

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

TOBI Podhaler 28 mg pó para inalação, cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 28 mg de tobramicina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para inalação, cápsula

Cápsulas transparentes, incolores contendo um pó branco ou esbranquiçado, com “MYL TPH” impresso em azul numa das partes da cápsula e o logótipo da Mylan impresso em azul na outra parte da cápsula.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

TOBI Podhaler é indicado na terapêutica supressora da infeção pulmonar crónica devida a *Pseudomonas aeruginosa* em adultos e crianças com mais de 6 anos de idade com fibrose quística.

Ver secções 4.4 e 5.1 para dados em diferentes grupos etários.

Devem ser tidas em consideração as recomendações oficiais sobre a utilização apropriada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose de TOBI Podhaler é a mesma para todos os doentes nas faixas etárias aprovadas, independentemente da idade ou peso. A dose recomendada são 112 mg de tobramicina (4 cápsulas x 28 mg), administrados duas vezes por dia durante 28 dias. TOBI Podhaler é tomado em ciclos alternados de 28 dias de tratamento, seguidos por 28 dias sem tratamento. As duas doses (de 4 cápsulas cada) devem ser inaladas tanto quanto possível com um intervalo de 12 horas e com não menos de 6 horas de intervalo.

Omissão de doses

Em caso de omissão de uma dose em que restem pelo menos 6 horas até à próxima toma, o doente deve tomar a dose logo que possível. Em caso contrário, o doente deve esperar pela próxima toma e não inalar mais cápsulas para compensar a dose omitida.

Duração do tratamento

O tratamento com TOBI Podhaler deve ser continuado ciclicamente, enquanto o médico considerar que o doente obtém benefício clínico do tratamento com TOBI Podhaler. Caso se torne evidente uma deterioração da função pulmonar, deve ser considerada terapêutica antipseudomonas adicional ou alternativa. Ver também informação sobre benefício clínico e tolerabilidade nas secções 4.4, 4.8 e 5.1.

Populações especiais

Doentes idosos (≥ 65 anos)

Os dados nesta população são insuficientes para apoiar uma recomendação a favor ou contra um ajuste da dose.

Compromisso renal

A tobramicina é principalmente excretada inalterada na urina e espera-se que a função renal afete a exposição à tobramicina. Doentes com valores de creatinina sérica de 2 mg/dl ou superiores e ureia sérica de 40 mg/dl ou superiores não foram incluídos nos estudos clínicos e não existem dados nesta população que apoiem uma recomendação a favor ou contra um ajuste da dose com TOBI Podhaler. Deve ter-se precaução quando se prescreve TOBI Podhaler a doentes com disfunção renal conhecida ou suspeita.

Ver também a secção 4.4 para informação sobre nefrotoxicidade.

Compromisso hepático

Não foram efetuados estudos em doentes com compromisso hepático. Como a tobramicina não é metabolizada, não é esperado que um compromisso hepático afete a exposição à tobramicina.

Doentes após transplante de órgãos

Não existem dados adequados para a utilização de TOBI Podhaler em doentes após transplante. Não podem ser efetuadas recomendações a favor ou contra o ajuste da dose para doentes transplantados.

População pediátrica

A segurança e eficácia de TOBI Podhaler em crianças com menos de 6 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via inalatória.

TOBI Podhaler é administrado por inalação, utilizando o dispositivo Podhaler (ver secção 6.6 para instruções detalhadas de utilização). Não deve ser administrado por qualquer outra via ou utilizando qualquer outro inalador.

Os cuidadores devem ajudar as crianças a iniciar o tratamento com TOBI Podhaler, particularmente aquelas com 10 anos de idade ou menos, e devem continuar a supervisioná-las até que sejam capazes de utilizar o inalador Podhaler corretamente sem ajuda.

As cápsulas de TOBI Podhaler não devem ser engolidas. Cada cápsula de TOBI Podhaler deve ser inalada com duas manobras de inspiração e verificada para assegurar que ficou vazia.

Quando os doentes recebem diferentes medicamentos inalados e fisioterapia respiratória, recomenda-se que TOBI Podhaler seja tomado por último.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa e a qualquer aminoglicosido, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ototoxicidade

Foi notificada ototoxicidade, manifestada como toxicidade auditiva (perda de audição) e toxicidade vestibular, com aminoglicosídeos parentéricos. A toxicidade vestibular pode manifestar-se por

vertigens, ataxia ou tonturas. Os acufenos podem ser um sintoma premonitório de ototoxicidade pelo que o aparecimento deste sintoma requer precaução.

Nos estudos clínicos com TOBI Podhaler, foram notificados pelos doentes perda de audição e acufenos (ver secção 4.8). Deve ter-se precaução quando se prescreve TOBI Podhaler a doentes com disfunção auditiva ou vestibular conhecida ou suspeita.

Em doentes com qualquer evidência de disfunção auditiva, ou naqueles que tenham um risco predisponente, pode ser necessário considerar uma avaliação auditiva antes de se iniciar a terapêutica com TOBI Podhaler.

Risco de ototoxicidade devido a variantes de DNAmitocondrial

Foram observados casos de ototoxicidade com aminoglicosidos em doentes com determinadas variantes do gene ARNr 12S (*MT-RNR1*) com codificação mitocondrial, particularmente a variante m.1555A>G. A ototoxicidade ocorreu em alguns doentes, mesmo quando os respetivos níveis séricos de aminoglicosidos se encontravam dentro do intervalo recomendado. Caso exista um historial materno de ototoxicidade devido à utilização de aminoglicosidos ou a uma variante de DNA mitocondrial conhecida no doente, poderá ser necessário considerar tratamentos alternativos para além de aminoglicosidos, a menos que a gravidade da infeção e a falta de terapêuticas alternativas seguras e eficazes se sobreponham ao aumento do risco de perda de audição permanente.

Se um doente referir acufenos ou perda de audição durante a terapêutica com TOBI Podhaler, o médico deve considerar referir o doente para avaliação auditiva.

Ver também “Monitorização das concentrações séricas de tobramicina” abaixo.

Nefrotoxicidade

Foi notificada nefrotoxicidade com a utilização de aminoglicosidos parentéricos. Não foi observada nefrotoxicidade durante os estudos clínicos com TOBI Podhaler. Deve ter-se precaução quando se prescreve TOBI Podhaler a doentes com disfunção renal suspeita ou conhecida. Deve ser avaliada a função renal inicial. Os níveis de creatinina e ureia devem ser reavaliados após cada 6 ciclos completos de tratamento com TOBI Podhaler.

Ver também a secção 4.2 e “Monitorização das concentrações séricas de tobramicina” abaixo.

Monitorização das concentrações séricas de tobramicina

As concentrações séricas de tobramicina devem ser monitorizadas em doentes com conhecimento ou suspeita de disfunção renal ou auditiva. Se ocorrer ototoxicidade ou nefrotoxicidade num doente a receber TOBI Podhaler, a terapêutica com tobramicina deve ser descontinuada até que as concentrações séricas desçam para valores abaixo de 2 µg/ml.

Concentrações séricas superiores a 12 µg/ml estão associadas com toxicidade da tobramicina e o tratamento deve ser descontinuado se as concentrações excederem este nível.

As concentrações séricas de tobramicina apenas devem ser monitorizadas através de métodos validados. Não se recomenda a utilização de uma amostra de sangue retirada de uma picada no dedo devido ao risco de contaminação da amostra.

Broncospasmo

Pode ocorrer broncospasmo com a inalação de medicamentos e tal foi notificado com TOBI Podhaler em estudos clínicos. O broncospasmo deve ser tratado conforme clinicamente apropriado.

A primeira dose de TOBI Podhaler deve ser administrada sob supervisão médica, após a utilização de um broncodilatador, se este fizer parte do regime de tratamento habitual do doente. O volume expiratório máximo no 1 segundo (VEMS) deve ser medido antes e após a inalação de TOBI Podhaler.

Se existir evidência de broncospasma induzido pela terapêutica, o médico deve avaliar cuidadosamente se os benefícios da continuação da utilização de TOBI Podhaler superam os riscos para o doente. Se se suspeitar de uma resposta alérgica, TOBI Podhaler deve ser descontinuado.

Tosse

Foi notificada tosse com a utilização de TOBI Podhaler em estudos clínicos. Segundo dados de ensaios clínicos, TOBI Podhaler pó para inalação foi associado a taxas mais elevadas de relatos de tosse comparativamente com a solução para inalação por nebulização de tobramicina (TOBI). A tosse não foi relacionada com broncospasma. Crianças com menos de 13 anos poderão ter mais probabilidade de tossir quando tratadas com TOBI Podhaler comparativamente com doentes mais velhos.

