Tinnitus	Vanlige
<b>Karsykdommer</b>	
Hemoptyse	Svært vanlige
Epistakse	Vanlige
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Dyspné	Svært vanlige
Dysfoni	Svært vanlige
Hoste med oppspytt	Svært vanlige
Hoste	Svært vanlige
Pipende pust	Vanlige
Knatrelyder	Vanlige
Ubehag i brystet	Vanlige
Nesetetthet	Vanlige
Bronkospasme	Vanlige
Afoni	Vanlige
Misfarget sputum	Ikke kjent

Bivirkninger	Frekvens
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Orofaryngeal smerte	Svært vanlige
Oppkast	Vanlige
Diaré	Vanlige
Irritasjon i halsen	Vanlige
Kvalme	Vanlige
Smaksforstyrrelser	Vanlige
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Utslett	Vanlige
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Muskel/skjelett-relatert brystsmerte	Vanlige
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Pyreksi (feber)	Svært vanlige
Malaise (generell sykdomsfølelse)	Ikke kjent

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hoste var den hyppigst rapporterte bivirkningen i begge de kliniske studiene. Det var imidlertid ingen sammenheng mellom forekomst av bronkospasme og hoste.

I den aktivkontrollerte studien ble det ved utvalgte sentre utført audiologiske tester for tilnærmet en fjerdedel av studiepopulasjonen. Fire pasienter i behandlingsgruppen som fikk TOBI Podhaler, opplevde signifikant nedsatt hørsel. Dette var forbigående hos tre av pasientene og kronisk hos én pasient.

I den aktivkontrollerte åpne studien, sluttet pasienter i alderen 20 år og eldre hyppigere med TOBI Podhaler enn med væske til nebulisator. Avbrudd på grunn av bivirkninger stod for rundt halvparten av alle avbruddene for begge formuleringene. Hos barn under 13 år var avbrudd hyppigst hos de som fikk TOBI inhalasjonsvæske til nebulisator, mens hos pasienter i alderen 13 til 19 år var antall avbrudd lik for hver av formuleringene.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Det er ikke identifisert bivirkninger som er spesifikt assosiert til overdosering med TOBI Podhaler. Maksimalt tolererte daglige dose av TOBI Podhaler er ikke fastslått. Serumkonsentrasjoner av tobramycin kan være til hjelp ved monitorering av overdosering. Ved tegn på akutt forgiftning anbefales øyeblikkelig seponering av TOBI Podhaler og test av nyrefunksjonen. Hvis man ved et uhell skulle svelge TOBI Podhaler, er toksisitet usannsynlig ettersom tobramycin absorberes dårlig fra en intakt mage-tarmkanal. Hemodialyse kan være et hjelpemiddel for å fjerne tobramycin fra kroppen.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, Aminoglykosider, ATC-kode: J01GB01



## Virkningsmekanisme

Tobramycin er et aminoglykosidantibiotikum som produseres av *Streptomyces tenebrarius*. Det virker hovedsakelig ved å hemme proteinsyntesen, noe som fører til forandring av permeabilitet i cellemembranen, progressiv ødeleggelse av celleveggen og til slutt celledød. Substansen er baktericid ved konsentrasjoner tilsvarende eller noe høyere enn hemmende konsentrasjoner.

## Brytningspunkter

Etablerte følsomhetsbrytningspunkter for parenteral administrasjon av tobramycin er ikke relevante hvis legemidlet administreres som aerosol.

Sputum fra pasienter med cystisk fibrose viser en hemmende effekt på den lokale biologiske aktiviteten av inhalerte aminoglykosider. Dette nødvendiggjør sputumkonsentrasjoner av inhalert tobramycin som er minst ti ganger høyere enn minste hemmende konsentrasjon (MIC) for veksthemming av *P. aeruginosa*. I den aktivkontrollerte studien hadde minst 89 % av pasientene isolater av *P. aeruginosa* med MIC minst 15 ganger lavere enn den gjennomsnittlige sputumkonsentrasjonen etter dosering, både ved baseline og på slutten av den tredje syklusen med aktiv behandling.

## Følsomhet

I fravær av konvensjonelle følsomhetsbrytningspunkter for administrasjon ved inhalasjon, må man være forsiktig med å definere organismer som følsomme eller ikke følsomme for inhalert tobramycin.

Klinisk signifikans av endringer i MIC-verdier for tobramycin mot *P. aeruginosa* er ikke fullstendig klarlagt i behandlingen av pasienter med cystisk fibrose. Kliniske studier med tobramycin inhalasjonsvæske (TOBI) har vist en liten økning av tobramycins, amikacins og gentamicins minste hemmende konsentrasjon for undersøkte isolater av *P. aeruginosa*. I de åpne forlengelsesstudiene resulterte hver nye 6 måneders behandlingsperiode i ytterligere økninger tilsvarende det som ble observert i de 6 måneders placebo-kontrollerte studiene.

Det finnes ulike resistensmekanismer overfor tobramycin. De vanligste resistensmekanismene er legemiddel-effluks og inaktivering av legemiddel ved modifisering av enzymer. Den unike karakteristikken til kroniske *P. aeruginosa*-infeksjoner hos CF-pasienter, slik som anaerobe tilstander og høy frekvens av genetiske mutasjoner, kan også være viktige faktorer for redusert følsomhet hos *P. aeruginosa* hos CF-pasienter.

Basert på *in vitro*-data og/eller erfaring fra kliniske studier, kan organismer som er assosiert med lungeinfeksjoner ved CF, forventes å reagere på behandling med TOBI Podhaler som følger:

Følsomme	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Ikke følsomme	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>

## Klinisk erfaring

Programmet for klinisk utvikling fase III for TOBI Podhaler bestod av to studier og 612 behandlede pasienter med klinisk diagnostisert CF, bekreftet ved kvantitativ kloridtest av svette induisert ved pilokarpin-iontoforese, eller ved velkarakterisert sykdom som forårsaker mutasjoner i hvert CFTR-gen (cystic fibrosis transmembrane regulator), eller unormal nasal transepitelial potensialforskjell som er karakteristisk for CF.

I den placebokontrollerte studien var pasientene i alderen 6 -  $\leq 22$  år med en baseline FEV<sub>1</sub> ved screening på mellom 25 % og 84 % av antatt normalverdi for deres alder, kjønn og høyde, basert på Knudson-kriteriet. I de aktivkontrollerte studiene var alle pasientene i alderen  $>6$  år og eldre (fra 6-66 år) med en forventet FEV<sub>1</sub> % ved screening på mellom 24 % og 76 %. Samtlige pasienter var i tillegg infisert av *P. aeruginosa*, fastslått ved positiv dyrkning fra sputum eller svelg (eller bronkoalveolær lavage innen 6 måneder før screening, og også ved en dyrkning fra sputum foretatt ved screening).

