

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

TOBI Podhaler 28 mg prašek za inhaliranje, trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 28 mg tobramicina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za inhaliranje, trda kapsula

Prozorne, brezbarvne kapsule vsebujejo prašek bele do skoraj bele barve. Na enem delu kapsule je natisnjena modra oznaka "MYL TPH", na drugem pa moder logotip Mylan.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo TOBI Podhaler je indicirano za supresivno zdravljenje kronične okužbe pljuč z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa* pri odraslih in otrocih, starih 6 let ali več, ki imajo cistično fibrozo.

Za podatke po različnih starostnih skupinah glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Pri zdravljenju je treba upoštevati uradne smernice o ustrezni uporabi antibakterijskih sredstev.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek zdravila TOBI Podhaler je v odobrenem starostnem okviru enak za vse bolnike, ne glede na starost ali telesno maso. Priporočeni odmerek je 112 mg tobramicina (štiri 28-miligramske kapsule), ki ga bolnik jemlje 28 dni dvakrat dnevno. Zdravilo TOBI Podhaler je treba jemati v izmeničnih ciklikih, 28-im dnevno zdravljenja sledi 28-dnevno obdobje brez zdravljenja. Dva odmerka dnevno (vsakokrat po 4 kapsule) je treba inhalirati v časovnem razmiku, ki je kar najbližje 12 uram in ni krajši od 6 ur.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek in je do naslednjega odmerka še najmanj 6 ur, naj bolnik vzame odmerek čimprej. V nasprotnem primeru mora bolnik počakati na naslednji odmerek in ne sme inhalirati več kapsul, da bi nadomestil izpuščeni odmerek.

Trajanje zdravljenja

S cikličnim zdravljenjem z zdravilom TOBI Podhaler je treba nadaljevati, dokler je zdravljenje s zdravilom TOBI Podhaler po zdravnikovi presoji klinično koristno za bolnika. Če se klinično stanje pljuč očitno poslabša, je treba razmisliti o uvedbi dodatnega zdravila oziroma o zamenjavi z drugim zdravilom, ki deluje proti bakteriji *Pseudomonas aeruginosa*. Glejte tudi podatke o kliničnih koristih in prenosljivosti v poglavjih 4.4, 4.8 in 5.1.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki (stari 65 let ali več)

Pri tej skupini bolnikov ni dovolj podatkov o uporabi zdravila, da bi lahko priporočali ali odsvetovali morebitno prilagajanje odmerkov.

Okvara ledvic

Tobramicin se pretežno izloča z urinom v nespremenjeni obliki, zato je mogoče pričakovati, da delovanje ledvic vpliva na izpostavljenost tobramicinu. Bolnikov, ki so imeli koncentracijo kreatinina v serumu 2 mg/dl ali več in koncentracijo dušika sečnine v krvi 40 mg/dl ali več, niso vključevali v klinične študije, zato pri tej skupini bolnikov ni podatkov, na podlagi katerih bi lahko priporočali ali odsvetovali prilagajanje odmerkov zdravila TOBI Podhaler. Pri predpisovanju zdravila TOBI Podhaler bolnikom z ugotovljeno ledvično disfunkcijo ali s sumom nanjo je potrebna previdnost.

Glejte tudi podatke o toksičnosti za ledvice v poglavju 4.4.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter niso opravili nobene študije. Ker se tobramicin ne presnavlja, ni pričakovati, da bi okvara jeter vplivala na izpostavljenost tobramicinu.

Bolniki po presaditvi organa

O uporabi zdravila TOBI Podhaler pri bolnikih po presaditvi organa ni na voljo zadostnih podatkov. Za bolnike po presaditvi organa ni mogoče podati priporočil glede prilagajanja odmerkov ali takega prilagajanja odsvetovati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila TOBI Podhaler pri otrocih, starih do 6 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za inhaliranje.

Zdravilo TOBI Podhaler je treba aplicirati z inhaliranjem s pomočjo inhalatorja Podhaler (za podrobna navodila za uporabo glejte poglavje 6.6). Zdravila se ne sme aplicirati na noben drug način in z nobenim drugim inhalatorjem.

Otrokom, ki začenjajo zdravljenje z zdravilom TOBI Podhaler, zlasti tistim, ki so stari 10 let ali manj, naj pri uporabi zdravila pomagajo negovalci in z nadzorovanjem nadaljujejo tako dolgo, da se otroci naučijo ustrezno uporabljati inhalator Podhaler povsem samostojno.