Se existir evidência de continuação de tosse induzida pela terapêutica com TOBI Podhaler, o médico deve considerar se uma solução para nebulização de tobramicina aprovada deve ser usada como alternativa. Se a tosse se mantiver inalterada, devem ser considerados outros antibióticos.

Hemoptises

As hemoptises são uma complicação da fibrose quística e são mais frequentes em adultos. Doentes com hemoptises (>60 ml) foram excluídos dos estudos clínicos pelo que não existem dados sobre a utilização de TOBI Podhaler nestes doentes. Isto deve ser tido em consideração antes de prescrever TOBI Podhaler, considerando que TOBI Podhaler pó para inalação foi associado a taxas mais elevadas de tosse (ver acima). A utilização de TOBI Podhaler em doentes com hemoptises clinicamente significativas apenas deve ser efetuada ou continuada se for considerado que os benefícios do tratamento superam os riscos de indução de mais hemorragias.

Outras precauções

Os doentes a receber terapêutica com aminoglicosídeos por via parentérica (ou qualquer medicação que afete a excreção renal, como os diuréticos) devem ser monitorizados conforme apropriado clinicamente, tendo em conta o risco de toxicidade cumulativa. Isto inclui a monitorização da concentração sérica de tobramicina. Em doentes com um risco pré-existente, devido a terapêutica sistémica prolongada prévia com aminoglicosídeos, pode ser necessário considerar uma avaliação renal e auditiva antes de iniciar a terapêutica com TOBI Podhaler.

Ver também “Monitorização das concentrações séricas de tobramicina” acima.

Deve ter-se precaução ao prescrever TOBI Podhaler a doentes com alterações neuromusculares conhecidas ou suspeitadas, tais como miastenia *gravis* ou doença de Parkinson. Os aminoglicosídeos podem agravar a fraqueza muscular devido a um efeito semelhante ao curare na função neuromuscular.

O desenvolvimento de *P. aeruginosa* resistente aos antibióticos e super infeções com outros patogéneos representam potenciais riscos associados à terapêutica antibiótica. Em ensaios clínicos, alguns doentes em terapêutica com TOBI Podhaler apresentaram um aumento das concentrações inibitórias mínimas (CIM) de aminoglicosídeos para os isolados de *P. aeruginosa* testados. Os aumentos das CIM observados foram, em grande parte, reversíveis durante os períodos sem tratamento.

Existe o risco teórico de que, com o tempo, os doentes tratados com TOBI Podhaler possam desenvolver isolados de *P. aeruginosa* resistentes à tobramicina intravenosa (ver secção 5.1). O

desenvolvimento de resistências durante a terapêutica com tobramicina inalada pode limitar as opções de tratamento durante as exacerbações agudas; isto deve ser monitorizado.

Dados em diferentes grupos etários

Num estudo de 6 meses (3 ciclos de tratamento) com TOBI Podhaler *versus* solução para inalação por nebulização de tobramicina, que incluiu uma maioria de doentes adultos com infeção pulmonar crónica por *P. aeruginosa* e com experiência de tratamento com tobramicina, a supressão da densidade de *P. aeruginosa* na expetoração foi semelhante nos vários grupos etários em ambos os grupos; no entanto, o aumento do VEMS em relação aos valores de base foi maior nos grupos mais jovens (6 - <20) do que no subgrupo de adultos (20 anos de idade e mais velhos) em ambos os grupos. Ver também secção 5.1 para o perfil de resposta de TOBI Podhaler comparativamente com a solução para inalação por nebulização de tobramicina. Os doentes adultos apresentaram tendência para a descontinuar mais frequentemente o tratamento com TOBI Podhaler por razões de tolerabilidade do que com a solução para inalação por nebulização. Ver também a secção 4.8.

Se for evidente a deterioração clínica da função pulmonar, deve ser considerada uma terapêutica antipseudomonas adicional ou alternativa.

Os benefícios observados na função pulmonar e supressão da *P. aeruginosa* devem ser avaliados no contexto da tolerância do doente ao TOBI Podhaler.

A segurança e eficácia não foram estudadas em doentes com volume expiratório máximo no 1 segundo (VEMS) <25% ou >80% do previsto, ou em doentes colonizados por *Burkholderia cepacia*.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com TOBI Podhaler. Com base no perfil de interações da tobramicina após administração intravenosa e por nebulização, não se recomenda a utilização concomitante e/ou sequencial de TOBI Podhaler com outros medicamentos com potencial nefrotóxico ou ototóxico.

A utilização concomitante de TOBI Podhaler com compostos diuréticos (tais como ácido etacrínico, furosemida, ureia ou manitol intravenoso) não é recomendada. Estes compostos podem potenciar a toxicidade dos aminoglicosidos, ao alterar as concentrações dos antibióticos no sangue e tecidos.

Ver também informação sobre a utilização prévia e concomitante de aminoglicosidos sistémicos e diuréticos na secção 4.4.

Outros medicamentos que foram relatados como aumentando a potencial toxicidade dos aminoglicosidos administrados por via parentérica incluem:

- anfotericina B, cefalotina, ciclosporina, tacrolímus, polimixinas (risco de nefrotoxicidade aumentada);
- compostos de platina (risco de nefrotoxicidade e ototoxicidade aumentado);
- anticolinesterases, toxina botulínica (efeitos neuromusculares).

Em estudos clínicos, os doentes que receberam TOBI Podhaler continuaram a tomar dornase alfa, broncodilatadores, corticosteroides inalados e macrólidos; não foi identificada qualquer evidência de interações medicamentosas com estes medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de tobramicina por via inalatória em mulheres grávidas. Os estudos em animais com tobramicina não indicaram um efeito teratogénico (ver secção 5.3). No entanto, os aminoglicosidos podem causar danos fetais (por ex. surdez congénita) quando se atingem concentrações sistémicas elevadas numa mulher grávida. A exposição sistémica

após a inalação de TOBI Podhaler é muito baixa; no entanto, TOBI Podhaler não deve ser usado durante a gravidez, a não ser que claramente necessário, *i.e.*, quando os benefícios para a mãe superarem os riscos para o feto. As doentes que utilizam TOBI Podhaler durante a gravidez, ou que engravidem durante o tratamento com TOBI Podhaler, devem ser informadas dos riscos potenciais para o feto.

Amamentação

A tobramicina é excretada no leite materno humano após administração sistémica. A quantidade de tobramicina excretada no leite materno humano após administração por inalação não é conhecida, ainda que se estime que seja muito baixa considerando a baixa exposição sistémica. Devido ao potencial para ototoxicidade e nefrotoxicidade em lactentes, deve tomar-se a decisão de terminar a amamentação ou descontinuar o tratamento com TOBI Podhaler, tendo em conta a importância do tratamento para a mãe.

Fertilidade

Em estudos em animais, não foi observado efeito na fertilidade masculina ou feminina após administração subcutânea (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Tobi Podhaler sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas no principal estudo clínico de segurança, com controlo ativo, com TOBI Podhaler *versus* solução para inalação por nebulização de tobramicina, em doentes com fibrose quística com infeção por *P. aeruginosa* foram tosse, tosse produtiva, pirexia, dispneia, dor orofaríngea, disfonia e hemoptise.

No estudo controlado com placebo com TOBI Podhaler, as reações adversas para as quais a frequência notificada foi superior com TOBI Podhaler do que com placebo foram dor faringolaríngea, disgeusia e disfonia.

A vasta maioria das reações adversas notificadas com TOBI Podhaler foram ligeiras ou moderadas, e a gravidade não pareceu ser diferente entre ciclos ou entre a totalidade do estudo e períodos com tratamento.

Resumo tabelado das reações adversas

As reações adversas na Tabela 1 estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos da MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são estratificadas por frequência, com as mais frequentes em primeiro lugar. Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente a cada reação adversa é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis.

As frequências na Tabela 1 são baseadas nas taxas de notificação do estudo com controlo ativo.