I en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie ble TOBI Podhaler 112 mg (4 x 28 mg kapsler) gitt to ganger daglig i tre behandlingssykluser med 28 dager med aktiv behandling og 28 dager uten behandling (en total behandlingsperiode på 24 uker). Pasientene som ble randomisert til placebogrupper fikk placebo under den første behandlingssyklusen og TOBI Podhaler i de to etterfølgende syklusene. Pasientene i denne studien hadde i minst 4 måneder før studiestart ikke blitt eksponert for inhalert tobramycin.

TOBI Podhaler forbedret lungefunksjonen signifikant sammenlignet med placebo, som vist ved den relative økningen i FEV<sub>1</sub> % på ca. 13 % etter 28 behandlingsdager. Denne forbedringen av lungefunksjonen i løpet av første behandlingssyklus ble opprettholdt i de to etterfølgende behandlingssyklusene med TOBI Podhaler.

Pasientene i placebogrupper opplevde en tilsvarende bedring i FEV<sub>1</sub> % i forhold til baseline da de gikk over fra placebo til TOBI Podhaler i begynnelsen av den andre behandlingssyklusen. Behandling med TOBI Podhaler i 28 dager førte til statistisk signifikant reduksjon i tetthet av *P. aeruginosa* i sputum (gjennomsnittsforskjell fra placebo på rundt 2,70 log<sub>10</sub> i kolonidannende enheter/CFUs)

I en annen åpen multisenterstudie fikk pasientene behandling med enten TOBI Podhaler (112 mg) eller tobramycin 300 mg/5 ml inhalasjonsvæske til nebulisator (TOBI), gitt to ganger daglig i tre sykluser. De fleste pasientene var voksne med kronisk lungeinfeksjon forårsaket av *P. aeruginosa* og hadde tidligere behandlingserfaring med tobramycin.

Både behandling med TOBI Podhaler og tobramycin 300 mg/5 ml inhalasjonsvæske til nebulisator (TOBI), medførte relative økninger i forventet FEV<sub>1</sub> % fra baseline til dag 28 i den tredje behandlingssyklusen på henholdsvis 5,8 % og 4,7 %. Forbedringene i FEV<sub>1</sub> % var numerisk større i gruppen som fikk TOBI Podhaler og var statistisk "non-inferior" versus TOBI inhalasjonsvæske til nebulisator. Graden av forbedringene i lungefunksjon var mindre i denne studien, og dette forklares med at pasientpopulasjonene i denne studien tidligere var behandlet med tobramycin for inhalasjon. Over halvparten av pasientene både i gruppen som fikk TOBI Podhaler og gruppen som fikk TOBI inhalasjonsvæske til nebulisator, fikk nye (additive) antibiotika mot *Pseudomonas* (henholdsvis 64,9 % og 54,5 %, forskjellen bestod hovedsaklig i bruk av oral ciprofloxacin). Andelen pasienter som trengte sykehusinnleggelse pga. lungeproblemer, var 24,4 % med TOBI Podhaler og 22,0 % med TOBI inhalasjonsvæske til nebulisator.

Det ble observert en forskjell i FEV<sub>1</sub> -respons for ulike aldersgrupper. Hos pasientene som var i alderen  $<20$  år, var økningen i forventet FEV<sub>1</sub> % fra baseline større: 11,3 % for TOBI Podhaler og 6,9 % for inhalasjonsvæske til nebulisator etter 3 sykluser. En numerisk lavere respons hos pasienter i alderen  $\geq 20$  år ble observert: hos pasienter i alderen  $\geq 20$  år var endringen i FEV<sub>1</sub> % fra baseline mindre (0,3 % med TOBI Podhaler og 0,9 % med TOBI inhalasjonsvæske til nebulisator).

Videre ble en forbedring på 6 % økning i forventet FEV<sub>1</sub> % oppnådd hos rundt 30 % voksne pasienter i gruppen med TOBI Podhaler versus 36 % i gruppen med TOBI inhalasjonsvæske til nebulisator.

Behandling med TOBI Podhaler gitt i 28 dager gav statistisk signifikant redusert tetthet av *P. aeruginosa* i sputum (-1,61 log<sub>10</sub> CFUs). Det samme gav inhalasjonsvæske til nebulisator (-0,77 log<sub>10</sub> CFUs). Den hemmende effekten på tetthet av *P. aeruginosa* i sputum var lik i alle aldersgrupper i begge armene. I begge studiene ble det vist tendens til gjenopprettet tetthet av *P. aeruginosa* etter perioden med 28 dager uten behandling, men dette ble reversert etter ytterligere 28 dager med behandling.

I den aktivkontrollerte studien var tidsbruken for administrasjon av én dose TOBI Podhaler kortere. Den gjennomsnittlige forskjellen var på ca. 14 minutter (6 minutter vs. 20 minutter med væske til nebulisator). Pasientene rapporterte konsekvent om høyere brukervennlighet og var totalt mer tilfredse (hentet fra spørreskjema hvor pasientene rapporterte om resultat) med TOBI Podhaler sammenlignet med tobramycin væske til nebulisator, i hver behandlingssyklus.

For sikkerhetsresultater, se pkt. 4.8.

### Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med TOBI Podhaler i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av lungeinfeksjon/kolonisering forårsaket av *Pseudomonas aeruginosa* hos pasienter med cystisk fibrose (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Systemisk eksponering for tobramycin etter inhalasjon med TOBI Podhaler forventes å komme primært fra inhalert legemiddel siden oralt inntak av tobramycin ikke absorberes i nevneverdig grad.

### Serumkonsentrasjoner

Etter inhalasjon av den første 112 mg enkeltdosen (4x 28 mg kapsler) TOBI Podhaler hos pasienter med cystisk fibrose, var maksimal serumkonsentrasjon ( $C_{max}$ ) av tobramycin  $1,02 \pm 0,53 \mu\text{g/ml}$  (gjennomsnitt  $\pm$  SD), og median tid til maksimal plasmakonsentrasjon ( $T_{max}$ ) var én time. Til sammenligning var  $C_{max}$  etter inhalasjon av en enkeltdose tobramycin 300 mg/5 ml væske til nebulisator (TOBI),  $1,04 \pm 0,58 \mu\text{g/ml}$  og  $T_{max}$  1 time. Graden av systemisk eksponering (AUC) var også lik for dosen med 112 mg TOBI Podhaler og dosen med 300 mg tobramycin væske til nebulisator. Mot slutten av en 4-ukers doseringssyklus med TOBI Podhaler (112 mg to ganger daglig) var maksimal serumkonsentrasjon for tobramycin 1 time etter dosering  $1,99 \pm 0,59 \mu\text{g/ml}$ .