Kapsul zdravila TOBI Podhaler se ne sme pogoltniti. Eno kapsulo zdravila TOBI Podhaler je treba inhalirati z dvema postopkoma zadrževanja diha in nato preveriti, ali je kapsula res prazna.

Pri bolnikih, ki uporabljajo več različnih inhalacijskih zdravil in metod dihalne fizioterapije, je priporočljivo, da vzamejo zdravilo TOBI Podhaler kot zadnje po uporabi drugih inhalacijskih zdravil in/ali metod dihalne fizioterapije.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino in katerikoli aminoglikozid ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ototoksičnost

Pri uporabi parenteralnih aminoglikozidov so poročali o ototoksičnosti, tako o toksičnem delovanju na sluh (o slabšanju sluha) kot o vestibularni toksičnosti. Vestibularna toksičnost se lahko kaže kot vrtoglavica, ataksija ali omotičnost. Tinitus je lahko ključni simptom pri ototoksičnosti, zato je potrebna previdnost, če pride do tega simptoma.

Pri bolnikih, vključenih v študije z zdravilom TOBI Podhaler, so poročali o slabšanju sluha in tinitusu (glejte poglavje 4.8). Pri predpisovanju zdravila TOBI Podhaler bolnikom z ugotovljeno slušno ali vestibularno disfunkcijo ali s sumom na katero od njiju, je potrebna previdnost.

Pri bolnikih s kakršnimikoli znaki slušne disfunkcije ali s povečanim tveganjem oziroma z nagnjenostjo k slušni disfunkciji je pred uvedbo zdravila TOBI Podhaler treba razmisliti o pregledu sluha.

Tveganje za ototoksičnost zaradi različic mitohondrijske DNK

Pri bolnikih z določenimi različicami v mitohondrijsko kodiranem genu za 12S rRNA (MT-RNR1), zlasti z različico m.1555A>G, so opazili primere ototoksičnosti, povezane z aminoglikozidi. Pri nekaterih bolnikih se je ototoksičnost pojavila tudi, kadar je bila raven aminoglikozidov v serumu v priporočenem razponu. V primeru znane anamneze ototoksičnosti pri materi zaradi uporabe aminoglikozidov ali znane različice mitohondrijske DNK pri bolniku je treba razmisliti o alternativnem zdravljenju, ki ne vključuje aminoglikozidov, razen kadar resnost okužbe in pomanjkanje varnega in učinkovitega alternativnega zdravljenja prevlada nad povečanim tveganjem za trajno izgubo sluhat.

Če bolnik v času zdravljenja z zdravilom TOBI Podhaler toži o tinitusu ali slabšanju suha, mora zdravnik razmisliti o napotitvi bolnika na preiskavo sluha.

Glejte tudi "Spremljanje koncentracij tobramicina v serumu" v nadaljevanju.

Nefrotoksičnost

Pri uporabi parenteralnih aminoglikozidov so poročali o toksičnosti za ledvice. V kliničnih študijah z zdravilom TOBI Podhaler niso opažali toksičnega delovanja na ledvice. Pri predpisovanju zdravila TOBI Podhaler bolnikom z ugotovljeno ledvično disfunkcijo ali s sumom nanjo, je potrebna previdnost. Ob izhodišču je treba ledvično funkcijo je potrebno oceniti pred začetkom zdravljenja. Po vsakih šestih zaključenih ciklih zdravljenja z zdravilom TOBI Podhaler je potrebno ponovno preveriti koncentraciji sečnine in kreatinina.

Glejte tudi poglavje 4.2 in "Spremljanje koncentracij tobramicina v serumu" v nadaljevanju.

Spremljanje koncentracij tobramicina v serumu

Pri bolnikih z ugotovljeno slušno ali ledvično disfunkcijo ali s sumom na katero od njiju je treba spremljati koncentracije tobramicina v serumu. Če pri bolniku, ki jemlje zdravilo TOBI Podhaler, pride do ototoksičnosti ali nefrotoksičnosti, je treba zdravljenje s tobramicinom prekiniti, dokler se njegova koncentracija v serumu ne zniža pod 2 µg/ml.

Pri koncentracijah, ki presegajo 12 µg/ml, prihaja do toksičnega delovanja tobramicina, zato je treba zdravljenje prekiniti, če koncentracija presega to vrednost.