Tabela 1 Reações adversas

Reações adversas	Categoria de frequência
Afeções do ouvido e do labirinto	
Perda de audição	Frequentes
Acufenos	Frequentes
Vasculopatias	
Hemoptise	Muito frequentes
Epistaxe	Frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Dispneia	Muito frequentes
Disfonia	Muito frequentes
Tosse produtiva	Muito frequentes
Tosse	Muito frequentes
Sibilos	Frequentes
Estertores	Frequentes
Desconforto torácico	Frequentes
Congestão nasal	Frequentes
Broncospasmo	Frequentes
Afonia	Frequentes
Expetoração descorada	Desconhecido
Doenças gastrointestinais	
Dor orofaríngea	Muito frequentes
Vômitos	Frequentes
Diarreia	Frequentes
Irritação da garganta	Frequentes
Náuseas	Frequentes
Disgeusia	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Erupção cutânea	Frequentes
Afeções musculoesqueléticas, ósseas e dos tecidos conjuntivos	
Dor torácica musculoesquelética	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pirexia	Muito frequentes
Mal-estar geral	Desconhecido

Descrição de reações adversas selecionadas

A tosse foi a reação adversa mais frequentemente notificada em ambos os estudos clínicos. No entanto, não foi observada associação em qualquer dos estudos entre a incidência de broncospasmo e a ocorrência de tosse.

No estudo com controlo ativo, foram efetuados testes audiológicos em centros selecionados em cerca de um quarto da população do estudo. Quatro doentes no grupo de tratamento com TOBI Podhaler registaram diminuições significativas na audição, que foram transitórias em três doentes e persistentes num dos casos.

No estudo aberto com controlo ativo, os doentes com 20 anos de idade e mais velhos apresentaram tendência a descontinuar mais frequentemente com TOBI Podhaler do que com a solução para inalação por nebulização; as descontinuações devidas a acontecimentos adversos representaram cerca de metade das descontinuações de cada formulação. Em crianças com menos de 13 anos de idade, as descontinuações foram mais frequentes no grupo de TOBI, solução para inalação por nebulização do que em doentes com idades entre 13 e 19 anos; as taxas de descontinuação foram semelhantes com ambas as formulações.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram identificadas reações adversas especificamente associadas com uma sobredosagem de TOBI Podhaler. A dose diária máxima tolerada de TOBI Podhaler não foi estabelecida. As concentrações séricas de tobramicina podem ser úteis na monitorização de sobredosagem. Em caso de sinais de toxicidade aguda, recomenda-se a suspensão imediata de TOBI Podhaler e avaliação da função renal. No caso de ingestão acidental de cápsulas de TOBI Podhaler, é improvável a ocorrência de toxicidade, dado que a tobramicina é escassamente absorvida pelo trato gastrointestinal íntegro. A hemodiálise pode ser útil na remoção da tobramicina do organismo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistémico, Antibacterianos aminoglicosidos, código ATC: J01GB01

Mecanismo de ação

A tobramicina é um antibiótico aminoglicosido produzido por *Streptomyces tenebrarius*. Atua principalmente por disrupção da síntese proteica com consequente alteração da permeabilidade da membrana celular, disrupção progressiva do envelope celular e eventual morte das células. É bactericida em concentrações iguais ou ligeiramente superiores às concentrações inibitórias.

Limites

Os limites de suscetibilidade estabelecidos para a administração parentérica de tobramicina não são apropriados na administração do produto por via inalatória.

A expetoração de casos de fibrose quística exhibe uma ação inibidora na atividade biológica local de aminoglicosidos inalados. Isto torna necessário que as concentrações de tobramicina na expetoração após inalação sejam cerca de dez vezes superiores à concentração inibitória mínima (CIM) ou mais elevadas, para a supressão da *P. aeruginosa*. No estudo com controlo ativo, pelo menos 89% dos doentes tinham isolados de *P. aeruginosa* com CIM pelo menos 15 vezes inferiores à concentração média após-dose na expetoração, tanto nos valores iniciais, como no final do terceiro ciclo de tratamento ativo.

Suscetibilidade

Na ausência de limites de suscetibilidade convencionais para a via de administração inalatória, deve ter-se precaução ao definir organismos como suscetíveis ou não suscetíveis à tobramicina inalada.

O significado clínico das alterações das CIM de tobramicina para a *P. aeruginosa* não foi claramente estabelecido no tratamento de doentes com fibrose quística. Os estudos clínicos com solução para inalação de tobramicina (TOBI) demonstraram um pequeno aumento das Concentrações Inibitórias Mínimas de tobramicina, ampicacina e gentamicina para os isolados de *P. aeruginosa* testados. Nas extensões em desenho aberto, cada período de tratamento adicional de 6 meses resultou em aumentos incrementais semelhantes em magnitude aos observados em 6 meses de estudos controlados por placebo.

A resistência à tobramicina envolve diferentes mecanismos. Os principais mecanismos de resistência são efluxo de fármacos e inativação de fármacos por enzimas modificadoras. As características únicas das infecções crônicas por *P. aeruginosa* em doentes com fibrose quística (FQ), tais como condições anaeróbicas e elevada frequência de mutações genéticas, podem ser fatores importantes para a suscetibilidade reduzida da *P. aeruginosa* em doentes com FQ.

Com base nos resultados obtidos *in vitro* e/ou na experiência resultante de estudos clínicos, pode esperar-se que os microrganismos associados às infecções pulmonares na Fibrose Quística (FQ) respondam à terapêutica com TOBI Podhaler do seguinte modo:

Suscetível	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Não suscetível	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>

Experiência clínica

O programa de desenvolvimento clínico de Fase III de TOBI Podhaler consistiu em dois estudos e em 612 doentes tratados com um diagnóstico clínico de FQ, confirmado por teste quantitativo do suor por iontoforese com pilocarpina ou mutações bem caracterizadas como causadoras da doença em cada gene do Regulador Transmembranar da Fibrose Quística (CFTR), ou diferença de potencial transepitelial nasal anormal característico da FQ.

No estudo controlado com placebo, os doentes tinham idades entre 6 - ≤22 anos, com um VEMS na triagem entre 25% e 84% dos valores previstos normais para as suas idades, sexo e peso, com base nos critérios de Knudson. No estudos com controlo ativo, todos os doentes tinham idades >6 anos (intervalo: 6-66 anos) com uma percentagem do VEMS previsto na triagem entre 24% e 76%. Adicionalmente, todos os doentes estavam infetados com *P. aeruginosa*, conforme demonstrado por uma cultura de expectoração ou cultura orofaríngea positivas (ou lavagem broncoalveolar) nos 6 meses anteriores à triagem, e também numa cultura de expectoração efetuada na visita de triagem.

Num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, TOBI Podhaler 112 mg (4 x cápsulas de 28 mg) foi administrado duas vezes por dia, durante três ciclos de 28 dias com tratamento e 28 dias sem tratamento (um período de tratamento total de 24 semanas). Os doentes que foram aleatorizados para o grupo placebo receberam placebo durante o primeiro ciclo de tratamento e TOBI Podhaler nos dois ciclos subsequentes. Os doentes deste estudo não tiveram exposição à tobramicina inalada durante pelo menos 4 meses antes do início do estudo.

TOBI Podhaler melhorou significativamente a função pulmonar em comparação com o placebo, conforme demonstrado pelo aumento relativo da percentagem do VEMS previsto em cerca de 13% após 28 dias de tratamento. As melhorias da função pulmonar atingidas durante o primeiro ciclo de tratamento foram mantidas durante os dois ciclos de tratamento subsequentes com TOBI Podhaler.

Quando os doentes do grupo placebo foram mudados do placebo para TOBI Podhaler no início do segundo ciclo de tratamento, estes registaram uma melhoria semelhante em percentagem do VEMS previsto em relação ao valor inicial. O tratamento com TOBI Podhaler durante 28 dias resultou numa redução estatisticamente significativa da densidade de *P. aeruginosa* na expectoração (diferença média em relação ao placebo de cerca de 2,70 log₁₀ em unidades formadoras de colónias (UFC)).

Num segundo estudo aberto, multicêntrico, os doentes receberam tratamento com TOBI Podhaler (112 mg) ou solução para nebulização de tobramicina 300 mg/5 ml (TOBI), administrados duas vezes por dia diariamente durante três ciclos. A maioria dos doentes eram doentes adultos com experiência anterior de tobramicina com infeção pulmonar crónica a *P. aeruginosa*.