### Sputumkonsentrasjoner

Etter inhalasjon av den første 112 mg enkeltdosen (4x 28 mg kapsler) med TOBI Podhaler hos pasienter med cystisk fibrose, var  $C_{max}$  for tobramycin i sputum  $1047 \pm 1080 \mu\text{g/g}$  (gjennomsnitt  $\pm$  SD). Til sammenligning var  $C_{max}$  etter inhalasjon av en 300 mg enkeltdose tobramycin væske til nebulisator (TOBI),  $737,3 \pm 1028,4 \mu\text{g/g}$ . Variasjonen i farmakokinetiske parametre var større i sputum enn i serum.

### Distribusjon

En farmakokinetisk populasjonsanalyse for TOBI Podhaler hos pasienter med cystisk fibrose estimerte det tilsynelatende distribusjonsvolumet i sirkulasjonen til å være 84,1 liter hos en typisk CF-pasient. Mens volumet ble vist å variere med kroppsmasseindex (BMI) og lungefunksjon ( $FEV_1$  %), viste modellbaserte simuleringer at maksimal konsentrasjon ( $C_{max}$ ) og bunn-konsentrasjon ( $C_{trough}$ ) ikke ble markert påvirket av endringer i BMI eller lungefunksjon.

### Biotransformasjon

Tobramycin metaboliseres ikke og skilles hovedsakelig ut uforandret i urinen.

### Eliminasjon

Tobramycin elimineres fra systemisk sirkulasjon primært via glomerulær filtrering av uforandret legemiddel. Tilsynelatende terminal halveringstid for tobramycin i serum etter inhalasjon av en enkeltdose 112 mg TOBI Podhaler var ca. 3 timer hos pasienter med cystisk fibrose. Dette tilsvarte

halveringstiden for tobramycin etter inhalasjon av tobramycin 300 mg/5 ml væske til nebulisator (TOBI).

En farmakokinetisk populasjonsanalyse for TOBI Podhaler hos pasienter med cystisk fibrose i alderen 6 til 66 år estimerte tilsynelatende serumclearance for tobramycin til å være 14 liter/t. Denne analysen viste ingen farmakokinetiske kjønns- eller aldersrelaterte forskjeller.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data basert på studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, eller reproduksjonstoksitet, indikerer at hovedrisikoen for mennesker utgjøres av renal toksisitet og ototoksisitet. Generelt sees toksisitet ved høyere systemiske tobramycin-nivåer enn hva som kan oppnås ved inhalasjon av anbefalt klinisk dose.

Karsinogenitetsstudier med inhalert tobramycin, økte ikke forekomsten av noen former for tumorer. Tobramycin viste ikke gentoksisk potensial i en rekke gentoksisitetstester.

Ingen reproduksjonstoksikologiske studier er utført med inhalert tobramycin, imidlertid var subkutane injeksjoner av tobramycin under organogenese verken teratogene eller embryotoksiske. Store toksiske doser til hunn-kaniner (dvs. nefrotoksisitet) fremkalte spontanaborter og død. Basert på tilgjengelige data fra dyr kan risiko for toksisitet (f.eks. ototoksisitet) ved prenatalt eksponeringsnivå ikke utelukkes.

Subkutan administrering av tobramycin påvirket ikke oppførsel ved brunsttid og forårsaket ikke nedsatt fertilitet hos hann- eller hunnrotter.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

#### Kapselinnhold

1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)

Kalsiumklorid

Svovelsyre (for pH-justering)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant

### **6.3 Holdbarhet**

4 år

Kast Podhaler inhalatoren og tilhørende etui 1 uke etter første bruk.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

TOBI Podhaler kapsler må alltid oppbevares i blisteren for å beskytte mot fuktighet og må tas ut rett før bruk.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

De harde kapslene er emballert i blisterpakninger av PVC/PA/Alu/PVC- PET/Alu.

Podhaler inhalator og tilhørende oppbevaringsetui er laget av plastmaterialer (polypropylen).

TOBI Podhaler leveres i månedspakninger inneholdende 4 ukeskartonger samt én reserve Podhaler inhalator i tilhørende oppbevaringsetui. Hver ukeskartong inneholder 56 x 28 mg kapsler (7 blisterbrett med 8 kapsler per brett), og én Podhaler inhalator i tilhørende oppbevaringsetui.

#### Pakningsstørrelser:

56 kapsler og 1 inhalator

224 (4 x 56) kapsler og 5 inhalatorer (multipakning for 1 måned)

448 (8 x 56) kapsler og 10 inhalatorer (2 multipakninger pakket i folie, for 2 måneder)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Kun TOBI Podhaler kapsler skal brukes i Podhaler inhalator. Ingen andre inhalatorer må brukes. TOBI Podhaler kapsler må alltid oppbevares i blisterbrettet (kapselkortet) og må kun tas ut rett før bruk. Hver Podhaler inhalator og tilhørende etui brukes i syv dager og skal deretter kastes og erstattes. Podhaler inhalator må lagres i godt lukket etui når den ikke er i bruk.

Grunnleggende bruksanvisning finnes nedenfor, men mer detaljerte instruksjoner finnes i pakningsvedlegget.

1. Vask og tørk hendene godt.
2. Ta ut Podhaler inhalator fra etuiet rett før bruk. Sjekk at inhalatoren ikke er ødelagt eller skitten.
3. Hold i nederste del av inhalatoren, vri opp og fjern munnstykket fra inhalatordelen. Legg bort munnstykket på en ren og tørr overflate.
4. Skill morgen- og kveldsdosene på kapselkortet.
5. Løsne folien på kapselkortet slik at én TOBI Podhaler kapsel kommer til syne. Ta denne ut fra kortet.
6. Sett kapselen umiddelbart inn i inhalatorkammeret. Sett munnstykket på plass igjen og vri det godt til, helt til det stanser. Ikke vri for hardt.
7. Stikk hull på kapselen ved å holde inhalatoren med munnstykket vendt nedover og trykk ned knappen hardt med tommelen, så langt ned som det går, slipp deretter knappen helt opp.
8. Pust helt ut, vendt bort fra inhalatoren.
9. Ta munnstykket i munnen og lukk leppene tett rundt. Pust dypt inn på ett sammenhengende innpust.
10. Fjern inhalatoren fra munnen og hold pusten i ca. 5 sekunder. Pust deretter som normalt, vendt bort fra inhalatoren.
11. Etter et par normale innpustinger uten inhalatoren, utfør en ny inhalasjon fra den samme kapselen.
12. Vri av munnstykket og fjern kapselen fra kammeret.
13. Undersøk den brukte kapselen. Den skal være punktert og se tom ut.
  - Dersom kapselen er punktert men fremdeles inneholder noe pulver, plasser den tilbake i inhalatoren og ta to nye inhalasjoner fra kapselen. Undersøk kapselen på nytt.
  - Dersom kapselen ikke er punktert, plasser den tilbake i inhalatoren og trykk knappen hardt ned, så langt som det går, og ta to nye inhalasjoner fra kapselen. Dersom kapselen etter dette fremdeles er full og ikke punktert, erstatt inhalatoren med inhalatoren du har i reserve og forsøk på nytt.
14. Kast den tomme kapselen.
15. Gjenta dette ved å starte på trinn 5, for de tre gjenstående kapslene av dosen.
16. Sett munnstykket på plass igjen og vri det godt til, helt til det stanser. Tørk av munnstykket med en ren, tørr klut når hele dosen (4 kapsler) er inhalert.
17. Plasser inhalatoren tilbake i oppbevaringsetuiet og lukk godt. Inhalatoren må aldri vaskes med vann.