O tratamento com TOBI Podhaler e tobramicina 300 mg/5 ml solução para inalação por nebulização (TOBI) resultou em aumentos relativos em percentagem do VEMS previsto ao dia 28 do terceiro ciclo de tratamento em relação aos valores iniciais de 5,8% e 4,7%, respetivamente. A melhoria em percentagem do VEMS previsto foi numericamente superior no grupo de tratamento com TOBI Podhaler e foi estatisticamente não inferior a TOBI, solução para inalação por nebulização de tobramicina. Ainda que a magnitude da melhoria da função pulmonar tenha sido menor neste estudo, isto é explicado pela exposição anterior desta população de doentes ao tratamento com tobramicina inalada. Cerca de metade dos doentes em ambos os grupos de tratamento, TOBI Podhaler e TOBI solução para inalação por nebulização, receberam novos (adicionais) antibióticos antipseudomonas (64,9% e 54,5% respetivamente, tendo a diferença consistido principalmente na utilização de ciprofloxacina oral). A percentagem de doentes que necessitou de hospitalização devido a eventos respiratórios foi de 24,4% com TOBI Podhaler e 22,0% com TOBI solução para inalação por nebulização.

Foi notada uma diferença na resposta do VEMS com a idade. Em doentes com idade <20 anos, o aumento em percentagem do VEMS previsto em relação ao valor inicial foi maior: 11,3% para TOBI Podhaler e 6,9% para a solução para inalação por nebulização após 3 ciclos. Foi observada uma resposta numericamente inferior em doentes com idades ≥20 anos; a alteração em relação ao VEMS inicial observado em doentes com idades ≥20 anos foi pequena (0,3% com TOBI Podhaler e 0,9% com TOBI solução para inalação por nebulização).

Adicionalmente, foi obtida uma melhoria de 6% na percentagem do VEMS previsto em cerca de 30% *versus* 36% dos doentes adultos nos grupos TOBI Podhaler e TOBI solução para inalação por nebulização, respetivamente.

O tratamento com TOBI Podhaler durante 28 dias resultou numa redução estatisticamente significativa da densidade de *P. aeruginosa* na expetoração (-1,61 log₁₀ UFC), tal como a solução para nebulização (-0,77 log₁₀ UFC). A supressão da densidade de *P. aeruginosa* na expetoração foi semelhante nos vários grupos etários em ambos os grupos. Em ambos os estudos existiu uma tendência para a recuperação da densidade de *P. aeruginosa* após o período de 28 dias sem tratamento, que foi revertida após outros 28 dias com tratamento.

No estudo com controlo ativo, a administração de uma dose de TOBI Podhaler foi mais rápida, com uma diferença média de aproximadamente 14 minutos (6 minutos *vs.* 20 minutos com a solução para nebulização). A conveniência e a satisfação global com o tratamento (obtidas através de questionário de resultados notificados pelos doentes) foram consistentemente superiores com TOBI Podhaler comparativamente com a solução de tobramicina para inalação em cada ciclo

Para resultados de segurança, ver secção 4.8.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com TOBI Podhaler em um ou mais subgrupos da população pediátrica na terapêutica da infeção pulmonar devida a *Pseudomonas aeruginosa*/colonização em doentes com fibrose quística (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

É esperado que a exposição sistémica à tobramicina após inalação de TOBI Podhaler seja principalmente da porção inalada do medicamento, uma vez que a tobramicina não é absorvida em quantidade apreciável quando administrada por via oral.

Concentrações séricas

Após inalação de uma dose única de 112 mg (4 x cápsulas de 28 mg) de TOBI Podhaler em doentes com fibrose quística, a concentração sérica máxima (C_{max}) de tobramicina foi de 1,02 ± 0,53 µg/ml

(média \pm DP) e a mediana do tempo até atingir a concentração pico (T_{max}) foi de uma hora. Comparativamente, após inalação de uma dose única de 300 mg/5 ml de tobramicina solução para inalação por nebulização (TOBI), a C_{max} foi de $1,04 \pm 0,58 \mu\text{g/ml}$ e a mediana de T_{max} foi de uma hora. A extensão da exposição sistêmica (AUC) foi também semelhante para a dose de 112 mg de TOBI Podhaler e para a dose de 300 mg de solução para inalação por nebulização de tobramicina. Ao final de um ciclo de tratamento de 4 semanas com TOBI Podhaler (112 mg duas vezes por dia), a concentração sérica máxima de tobramicina 1 hora após a toma foi de $1,99 \pm 0,59 \mu\text{g/ml}$.

Concentrações na expetoração

Após inalação de uma dose única de 112 mg (4x cápsulas de 28 mg) de TOBI Podhaler em doentes com fibrose quística, a C_{max} de tobramicina na expetoração foi de $1047 \pm 1080 \mu\text{g/g}$ (média \pm DP). Comparativamente, após inalação de uma dose única de 300 mg de tobramicina solução para inalação por nebulização (TOBI), a C_{max} na expetoração foi de $737,3 \pm 1028,4 \mu\text{g/g}$. A variabilidade nos parâmetros farmacocinéticos foi superior na expetoração comparativamente com o sangue.

Distribuição

Um estudo de análise farmacocinética com TOBI Podhaler numa população de doentes com fibrose quística estimou o volume de distribuição aparente da tobramicina no compartimento central em 84,1 litros para um doente típico com FQ. Enquanto o volume variou com o Índice de Massa Corporal (IMC) e a função pulmonar (como % do VEMS previsto), simulações baseadas em modelos mostraram que as concentrações pico (C_{max}) e vale (C_{min}) não foram marcadamente afetadas por alterações no IMC ou função pulmonar.

Biotransformação

A tobramicina não é metabolizada e é principalmente excretada inalterada na urina.

Eliminação

A tobramicina é eliminada da circulação sistêmica primariamente por filtração glomerular do composto inalterado. A semivida terminal aparente da tobramicina no sangue após inalação de uma dose única de 112 mg de TOBI Podhaler foi de aproximadamente 3 horas em doentes com fibrose quística e consistente com a semivida da tobramicina após a inalação de tobramicina 300 mg/5 ml solução para inalação por nebulização (TOBI).

Um estudo de análise farmacocinética com TOBI Podhaler numa população de doentes com fibrose quística com idades entre 6 e 66 anos, estimou a depuração sérica aparente da tobramicina em 14 litros/h. Esta análise não mostrou diferenças farmacocinéticas relacionadas com género ou idade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos revelaram que o principal risco para os seres humanos, segundo estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade ou toxicidade reprodutiva, consistem em toxicidade renal e ototoxicidade. De um modo geral, observa-se toxicidade com concentrações sistêmicas de tobramicina superiores às alcançadas com a dose clínica recomendada administrada por via inalatória.

Os estudos de carcinogenicidade com tobramicina inalada não aumentaram a incidência de qualquer tipo de tumor. A tobramicina não revelou potencial genotóxico numa bateria de testes de genotoxicidade.

Não foram realizados estudos de toxicidade reproductiva com a tobramicina administrada por via inalatória. No entanto, a administração subcutânea de tobramicina durante a organogénese não foi teratogénica nem embriotóxica. Em coelhos fêmeas, doses com toxicidade grave para as mães (*i.e.*, nefrotoxicidade) levaram à ocorrência de abortos espontâneos e morte. Com base nos dados

disponíveis em animais, não pode excluir-se o risco de toxicidade (ex. ototoxicidade) com níveis de exposição pré-natal.

A administração subcutânea de tobramicina não afetou o acasalamento ou causou alterações na fertilidade em ratos machos e fêmeas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

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

Cloreto de cálcio

Ácido sulfúrico (para ajuste de pH)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

4 anos

Rejeite o dispositivo Podhaler e a sua caixa 1 semana após a primeira utilização.

6.4 Precauções especiais de conservação

As cápsulas de TOBI Podhaler devem ser sempre conservadas no blister para proteger da humidade e devem ser retiradas apenas imediatamente antes da utilização.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

As cápsulas são fornecidas em blisters de PVC/PA/Alu/PVC- PET/Alu.

O dispositivo de inalação Podhaler e a caixa onde é acondicionado são feitos de materiais plásticos (polipropileno).

TOBI Podhaler é fornecido em embalagens mensais contendo 4 embalagens semanais e um inalador Podhaler de reserva na sua caixa. Cada embalagem semanal contém 56 cápsulas de 28 mg (7 blisters com 8 cápsulas por blister), e um dispositivo Podhaler na sua caixa.

Dimensões de embalagem:

56 cápsulas e 1 inalador

224 (4 x 56) cápsulas e 5 inaladores (embalagem múltipla mensal)

448 (8 x 56) cápsulas e 10 inaladores (2 x embalagem múltipla envoltas em película)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

No dispositivo Podhaler apenas podem ser usadas as cápsulas de TOBI Podhaler. Não pode ser usado outro inalador.

As cápsulas de TOBI Podhaler devem ser sempre conservadas no blister, e serem apenas retiradas imediatamente antes da utilização. Cada dispositivo Podhaler e a sua caixa são usados durante sete

dias e depois rejeitados e substituídos. Conserve o dispositivo Podhaler na sua caixa bem fechada quando não estiver a utilizá-lo.

Abaixo encontram-se instruções básicas; instruções mais detalhadas estão disponíveis no folheto informativo.

1. Lave e seque completamente as mãos.
2. Imediatamente antes da utilização, retire o dispositivo Podhaler da caixa. Inspeccione brevemente o inalador para se assegurar que não se encontra danificado ou sujo.
3. Segurando o corpo do inalador, desenrosque e retire o bocal do corpo do inalador. Coloque o bocal de lado, numa superfície limpa e seca.
4. Separe as doses da manhã e da noite do blister.
5. Destaque o alumínio do blister até revelar uma cápsula de TOBI Podhaler e retire-a do blister.
6. Coloque imediatamente a cápsula na câmara do inalador. Volte a colocar o bocal e enrosque-o firmemente até que pare. Não aperte demasiado.
7. Para perfurar a cápsula, segure o inalador com o bocal para baixo, pressione firme e completamente o botão com o seu polegar e depois solte-o.
8. Expire completamente longe do inalador.
9. Coloque a boca em redor do bocal selando-o firmemente. Inale o pó profundamente com uma única inspiração contínua.
10. Retire o inalador da boca e sustenha a respiração durante aproximadamente 5 segundos; depois expire normalmente, longe do inalador.
11. Após algumas respirações normais longe do inalador, efetue uma segunda inalação com a mesma cápsula.
12. Desenrosque o bocal e retire a cápsula da câmara.
13. Inspeccione a cápsula usada. Esta deve estar perfurada e vazia.
 - Se a cápsula estiver perfurada mas ainda contiver algum pó, coloque-a novamente no inalador e faça outras duas inspirações com a cápsula. Volte a inspecionar a cápsula.
 - Se a cápsula não parecer perfurada, coloque-a novamente no inalador, pressione firme e completamente o botão e faça outras duas inspirações com a cápsula. Se a cápsula estiver ainda cheia e não parecer perfurada, substitua o inalador pelo inalador de reserva e tente novamente.
14. Rejeite a cápsula vazia.
15. Repita, começando no passo 5, para as restantes três cápsulas da dose.
16. Reponha o bocal e enrosque-o firmemente até que pare. Quando a dose completa (4 cápsulas) tiver sido inalada, limpe o bocal com um pano limpo e seco.
17. Volte a colocar o inalador na caixa e feche bem. O inalador não deve nunca ser lavado com água.

Ver também a secção 4.2.

Qualquer medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/652/001-003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de julho de 2011

Data da última renovação: 18 de fevereiro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR no acondicionamento secundário

CARTONAGEM DE EMBALAGEM UNITÁRIA (INCLUÍDO BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

TOBI Podhaler 28 mg pó para inalação, cápsulas
tobramicina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 28 mg de tobramicina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), cloreto de cálcio e ácido sulfúrico (para ajuste de pH).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação, cápsulas

56 cápsulas + 1 inalador

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via inalatória

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização com o inalador contido na embalagem.

Conserve sempre o inalador na sua caixa.

Não engula as cápsulas.

4 cápsulas = 1 dose

Levante aqui para abrir.

(A incluir apenas na face interna da cartonagem exterior da embalagem unitária)

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4 cápsulas = 1 dose

Não pressione as cápsulas através do blister.

Separe ao longo do picotado primeiro pelo comprimento e depois pela largura: ver Figuras (a) e (b).

Depois, destaque o alumínio do blister puxando-o para trás para revelar uma cápsula de cada vez, ver Figuras (c) e (d). Segure o alumínio perto na zona até onde puxou para trás.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade e retirar apenas imediatamente antes da utilização.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/652/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

TOBI Podhaler

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR no acondicionamento secundário

**ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO SEMANAL DE EMBALAGEM MÚLTIPLA
(EXCETO BLUE BOX)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

TOBI Podhaler 28 mg pó para inalação, cápsulas
tobramicina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 28 mg de tobramicina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), cloreto de cálcio e ácido sulfúrico (para ajuste de pH).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação, cápsulas

56 cápsulas + 1 inalador
Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via inalatória
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para utilização com o inalador contido na embalagem.
Conserve sempre o inalador na sua caixa.
Não engula as cápsulas.
4 cápsulas = 1 dose
Levante aqui para abrir.

(A incluir apenas na face interna da cartonagem intermédica da embalagem múltipla)

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
4 cápsulas = 1 dose
Não pressione as cápsulas através do blister.
Separe ao longo do picotado primeiro pelo comprimento e depois pela largura: ver Figuras (a) e (b).
Depois, destaque o alumínio do blister puxando-o para trás para revelar uma cápsula de cada vez, ver Figuras (c) e (d). Segure o alumínio perto na zona até onde puxou para trás.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade e retirar apenas imediatamente antes da utilização.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

embalagem múltipla mensal
2 x embalagem múltipla envoltas em película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

TOBI Podhaler

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR no acondicionamento secundário

CARTONAGEM DE EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

TOBI Podhaler 28 mg pó para inalação, cápsulas
tobramicina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 28 mg de tobramicina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), cloreto de cálcio e ácido sulfúrico (para ajuste de pH).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação, cápsulas

Embalagem múltipla: 224 cápsulas (4 embalagens de 56 cápsulas + 1 inalador) + inalador de reserva

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via inalatória.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização com o inalador contido na embalagem.

Conserve sempre o inalador na sua caixa.

Não engula as cápsulas.

Levante aqui para abrir.

1 inalador de reserva no interior. Utilize-o se o seu inalador semanal não estiver a funcionar corretamente, estiver molhado, ou se tiver caído no chão.

(A incluir apenas na face interna da cartonagem exterior da embalagem múltipla)

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Não utilize cada inalador e a caixa respetiva durante mais do que 1 semana.

Por favor rejeite o inalador e a sua caixa após 1 semana de utilização.

São necessárias QUATRO cápsulas para UMA dose completa.

4 cápsulas = 1 dose

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade e retirar apenas imediatamente antes da utilização.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/652/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

TOBI Podhaler

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR no acondicionamento secundário

CARTONAGEM INTERMÉDIA MENSAL DE EMBALAGEM MÚLTIPLA CONTENDO 2 EMBALAGENS MENSAIS, CADA UMA CONTENDO 4 EMBALAGENS SEMANAIS (EXCLUINDO BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

TOBI Podhaler 28 mg pó para inalação, cápsulas
tobramicina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 28 mg de tobramicina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), cloreto de cálcio e ácido sulfúrico (para ajuste de pH).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação, cápsulas

224 cápsulas + 5 inaladores

Embalagem mensal. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via inalatória.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização com o inalador contido na embalagem.

Conserve sempre o inalador na sua caixa.

Não engula as cápsulas.

Levante aqui para abrir.

1 inalador de reserva no interior. Utilize-o se o seu inalador semanal não estiver a funcionar corretamente, estiver molhado, ou se tiver caído no chão.

(A incluir apenas na face interna da cartonagem exterior da embalagem múltipla)

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Não utilize cada inalador e a caixa respetiva durante mais do que 1 semana.

Por favor rejeite o inalador e a sua caixa após 1 semana de utilização.

São necessárias QUATRO cápsulas para UMA dose completa.

4 cápsulas = 1 dose

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade e retirar apenas imediatamente antes da utilização.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/652/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

TOBI Podhaler

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR no acondicionamento secundário

**INVÓLUCRO DE EMBALAGENS MÚLTIPLAS ENVOLVIDAS EM PELÍCULA
CONTENDO 2 EMBALAGENS MENSAIS, CADA UMA CONTENDO 4 EMBALAGENS
SEMANAIS (INCLUINDO BLUE BOX)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

TOBI Podhaler 28 mg pó para inalação, cápsulas
tobramicina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 28 mg de tobramicina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), cloreto de cálcio e ácido sulfúrico (para ajuste de pH).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação, cápsulas

Embalagem múltipla: 448 cápsulas (2 embalagens de 224 + 5 inaladores)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via inalatória
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para utilização com o inalador contido na embalagem.
Conserve sempre o inalador na sua caixa.
Não engula as cápsulas.
Levante aqui para abrir.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade e retirar apenas imediatamente antes da utilização.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/652/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

TOBI Podhaler

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

TOBI Podhaler 28 mg pó para inalação, cápsulas
tobramicina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Viartis Healthcare Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Apenas para utilização por via inalatória. Não engolir.
Utilize a cápsula imediatamente após a retirar do blister.
Não pressione a cápsula através do alumínio.
4 cápsulas = 1 dose

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

TOBI Podhaler 28 mg pó para inalação, cápsulas tobramicina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é TOBI Podhaler e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar TOBI Podhaler
3. Como tomar TOBI Podhaler
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar TOBI Podhaler
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
Instruções para a utilização do inalador Podhaler (*ver verso*)

1. O que é TOBI Podhaler e para que é utilizado

O que é TOBI Podhaler

TOBI Podhaler contém um medicamento chamado tobramicina, que é um antibiótico. Este antibiótico pertence a uma classe chamada aminoglicosídeos.