Se også pkt. 4.2.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

#### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irland

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/10/652/001-003

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. juli 2011

Dato for siste fornyelse: 18. februar 2016

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.



**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### YTTERKARTONG FOR ENKELTPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

TOBI Podhaler 28 mg inhalasjonspulver, harde kapsler  
tobramycin

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 28 mg tobramycin.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC), kalsiumklorid og svovelsyre (til pH-justering).

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonspulver, harde kapsler

56 kapsler + 1 inhalator

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Bruk til inhalasjon

Les pakningsvedlegget før bruk.

Skal kun brukes sammen med den inhalatoren som finnes i pakningen.

Inhalatoren skal alltid oppbevares i etuiet.

Kapslene må ikke svelges.

4 kapsler = 1 dose

Åpnes her.

*(Skal trykkes kun på innerdekslet til ytterkartongen for enhetspakningen)*

Les pakningsvedlegget før bruk.

4 kapsler = 1 dose

Kapslene må ikke presses gjennom folien.

Riv perforeringen på langs og deretter på tvers: se Figur (a) og (b).

Løsne deretter folien ved å trekke den bakover fra kapselkortet for å avdekke en kapsel om gangen, se Figur (c) og (d). Hold i folien på blisterbrettet når du trekker tilbake.

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og tas kun ut rett før bruk.

**10. EVENTUELLE SPESELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/10/652/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

TOBI Podhaler

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****INNERPAKNING FOR 1 UKE, I MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

TOBI Podhaler 28 mg inhalasjonspulver, harde kapsler  
tobramycin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 28 mg tobramycin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC), kalsiumklorid og svovelsyre (til pH-justering).

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Inhalasjonspulver, harde kapsler

56 kapsler + 1 inhalator  
Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Bruk til inhalasjon  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Skal kun brukes sammen med den inhalatoren som finnes i pakningen.  
Inhalatoren skal alltid oppbevares i etuiet.  
Kapslene må ikke svelges.  
4 kapsler = 1 dose  
Åpnes her.

*(Skal trykkes bare på innerdekselet til innerkartongen av multipakningen)*

Les pakningsvedlegget før bruk.  
4 kapsler = 1 dose  
Kapslene må ikke presses gjennom folien.  
Riv perforeringen på langs og deretter på tvers: se Figur (a) og (b).  
Løsne deretter folien ved å trekke den bakover fra kapselkortet for å avdekke en kapsel om gangen, se Figur (c) og (d). Hold i folien på blisterbrettet når du trekker tilbake.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPEIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og tas kun ut rett før bruk.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

multipakning for 1 måned  
2 multipakninger pakket i folie, for 2 måneder

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

TOBI Podhaler

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**



## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

TOBI Podhaler 28 mg inhalasjonspulver, harde kapsler  
tobramycin

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 28 mg tobramycin.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC), kalsiumklorid og svovelsyre (til pH-justering).

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonspulver, harde kapsler

Multipakning: 224 kapsler (4 pakninger med 56 kapsler + 1 inhalator) + reserveinhalator.

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Bruk til inhalasjon

Les pakningsvedlegget før bruk.

Skal kun brukes sammen med den inhalatoren som finnes i pakningen.

Inhalatoren skal alltid oppbevares i etuiet.

Kapslene må ikke svelges.

Åpnes her.

1 reserveinhalator finnes. Bruk denne hvis din ukentlige inhalator ikke fungerer tilfredsstillende, er blitt våt eller har falt i bakken.

*(Skal trykkes bare på innerdekselet av ytterkartongen for multipakningen)*

Les pakningsvedlegget før bruk.

Ikke bruk hver inhalator og tilhørende etui i lengre enn 1 uke.

Kast inhalatoren og etuiet etter 1 ukes bruk.

FIRE kapsler trengs for ÉN komplett dose.

4 kapsler = 1 dose

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og tas kun ut rett før bruk.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/10/652/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

TOBI Podhaler

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

**INNERPAKNINGER FOR 1 MÅNED, I MULTIPAKNINGER SOM INNEHOLDER  
2 MÅNEDSPAKNINGER, HVER INNEHOLDER 4 UKESPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)**

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

TOBI Podhaler 28 mg inhalasjonspulver, harde kapsler  
tobramycin

### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 28 mg tobramycin.

### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC), kalsiumklorid og svovelsyre (til pH-justering).

### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonspulver, harde kapsler

224 kapsler + 5 inhalatorer  
Månedspakning. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Bruk til inhalasjon

Les pakningsvedlegget før bruk.

Skal kun brukes sammen med den inhalatoren som finnes i pakningen.

Inhalatoren skal alltid oppbevares i etuiet.

Kapslene må ikke svelges.

Åpnes her.

1 reserveinhalator finnes. Bruk denne hvis din ukentlige inhalator ikke fungerer tilfredsstillende, er blitt våt eller har falt i bakken.

*(Skal trykkes bare på innerdekselet av ytterkartongen av multipakningen)*

Les pakningsvedlegget før bruk.

Ikke bruk hver inhalator og tilhørende etui i lengre enn 1 uke.

Kast inhalatoren og etuiet etter 1 ukes bruk.

FIRE kapsler trengs for ÉN komplett dose.

4 kapsler = 1 dose

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og tas kun ut rett før bruk.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/10/652/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

TOBI Podhaler

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**OMSLAGSMERKING FOR MULTIPAKNINGER PAKKET I FOLIE, SOM INNEHOLDER 2 MÅNEDSPAKNINGER, HVER INNEHOLDER 4 UKESPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)**

### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

TOBI Podhaler 28 mg inhalasjonspulver, harde kapsler  
tobramycin

### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 28 mg tobramycin.

### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC), kalsiumklorid og svovelsyre (til pH-justering).

### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Inhalasjonspulver, harde kapsler

Multipakning: 448 kapsler (2 pakninger med 224 kapsler + 5 inhalatorer)

### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Bruk til inhalasjon

Les pakningsvedlegget før bruk.

Skal kun brukes sammen med den inhalatoren som finnes i pakningen.

Inhalatoren skal alltid oppbevares i etuiet.

Kapslene må ikke svelges.

Åpnes her.

### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

### **8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og tas kun ut rett før bruk.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/10/652/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

TOBI Podhaler

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

TOBI Podhaler 28 mg inhalasjonspulver, harde kapsler  
tobramycin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Viartis Healthcare Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Kun til inhalasjon. Må ikke svelges.  
Bruk kapselen umiddelbart etter at den er tatt ut av blisteren.  
Kapselen må ikke presses gjennom folien.  
4 kapsler = 1 dose

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **TOBI Podhaler 28 mg inhalasjonspulver, harde kapsler tobramycin**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva TOBI Podhaler er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker TOBI Podhaler
3. Hvordan du bruker TOBI Podhaler
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer TOBI Podhaler
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon  
Bruksanvisning for Podhaler inhalatoren

#### **1. Hva TOBI Podhaler er og hva det brukes mot**

##### **Hva TOBI Podhaler er**

TOBI Podhaler inneholder et legemiddel som kalles tobramycin, som er et antibiotikum. Dette antibiotikumet tilhører en klasse som heter aminoglykosider.

##### **Hva TOBI Podhaler brukes mot**

TOBI Podhaler brukes for å behandle lungeinfeksjoner forårsaket av en bakterie som heter *Pseudomonas aeruginosa*, hos pasienter fra alderen 6 år og eldre som har cystisk fibrose.

Bruk legemidlet som anvist i dette pakningsvedlegget for å oppnå best mulig effekt.

##### **Hvordan TOBI Podhaler virker**

TOBI Podhaler er et pulver til inhalasjon som er fylt i kapsler. Når du inhalerer TOBI Podhaler, kommer antibiotikumet direkte inn i lungene, bekjemper bakteriene som forårsaker infeksjonen og bidrar til at det blir lettere å puste.

##### **Hva er *Pseudomonas aeruginosa***

Dette er en veldig vanlig bakterie som infiserer lungene en eller annen gang i løpet av livet hos omtrent alle som har cystisk fibrose. Noen mennesker får ikke denne infeksjonen før senere i livet, mens andre får den når de er veldig unge. Dette er én av de skadeligste bakteriene for mennesker med cystisk fibrose. Dersom infeksjonen ikke håndteres korrekt, vil den fortsette å skade lungene dine og forårsake ytterligere problemer med pusten.

## 2. Hva du må vite før du bruker TOBI Podhaler

### Bruk ikke TOBI Podhaler

- **dersom du er allergisk** overfor tobramycin, andre typer aminoglykosidantibiotika, eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Dersom dette gjelder for deg, **si fra til legen din og ikke ta TOBI Podhaler.**

Dersom du tror du kan være allergisk, rådfør deg med legen din.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Informér legen din dersom du noen gang har hatt følgende problemer:

- problemer med hørselen (inkludert støyende lyd i ørene og svimmelhet), eller moren din har problemer med hørselen etter å ha tatt et aminoglykosid
- visse genvarianter (en endring i genet) knyttet til hørselstørrelser du har arvet fra moren din
- nyreproblemer
- uvanlige pusteproblemer med pipende pust eller hosting, tetthet i brystet
- blod i oppspytt (det du hoster opp)
- muskelsvakhet som vedvarer eller forverres med tiden, et symptom som oftest er knyttet til tilstander som myastenia gravis eller Parkinsons sykdom.

Dersom noe av dette gjelder for deg, **si fra til legen din før du bruker TOBI Podhaler.**

Dersom du er 65 år eller eldre kan det hende at legen din utfører ytterligere tester for å avgjøre om TOBI Podhaler er riktig behandling for deg.

Inhalasjonslegemidler kan forårsake tetthet i brystet og pipende pust, og dette kan oppstå umiddelbart etter inhalering av TOBI Podhaler. Legen din vil overvåke din første dosering av TOBI Podhaler og undersøke lungefunksjonen din før og etter inhalasjonen. Legen din kan komme til å be deg om å bruke andre legemidler før inhalasjon av TOBI Podhaler.

Inhalasjonslegemidler kan også forårsake hosting, og dette kan oppstå med TOBI Podhaler. Snakk med legen din dersom hosten vedvarer og dette er ubehagelig for deg.

Stammer av *Pseudomonas* kan bli motstandsdyktige mot behandling etter en tid. Dette kan bety at TOBI Podhaler kanskje ikke virker så godt som det skal over tid. Snakk med legen din dersom du er bekymret for dette.

Dersom du bruker tobramycin eller andre aminoglykosidantibiotika intravenøst (via blodåre), kan dette noen ganger forårsake hørselstap, svimmelhet og nyreskade.

### Barn

TOBI Podhaler skal ikke gis til barn under 6 år.

### Andre legemidler og Tobi Podhaler

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Du bør ikke bruke følgende legemidler mens du bruker TOBI Podhaler:

- Furosemid eller etakrynsyre, vanndrivende
- Andre legemidler med vanndrivende egenskaper, som urea eller intravenøs mannitol
- Andre legemidler som kan skade nyrene eller hørselen din.

Følgende legemidler kan øke sjansen for skadelige effekter dersom de gis samtidig som du også får **injeksjoner** av tobramycin eller andre aminoglykosidantibiotika:

- Amfotericin B, cefalotin, polymyxin (brukes til å behandle mikrobielle infeksjoner), ciklosporin, takrolimus (brukes for å redusere immunsystemets aktivitet). Disse legemidlene kan skade nyrene.

- Platinaforbindelser som karboplatin og cisplatin (brukes til å behandle visse typer kreft). Disse legemidlene kan skade nyrene eller hørselen.
- Antikolinesteraser som neostigmin og pyridostigmin (brukes til å behandle muskelsvakhet), eller botulinumtoxin. Disse legemidlene kan forårsake muskelsvakhet eller forverre dette.

Hvis du bruker ett eller flere av de ovennevnte legemidlene, bør du diskutere dette med legen din før du bruker TOBI Podhaler.

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ikke kjent om inhalasjon av dette legemidlet forårsaker bivirkninger når du er gravid.

Når det gis som injeksjon, kan tobramycin og andre aminoglykosidantibiotika forårsake skade på det ufødte barnet, som for eksempel døvhets.

Dersom du ammer, bør du snakke med lege før du tar dette legemidlet.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

TOBI Podhaler har ingen eller ubetydelig effekt på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

## **3. Hvordan du bruker TOBI Podhaler**

Bruk alltid TOBI Podhaler nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Omsorgspersoner bør hjelpe barn som starter behandling med TOBI Podhaler, spesielt barn i alderen 10 år og yngre, og bør fortsette å veilede dem inntil de selv kan bruke Podhaler inhalator riktig uten hjelp.

### **Hvor mye TOBI Podhaler som skal brukes**

Inhaler innholdet av 4 kapsler to ganger daglig (4 kapsler om morgenen og 4 kapsler om kvelden), ved å bruke Podhaler inhalator.

Dosen er den samme for alle fra alderen 6 år og oppover. Ikke bruk mer enn anbefalt dose.

### **Når du skal bruke TOBI Podhaler**

Inntak av kapslene på samme tid hver dag vil hjelpe deg å huske når du skal ta dem. Inhaler innholdet av 4 kapsler to ganger daglig som følger:

- 4 kapsler om morgenen inhaleres ved hjelp av Podhaler inhalator.
- 4 kapsler om kvelden inhaleres ved hjelp av Podhaler inhalator.
- Dosene skal ideelt sett tas med 12 timers intervall, og det må ha gått minst 6 timer.

Dersom du bruker flere forskjellige inhalasjonsmedisiner og får andre behandlinger mot cystisk fibrose, bør du ta TOBI Podhaler etter disse. Rådfør deg med legen din vedrørende rekkefølgen av disse legemidlene.

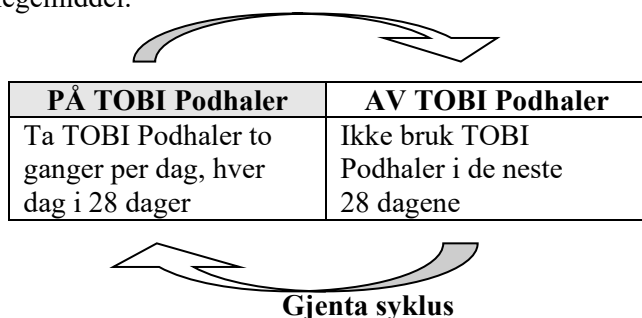
### **Hvordan du bruker TOBI Podhaler**

- Kun til inhalasjon.
- Kapslene må ikke svelges.
- Bruk kun kapslene med inhalatoren som finnes i denne pakningen. Kapslene skal oppbevares i blisterbrettet inntil du trenger å bruke dem.
- Når du starter med en ny ukespakning med kapsler, så bruk den nye inhalatoren som finnes i pakningen. Hver inhalator skal kun brukes i 7 dager.
- Vennligst les instruksjonene på slutten av dette pakningsvedlegget for ytterligere informasjon om bruken av inhalatoren.

### Hvor lenge skal du bruke TOBI Podhaler

Etter at du har tatt TOBI Podhaler i 28 dager, har du en 28-dagers behandlingsfri periode hvor du ikke inhalerer TOBI Podhaler, før du starter med en ny kur.

Det er viktig at du fortsetter å ta legemidlet to ganger daglig gjennom de 28 dagene med behandling, og at du holder deg til behandlingssyklusen med 28 dager med legemiddel og 28 dager uten legemiddel.



Fortsett å ta TOBI Podhaler så lenge som legen din har bestemt.

Spør lege eller apotek dersom du har spørsmål om hvor lenge du skal bruke TOBI Podhaler.

### Dersom du tar for mye av TOBI Podhaler

Dersom du inhalerer for mye TOBI Podhaler, kontakt legen din så fort som mulig. Dersom du ved et uhell svelger TOBI Podhaler, skal du ikke bekymre deg, men kontakt legen din så fort som mulig.

### Dersom du har glemt å ta TOBI Podhaler

Dersom du glemmer å ta TOBI Podhaler og det er minst 6 timer igjen til neste dose, ta dosen så snart som mulig. Hvis ikke, vent til neste dose. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Mennesker med cystisk fibrose har mange symptomer på sykdommen. Disse kan fortsatt være tilstede selv om man bruker TOBI Podhaler, men de skal ikke forekomme hyppigere eller forverres sammenlignet med tidligere.

**Informér legen din umiddelbart** dersom lungesykdommen din synes å forverres når du bruker TOBI Podhaler.

### Enkelte bivirkninger kan være alvorlige

- Uvanlige pusteproblemer med pipende pust eller hosting og tetthet i brystet (vanlig). Dersom du opplever noe av dette, skal du **ikke ta mer TOBI Podhaler. Kontakt legen din umiddelbart.**

- Hoste opp blod (svært vanlig)
- Redusert hørsel (ringende lyd i ørene er et potensielt varselstegn på hørselstap), støyende lyder (slik som susing) i ørene (vanlig).

Dersom du opplever noe av dette, **kontakt legen din umiddelbart.**

### Andre bivirkninger kan være:

Svært vanlige (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer)

- Kortpustethet
- Hoste, med eller uten oppspytt, forandringer i stemmen (heshet)
- Sår hals

- Feber

Vanlige (kan oppstå hos inntil 1 av 10 personer)

- Pipende pust, knatrelyder
- Ubehag i brystet, brystsmerte fra muskler eller skjelett
- Tett nese
- Neseblødning
- Oppkast, kvalme
- Diaré
- Utslett
- Smaksforstyrrelser
- Tap av stemme

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Generell sykdomsfølelse
- Misfarging av substansen du hoster opp (sputum)

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer TOBI Podhaler**

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken eller blisterbrettet.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**En kapsel skal brukes umiddelbart etter at den er tatt ut av kapselkortet (blisterbrettet).**

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av TOBI Podhaler**

- Virkestoff er tobramycin. Én kapsel inneholder 28 mg tobramycin.
- Andre innholdsstoffer er DSPC (1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin), kalsiumklorid, svovelsyre (for pH-justering).

### **Hvordan TOBI Podhaler ser ut og innholdet i pakningen**

TOBI Podhaler inhalasjonspulver, harde kapsler, inneholder et hvitaktig pulver til inhalasjon, fylt i en klar, fargeløs, hard kapsel merket med "MYL TPH", skrevet i blått på den ene delen av kapselen, og Mylan-logo skrevet i blått på den andre delen av kapselen.

TOBI Podhaler leveres i månedspakninger inneholdende 4 ukeskartonger og én reserve Podhaler inhalator i tilhørende oppbevaringsetui.