Para que é utilizado TOBI Podhaler

TOBI Podhaler é usado em doentes com 6 anos de idade e mais velhos com fibrose quística para tratar infeções pulmonares causadas por uma bactéria chamada *Pseudomonas aeruginosa*.

Para obter os melhores resultados com este medicamento, por favor use-o de acordo com as instruções deste folheto.

Como funciona TOBI Podhaler

TOBI Podhaler é um pó para inalação que está contido em cápsulas. Quando inala TOBI Podhaler, o antibiótico pode entrar diretamente nos seus pulmões para combater a bactéria causadora da infeção e para melhorar a sua função pulmonar.

O que é a *Pseudomonas aeruginosa*

É uma bactéria muito comum que infeta os pulmões de praticamente todos os doentes com fibrose quística nalguma altura durante as suas vidas. Algumas pessoas têm esta infeção mais tarde nas suas vidas, enquanto outras a têm muito jovens. É uma das bactérias mais perigosas para as pessoas com fibrose quística. Se a infeção não for devidamente combatida, continuará a danificar os seus pulmões, causando-lhe mais problemas respiratórios.

2. O que precisa de saber antes de tomar TOBI Podhaler

Não tome TOBI Podhaler

- **se tem alergia** à tobramicina, a qualquer tipo de antibiótico aminoglicosídico, ou a qualquer

outro componente deste medicamento(indicados na secção 6).
Se tal se aplicar a si, **informe o seu médico sem tomar TOBI Podhaler**.
Se pensa que pode ser alérgico, peça conselho ao seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico se alguma vez teve alguma das seguintes situações:

- problemas de audição (incluindo ruídos nos ouvidos e tonturas) ou se a sua mãe tiver tido problemas de audição depois de tomar um aminoglicosido
- determinadas variantes genéticas (uma alteração no gene) relacionadas com anomalias auditivas herdadas da sua mãe
- problemas de rins
- dificuldade em respirar fora do habitual com pieira ou tosse, aperto no peito
- sangue na expetoração (a substância que sai com a tosse)
- fraqueza muscular que perdura ou se grava com o tempo, um sintoma muitas vezes relacionado com situações como miastenia ou doença de Parkinson.

Se qualquer destas situações se aplicar a si, **informe o seu médico antes de tomar TOBI Podhaler**.

Se tem mais de 65 anos de idade, o seu médico pode fazer mais testes para decidir se TOBI Podhaler é adequado para si.

A inalação de medicamentos pode causar aperto no peito e pieira, e isto pode acontecer imediatamente após a inalação de TOBI Podhaler. O seu médico irá supervisionar a sua primeira dose de TOBI Podhaler e verificar a sua função pulmonar antes e após a toma. O seu médico pode pedir-lhe que use outros medicamentos adequados antes de tomar TOBI Podhaler.

A inalação de medicamentos pode também causar tosse e isto pode acontecer com TOBI Podhaler. Fale com o seu médico se a tosse for persistente e incomodativa para si.

As estirpes de *Pseudomonas* podem tornar-se resistentes ao tratamento com um antibiótico ao longo do tempo. Isto significa que TOBI Podhaler pode não atuar tão bem como deveria ao longo do tempo. Fale com o seu médico se isto representar uma preocupação para si.

Se estiver a tomar tobramicina ou outro antibiótico aminoglicosido por via injetável, isto pode por vezes causar perda de audição, tonturas e danos renais.

Crianças

TOBI Podhaler não deve ser dado a crianças com menos de 6 anos de idade.

Outros medicamentos e TOBI Podhaler

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos.

Não deve tomar os seguintes medicamentos enquanto estiver a tomar TOBI Podhaler:

- Furosemida ou ácido etacrínico, diuréticos
- Outros medicamentos com propriedades diuréticas tais como ureia ou manitol intravenoso
- Outros medicamentos que podem afetar os seus rins ou audição.

Os seguintes medicamentos podem aumentar as probabilidades de ocorrerem efeitos prejudiciais se lhe forem administrados enquanto estiver também a receber **injeções** de tobramicina ou outro antibiótico aminoglicosido:

- Anfotericina B, cefalotina, polimixinas (usadas para tratar infeções microbianas), ciclosporina, tacrolímus (usado para diminuir a atividade do sistema imunitário). Estes medicamentos podem afetar os rins.
- Compostos de platina tais como carboplatina e cisplatina (usados para tratar algumas formas de cancro). Estes medicamentos podem afetar os rins ou a audição.

- Anticolinesterases tais como neostigmina e piridostigmina (usados para tratar a fraqueza muscular), ou toxina botulínica. Estes medicamentos podem causar o aparecimento ou agravamento da fraqueza muscular.

Se estiver a tomar um ou mais dos medicamentos acima mencionados, fale com o seu médico antes de tomar TOBI Podhaler.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não se sabe se a inalação deste medicamento durante a gravidez causa efeitos indesejáveis.

Quando administrados por via injetável, a tobramicina e outros antibióticos aminoglicosidos podem causar danos fetais, tais como surdez.

Se estiver a amamentar, deve falar com o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

TOBI Podhaler não tem ou tem influência desprezível sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

3. Como tomar TOBI Podhaler

Tomar TOBI Podhaler exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Os cuidadores devem ajudar as crianças a iniciar o tratamento com TOBI Podhaler, particularmente aquelas com 10 anos de idade ou menos, e devem continuar a supervisioná-las até que sejam capazes de utilizar o inalador Podhaler corretamente sem ajuda.

Que quantidade de TOBI Podhaler tomar

Inale o conteúdo de 4 cápsulas duas vezes por dia (4 cápsulas de manhã e 4 cápsulas à noite), usando o dispositivo Podhaler.

A dose é a mesma para todos os doentes com 6 anos de idade ou mais velhos. Não exceda a dose recomendada.

Quando tomar TOBI Podhaler

Tomar as suas cápsulas à mesma hora em cada dia irá ajudá-lo a lembrar-se de quando as tomar. Inale o conteúdo de 4 cápsulas duas vezes por dia conforme se segue:

- 4 cápsulas de manhã a inalar utilizando o inalador Podhaler.
- 4 cápsulas à noite a inalar utilizando o inalador Podhaler.
- Idealmente deve fazer um intervalo de cerca de 12 horas entre tomas, mas este intervalo deve ser de pelo menos 6 horas.

Se estiver a fazer outros tratamentos inalados diferentes e a seguir outros tratamentos para a fibrose quística, deve tomar TOBI Podhaler após todas essas terapêuticas. Por favor verifique a ordem da toma dos medicamentos com o seu médico.

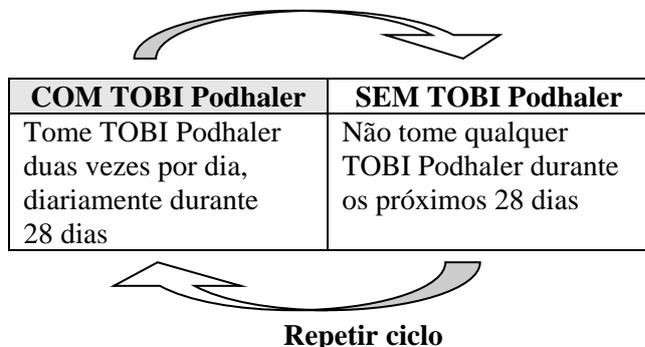
Como tomar TOBI Podhaler

- Apenas para inalação.
- Não engula as cápsulas.
- Utilize as cápsulas apenas com o inalador contido nesta embalagem. As cápsulas devem manter-se no blister até que necessite de as utilizar.
- Quando iniciar uma nova embalagem semanal de cápsulas, utilize o novo inalador que é fornecido na embalagem. Cada inalador deve apenas ser utilizado durante 7 dias.