Hver ukeskartong inneholder 7 blisterbrett (kapselkort) på 8 kapsler hver, og én Podhaler inhalator i tilhørende oppbevaringsetui.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige:

56 harde kapsler med inhalasjonspulver og 1 inhalator (ukespakning)

224 (4 x 56) harde kapsler med inhalasjonspulver og 5 inhalatorer (multipakning for 1 måned)

448 (8 x 56) harde kapsler med inhalasjonspulver og 10 inhalatorer (2 multipakninger pakket i folie, for 2 måneder)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis være tilgjengelig i ditt land.

#### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Viartis Healthcare Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Irland

#### **Tilvirker**

McDermott Laboratories Ltd T/A Mylan Dublin Respiratory

Unit 25, Baldoyle Industrial Estate

Grange Road, Baldoyle

Dublin 13, D13 N5X2

Irland

Mylan Germany GmbH

Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe

Benzstrasse 1

61352 Bad Homburg v. d. Hoehe

Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### **België/Belgique/Belgien**

Viartis

Tél/Tel: +32 2 658 61 00

#### **Lietuva**

Mylan Healthcare 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**

Mylan Healthcare B.V.

Tel: +31 20 426 3300

#### **Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal

Tel: + 372 6363 052

#### **Norge**

Viartis AS

Tlf: +47 66 75 33 00



**Ελλάδα**

Viatris Hellas Ltd  
Τηλ: +30 210 0100002

**España**

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

**France**

Viatris Santé  
Tél: +33 1 40 80 15 55

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Österreich**

Mylan Österreich GmbH  
Tel: + 43 1 86 390

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

BGP PRODUCTS SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatris Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatris AB  
Tel: +46 8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

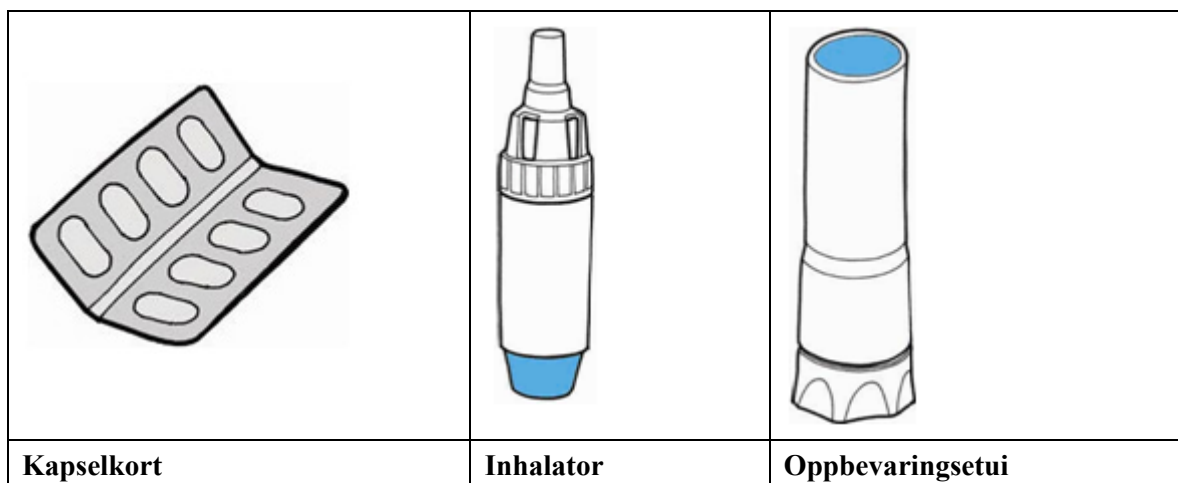
## INSTRUKSJONER FOR BRUK AV PODHALER INHALATOR

Vennligst les følgende instruksjoner nøye for å lære hvordan du skal bruke og ta vare på din Podhaler inhalator.

### I ukespakningen med TOBI Podhaler

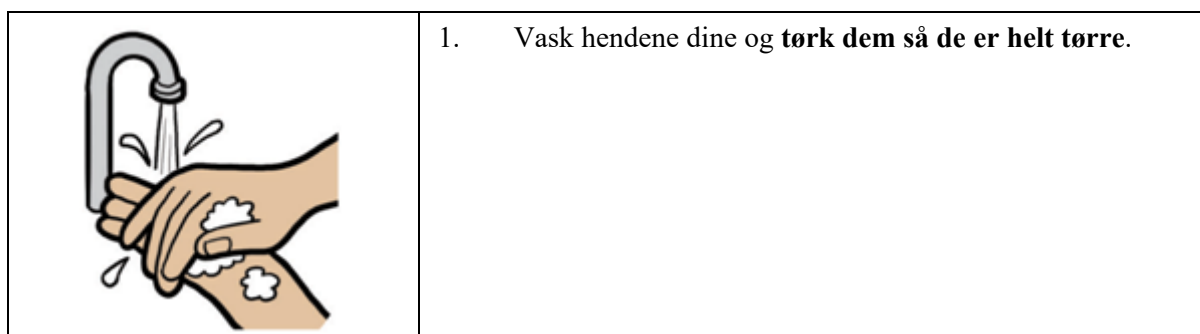
Hver ukespakning med TOBI Podhaler inneholder:



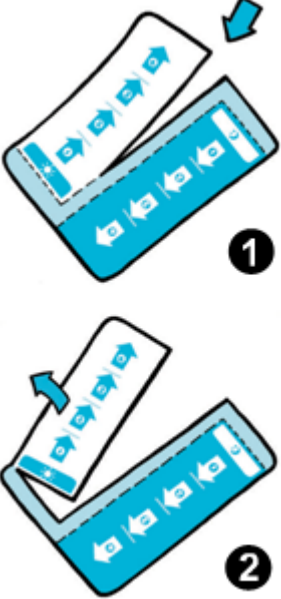

- 1 inhalator (Podhaler inhalator) og dens tilhørende oppbevaringsetui.
- 7 kapselkort (ett kort for hver ukedag).
- Hvert kapselkort inneholder 8 kapsler (tilsvarende én daglig dose: innholdet av 4 kapsler skal inhaleres om morgenen og innholdet av 4 kapsler skal inhaleres om kvelden).