- Por favor leia as instruções no final deste folheto para mais informações sobre como usar o inalador.

Durante quanto tempo tomar TOBI Podhaler

Após ter tomado TOBI Podhaler durante 28 dias, deve fazer um intervalo de 28 dias, durante o qual não deve inalar qualquer cápsula de TOBI Podhaler. Depois, deve iniciar um novo ciclo de tratamento. É importante que continue a utilizar o produto duas vezes por dia durante os 28 dias de tratamento e que mantenha os ciclos de 28 dias com e 28 dias sem tratamento.



Continue a tomar TOBI Podhaler conforme indicado pelo seu médico. Se tiver questões sobre durante quanto tempo tomar TOBI Podhaler, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Se tomar mais TOBI Podhaler do que deveria

Se inalar demasiado TOBI Podhaler, informe o seu médico logo que possível. Se TOBI Podhaler for engolido não se preocupe mas informe o seu médico logo que possível.

Caso se tenha esquecido de tomar TOBI Podhaler

Se se esquecer de tomar TOBI Podhaler e faltarem pelo menos 6 horas para a próxima toma, tome a sua dose logo que possível. Se não, espere pela sua próxima toma. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

As pessoas com fibrose quística têm muitos sintomas da doença. Estes podem ainda surgir durante o tratamento com TOBI Podhaler, mas não devem ser mais frequentes ou parecer mais graves do que anteriormente.

Se a sua doença pulmonar anterior se agravar enquanto toma TOBI Podhaler, **informe o seu médico imediatamente**.

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves

- dificuldade em respirar fora do habitual com pieira ou tosse e pressão no peito (frequente). Se ocorrer qualquer uma destas situações, **pare de tomar TOBI Podhaler e informe imediatamente o seu médico**.
- Tossir sangue (muito frequente)
- Diminuição da audição (zumbidos nos ouvidos é um potencial sinal de alerta para perda de

audição), ruídos (tais como assobios) nos ouvidos (frequente).
Se sentir qualquer um destes efeitos indesejáveis, **informe imediatamente o seu médico.**

Outros efeitos indesejáveis podem incluir:

Muito frequentes (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Dificuldade em respirar
- Tosse, tosse produtiva, alteração da voz (rouquidão)
- Garganta inflamada
- Febre

Frequentes (pode afetar até 1 em 10 pessoas)

- Pieira, estertores (crepitações)
- Desconforto no peito, dor no peito de origem muscular ou esquelética
- Nariz entupido
- Hemorragia (sangramento) nasal
- Vômitos, náuseas
- Diarreia
- Erupção cutânea
- Alterações do paladar
- Perda de voz

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Mal-estar geral
- Descoloração da substância que tossiu (expetoração)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar TOBI Podhaler

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem ou no blister das cápsulas.
- Conservar na embalagem original para proteger da humidade.

Uma vez retirada do blister, a cápsula deve ser usada imediatamente.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de TOBI Podhaler

- A substância ativa é a tobramicina. Uma cápsula contém 28 mg de tobramicina.
- Os outros componentes são DSPC (1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina), cloreto de cálcio, ácido sulfúrico (para ajuste de pH).

Qual o aspeto de TOBI Podhaler e conteúdo da embalagem

TOBI Podhaler pó para inalação, cápsulas consiste num pó branco ou esbranquiçado para inalação contido em cápsulas duras transparentes, incolores com “MYL TPH” impresso com tinta azul numa das partes da cápsula e o logótipo da Mylan impresso em azul na outra parte.

TOBI Podhaler é fornecido em embalagens mensais contendo 4 embalagens semanais e um inalador Podhaler de reserva na sua caixa.

Cada embalagem semanal contém 7 blisters de 8 cápsulas cada e um inalador Podhaler na sua caixa.

Estão disponíveis as seguintes dimensões de embalagem:

56 pó para inalação, cápsulas e 1 inalador (embalagem semanal)

224 (4 x 56) pó para inalação, cápsulas e 5 inaladores (embalagem múltipla mensal)

448 (8 x 56) pó para inalação, cápsulas e 10 inaladores (2 x embalagens múltiplas mensais envoltas em película)

Poderão não ser comercializadas todas as embalagens no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

Fabricante

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
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: +32 2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix
Tél/Tel: +32 2 658 61 00

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

ViatriS ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland

ViatriS Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

ViatriS OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

ViatriS Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 0100002

España

ViatriS Pharmaceuticals, S.L.
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

ViatriS Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

ViatriS SIA
Tel: +371 676 055 80

Malta

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

Nederland

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

Norge

ViatriS AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich

ViatriS Austria GmbH
Tel: + 43 1 86 390

Polska

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

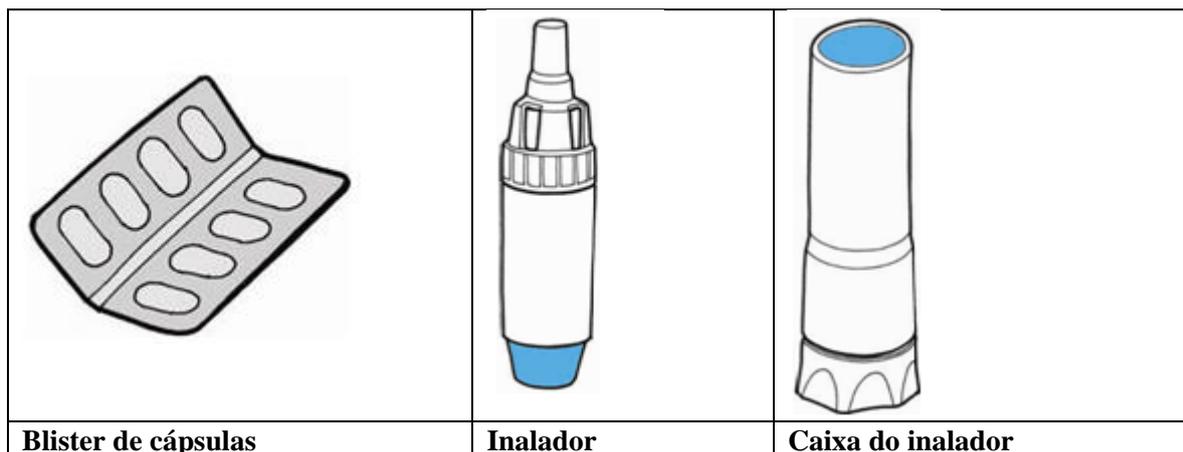
INSTRUÇÕES PARA A UTILIZAÇÃO DO DISPOSITIVO PODHALER

Por favor leia cuidadosamente as seguintes instruções para aprender a utilizar e cuidar do seu inalador Podhaler.

No interior da sua embalagem semanal de TOBI Podhaler

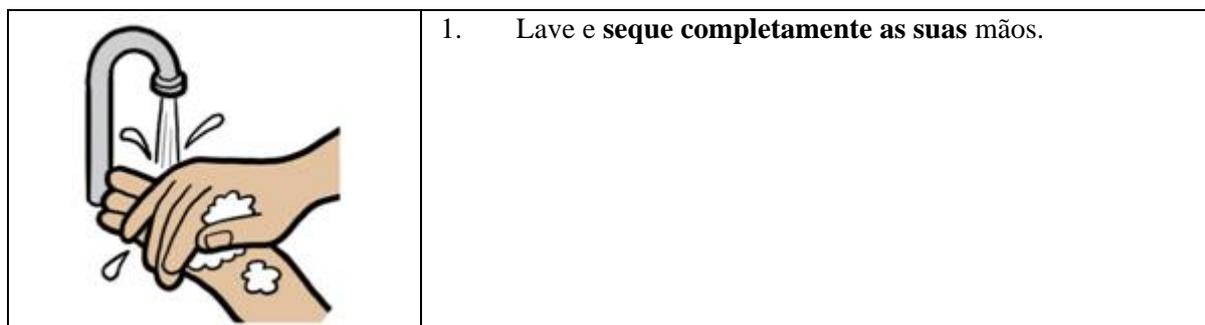
Cada embalagem semanal de TOBI Podhaler contém:

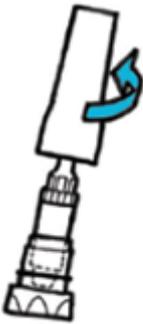
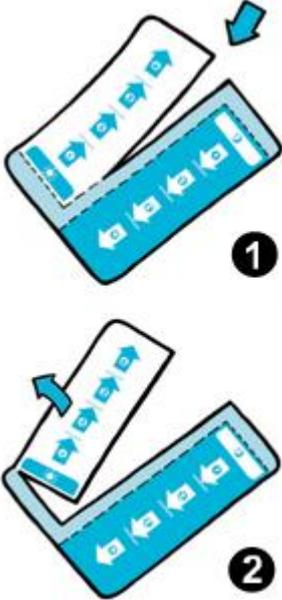
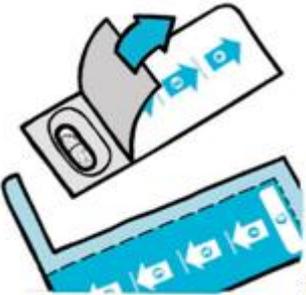
- 1 inalador (o dispositivo Podhaler) e a sua caixa.
- 7 blisters com cápsulas (um para cada dia da semana).
- Cada tira blister contém 8 cápsulas (correspondendo a uma dose diária: as 4 cápsulas a serem inaladas de manhã e as 4 cápsulas a serem inaladas à noite).

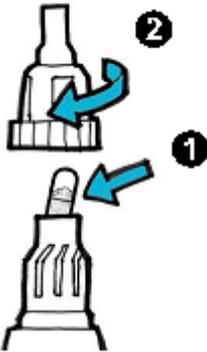
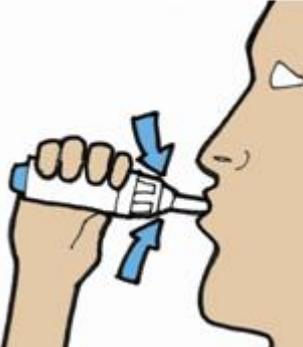


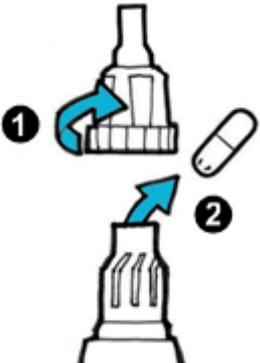
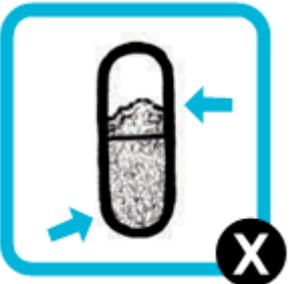
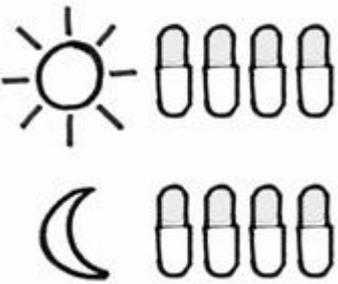
Como inalar o seu medicamento com o inalador Podhaler

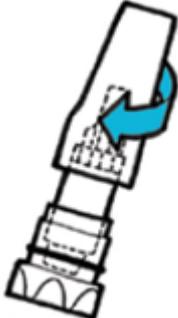
- **Utilize apenas o inalador Podhaler contido nesta embalagem.** Não utilize as cápsulas de TOBI Podhaler com qualquer outro inalador e não utilize o inalador Podhaler para tomar qualquer outro medicamento.
- Quando iniciar uma nova embalagem semanal, utilize o novo inalador Podhaler contido na embalagem. Cada inalador Podhaler destina-se apenas a ser usado durante 7 dias. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos e inaladores que já não forem necessários.
- **Não engula as cápsulas.** O pó nas cápsulas destina-se a ser inalado por si.
- Conserve sempre as cápsulas no blister até que necessite de as utilizar. Não retire as cápsulas da embalagem com antecedência.
- Quando não o estiver a utilizar, guarde o inalador Podhaler na sua caixa bem fechada.



	<p>2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imediatamente antes da utilização, retire o inalador da sua caixa segurando a base e rodando o topo da caixa no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio. • Coloque a tampa da caixa de lado. • Observe o inalador para se assegurar que não se encontra danificado ou sujo. • Coloque o inalador em posição vertical na base da caixa.
	<p>3.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Segure o corpo do inalador e desenrosque o bocal rodando no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio. • Coloque o bocal de lado, numa superfície limpa e seca.
	<p>4.</p> <p>Separe ao longo do picotado do blister, primeiro longitudinal e depois transversalmente, conforme indicado nas figuras (1) e (2).</p>
	<p>5.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Destaque o alumínio do blister até revelar apenas uma cápsula. • Retire a cápsula do blister.

	<p>6.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coloque a cápsula imediatamente na câmara do inalador(1). • Reponha o bocal. • Enrosque o bocal firmemente até que pare. Não aperte demasiado (2).
	<p>7.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Segure o inalador com o bocal voltado para baixo • Perfure a cápsula ao pressionar firmemente o botão azul com o seu polegar até onde lhe é possível; em seguida, solte o botão. • Está agora pronto(a) para inalar a cápsula em 2 inspirações separadas (Passos 8 e 9).
	<p>8. Inale a cápsula – 1ª inspiração: Antes de colocar o bocal na sua boca, expire completamente, afastado do inalador. Coloque a boca em redor do bocal –selando-o completamente. Inale o pó profundamente com uma única inspiração. Retire o inalador da boca e sustenha a respiração durante aproximadamente 5 segundos. Depois expire normalmente, longe do inalador.</p>
	<p>9. Inale a cápsula – 2ª inspiração:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faça umas respirações normais longe do inalador. • Quando estiver pronto(a), faça a 2ª inspiração repetindo o passo 8, utilizando a mesma cápsula.

	<p>10. Desenrosque o bocal (1) e retire a cápsula da câmara (2).</p>
	<p>11. Observe a cápsula usada. Esta deve parecer perfurada e vazia. Se estiver vazia, rejeite a cápsula.</p>
	<p>Se a cápsula estiver perfurada mas ainda contiver algum pó:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volte a colocar a cápsula na câmara do inalador (passo 6). Coloque a zona perfurada da cápsula em primeiro lugar dentro do inalador. • Reponha o bocal e repita os passos 8,9 e 10.
	<p>Se a cápsula não parecer perfurada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volte a colocar a cápsula na câmara do inalador (passo 6). • Reponha o bocal e repita os passos 7, 8 e 9. • Se após estes passos a cápsula ainda estiver cheia e não parecer perfurada, substitua o inalador pelo inalador de reserva e repita os passos 2, 3, 6, 7, 8, 9 e 10.
	<p>12. Tome as outras 3 cápsulas da mesma forma.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Assim, para cada cápsula restante, repita os passos 5,6, 7, 8, 9, 10 e 11. • Rejeite todas as cápsulas vazias.

	<p>13.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reponha o bocal e enrosque-o firmemente até que pare. Quando tiver inalado a dose completa (4 cápsulas) limpe o bocal com um pano limpo e seco. • Não lave o inalador com água.
	<p>14.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volte a colocar o inalador na caixa. • Rode o topo da caixa no sentido dos ponteiros do relógio até que fique firmemente fechada.

LEMBRE-SE:

- Apenas para inalação.
- **Não engula as cápsulas de TOBI Podhaler.**
- **Utilize apenas o inalador contido nesta embalagem.**
- Conserve sempre as cápsulas de TOBI Podhaler no blister. Retire apenas cada cápsula imediatamente antes de a ir utilizar. Não guarde as cápsulas no inalador.
- Mantenha sempre as cápsulas de TOBI Podhaler e o dispositivo num local seco.
- Nunca coloque uma cápsula de TOBI Podhaler diretamente no bocal do dispositivo.
- Segure sempre o dispositivo com o bocal direcionado para baixo quando perfurar a cápsula.
- Não pressione o botão de perfuração mais do que uma vez de cada vez.
- Nunca sobre para o bocal do dispositivo.
- Nunca lave o inalador Podhaler com água. Mantenha-o seco e na sua embalagem.

Informação adicional

Ocasionalmente, pedaços muito pequenos da cápsula podem passar através do filtro e entrar na sua boca.

- Se tal acontecer, pode ser capaz de sentir estes pedaços na sua língua.
- Não é prejudicial se estes pedaços forem engolidos ou inalados.
- A probabilidade da cápsula se partir em pedaços irá aumentar se a cápsula for acidentalmente perfurada mais do que uma vez ou se o dispositivo for segurado com o bocal direcionado para baixo durante o passo 7.