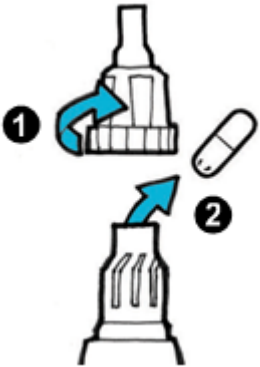



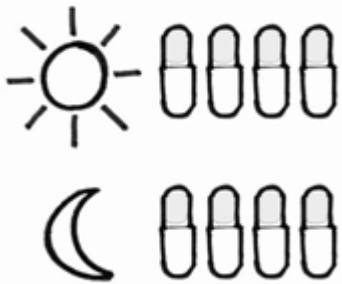
### Hvordan du inhalerer legemidlet ved hjelp av Podhaler inhalator


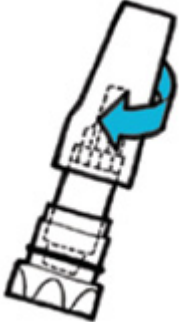
- **Bruk kun inhalatoren som følger med i denne pakningen.** Ikke bruk TOBI Podhaler kapsler i noen annen inhalator, og ikke bruk Podhaler inhalator til å innta noen andre legemidler.
- Hver gang du skal begynne med en ny ukespakning, skal du bruke den nye inhalatoren som følger med i pakningen. Hver Podhaler inhalator skal kun brukes i 7 dager. Spør på apoteket hvordan medisiner og inhalatorer som ikke lenger brukes skal kastes.
- **Kapslene må ikke svelges.** Pulveret i kapslene skal inhaleres.
- Oppbevar alltid kapslene i kapselkortet inntil du skal bruke dem. Ikke ta ut kapslene fra kapselkortet på forhånd.
- Oppbevar Podhaler inhalator i godt lukket etui når den ikke er i bruk.



	<p>2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ta ut inhalatoren fra etuiet rett før bruk. Hold i nederste del av etuiet og vri av toppen på etuiet ved å vri mot klokka.</li> <li>• Legg bort toppen av etuiet.</li> <li>• Sjekk at inhalatoren ikke er ødelagt eller skitten.</li> <li>• Sett inhalatoren i stående posisjon med bunnen av etuiet nederst.</li> </ul>
	<p>3.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hold i nederste del av inhalatoren, vri opp og fjern munnstykket fra inhalatordelen ved å vri mot klokka.</li> <li>• Legg bort munnstykket på en ren og tørr overflate.</li> </ul>
	<p>4.</p> <p>Riv perforeringen på langs av kapselkortet og deretter på tvers, som vist på bildene (1) og (2).</p>
	<p>5.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Løsne folien på kapselkortet slik at kun én kapsel kommer til syne.</li> <li>• Ta ut kapselen fra kortet.</li> </ul>

	<p>6.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sett kapselen umiddelbart inn i inhalatorkammeret (1).</li> <li>• Sett munnstykket på plass igjen.</li> <li>• Vri munnstykket godt til, vri helt til det stanser. Ikke vri for hardt (2).</li> </ul>
	<p>7.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hold inhalatoren <b>med munnstykket vendt nedover</b>.</li> <li>• Stikk hull på kapselen ved å trykke hardt på knappen med tommelen så langt ned som det går, slipp deretter knappen helt opp.</li> <li>• Du er nå klar til å inhalere kapselen med 2 separate innpust (Trinn 8 og 9).</li> </ul>
	<p>8. <b>Inhaler kapselen – 1. innpust:</b>  Før du tar munnstykket i munnen din, pust godt ut, vendt bort fra inhalatoren.  Ta munnstykket i munnen og lukk leppene tett rundt.  Inhaler pulveret ved å puste dypt inn på ett sammenhengende innpust.  Fjern inhalatoren fra munnen og hold pusten i ca. 5 sekunder.  Pust deretter som normalt, vendt bort fra inhalatoren.</p>
	<p>9. <b>Inhaler kapselen – 2. innpust:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ta et par vanlige inn/utpustinger vendt bort fra inhalatoren.</li> <li>• Når du er klar, utfør ditt 2. innpust fra den samme kapselen ved å repetere trinn 8.</li> </ul>

	<p>10. Vri av munnstykket (1) og fjern kapselen fra kammeret (2).</p>
	<p>11. <b>Undersøk den brukte kapselen. Den skal være punktert og se tom ut.</b> Kast kapselen dersom den er tom.</p>
	<p>Dersom kapselen er punktert men fremdeles inneholder noe pulver:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasser kapselen tilbake i inhalatorkammeret (trinn 6). Legg den punkterte siden av kapselen inn først.</li> <li>• Sett på munnstykket igjen og repeter trinn 8, 9 og 10.</li> </ul>
	<p>Dersom kapselen ikke er punktert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasser kapselen tilbake i inhalatorkammeret (trinn 6).</li> <li>• Sett på munnstykket igjen og repeter trinn 7, 8 og 9.</li> <li>• Dersom kapselen etter dette fremdeles er full og ikke punktert, erstatt inhalatoren med inhalatoren du har i reserve og repeter trinn 2, 3, 6, 7, 8, 9 og 10.</li> </ul>
	<p>12. Ta ut de neste 3 kapselene på samme måte.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• For hver av kapslene, gjenta trinn 5, 6, 7, 8, 9, 10 og 11.</li> <li>• Kast alle de tomme kapslene.</li> </ul>

	<p>13.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sett munnstykket på plass igjen og vri det godt på helt til det stanser. Tørk av munnstykket med en ren, tørr klut når hele dosen (4 kapsler) er inhalert.</li> <li>• <b>Inhalatoren må aldri vaskes med vann.</b></li> </ul>
	<p>14.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasser inhalatoren tilbake i oppbevaringsetuiet.</li> <li>• Vri toppen på etuiet med klokka til det er godt lukket.</li> </ul>

#### HUSK:

- Kun til inhalasjon.
- **TOBI Podhaler kapsler må ikke svelges.**
- **Bruk kun inhalatoren som er i denne pakningen.**
- TOBI Podhaler kapsler må alltid oppbevares i kapselkortet. Én kapsel tas ut rett før du skal bruke den. Kapslene må ikke oppbevares i inhalatoren.
- Oppbevar alltid TOBI Podhaler kapsler og inhalatoren på et tørt sted.
- Legg aldri TOBI Podhaler kapsler direkte inn i munnstykket på inhalatoren.
- Hold alltid inhalatoren med munnstykket vendt nedover når det stikkes hull på kapselen.
- Ikke trykk ned punkteringsknappen mer enn én gang hver gang du skal punktere en kapsel.
- Pust aldri inn i munnstykket på inhalatoren.
- Vask aldri Podhaler inhalator med vann. Hold den tørr og oppbevar den i det tilhørende etuiet.

#### Ytterligere informasjon

Av og til kan svært små biter av kapselen komme forbi skjermen og gå over i munnen din.

- Hvis dette skjer, kan det hende du kjenner disse små bitene på tungen din.
- Det er ikke farlig å svelge eller inhalere disse bitene.
- Sannsynligheten for at kapselen løsner i små biter økes ved at kapselen ved et uhell blir punktert mer enn én gang eller at inhalatoren ikke blir holdt med munnstykket vendt nedover i løpet av trinn 7.