Koncentracijo tobramicina v serumu je treba meriti samo z validiranimi (preizkušenimi) metodami. Zaradi tveganja za kontaminacijo vzorca, odvzem krvi iz prsta ni priporočljiv.

Bronhospazem

Pri inhalaciji zdravil lahko pride do bronhospazma, o katerem so poročali tudi pri uporabi zdravila TOBI Podhaler v kliničnih študijah. Bronhospazem je treba ustrezno zdraviti.

Prvi odmerek zdravila TOBI Podhaler je treba dati pod nadzorom, in sicer po uporabi bronhodilatatorja, če ga bolnik že sicer uporablja v svoji shemi zdravljenja. Pred inhalacijo zdravila TOBI Podhaler in po njej je treba izmeriti FEV₁.

Če obstajajo podatki, da je pri bolniku že prišlo do bronhospazma zaradi uporabe zdravil, mora zdravnik skrbno pretehtati, ali koristi trajne uporabe zdravila presegajo tveganje pri bolniku. Če obstaja sum na alergijski odziv, je treba uporabo zdravila TOBI Podhaler prekiniti.

Kašelj

Pri uporabi zdravila TOBI Podhaler v kliničnih študijah so poročali o kašlju. Po podatkih klinične študije je bil prašek za inhaliranje TOBI Podhaler povezan s pogostejšim poročanjem o kašlju v primerjavi z raztopino tobramicina za nebulator (zdravilo TOBI). Kašelj ni bil povezan z bronhospazmom. Pri zdravljenju z zdravilom TOBI Podhaler so otroci, stari manj kot 13 let, bolj nagnjeni h kašlju kot starejše osebe.

Če se kašelj stalno pojavlja tudi ob dolgotrajnejši uporabi zdravila TOBI Podhaler, mora zdravnik razmisliti o nadomestni uporabi odobrene inhalacijske raztopine tobramicina za nebulator. Če glede kašlja ne pride do sprememb, je treba razmisliti o uporabi drugih antibiotikov.

Hemoptiza

Hemoptiza je zaplet pri cistični fibrozi in je bolj pogosta pri odraslih. Bolnikov s hemoptizo (>60 ml) niso vključevali v klinične študije, zato podatki o uporabi zdravila TOBI Podhaler pri teh bolnikih niso na voljo. Navedeno je treba upoštevati pri predpisovanju zdravila TOBI Podhaler, glede na to, da je bil prašek za inhaliranje TOBI Podhaler povezan s pogostejšim kašljem (glejte zgoraj). Pri bolnikih s klinično pomembno hemoptizo je zdravilo TOBI Podhaler smiselno uporabljati oziroma nadaljevati z njegovo uporabo samo v primeru, da koristi zdravljenja presegajo tveganje za povzročanje nadaljnjih krvavitev.

Drugi previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, ki sočasno parenteralno prejemajo druga aminoglikozidna zdravila (ali katero od drugih zdravil, ki vplivajo na izločanje preko ledvic, na primer diuretike), je treba upoštevati možnost kumulativne toksičnosti. Take bolnike je treba ustrezno klinično spremljati, kar vključuje spremljanje koncentracije tobramicina v serumu. Pri bolnikih, ki so zaradi predhodnega dolgotrajnega sistemskega zdravljenja z aminoglikozidi bolj nagnjeni k ledvičnim in ušesnim boleznim, je treba pred uvedbo zdravila TOBI Podhaler razmisliti o morebitnem pregledu ledvic in sluha.

Glejte tudi "Spremljanje koncentracij tobramicina v serumu" v predhodnem besedilu.

Pri predpisovanju zdravila TOBI Podhaler bolnikom z ugotovljeno živčno-mišično boleznijo, kot sta miastenija gravis ali Parkinsonova bolezen, ali s sumom na tako bolezen, je potrebna previdnost. Aminoglikozidi lahko še dodatno poslabšajo šibkost mišic, saj lahko na živčno-mišično funkcijo delujejo podobno kot kurare.

Antibiotično zdravljenje je lahko povezano s tveganji, kot sta razvoj rezistence na antibiotike pri bakteriji *P. aeruginosa* in superinfekcija z drugimi patogeni. V kliničnih študijah je pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zdravilo TOBI Podhaler, prišlo do zvišanja minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za testirane izolate bakterije *P. aeruginosa*. Zvišanje MIK je večinoma izzvenelo v vmesnih obdobjih brez zdravljenja.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo TOBI Podhaler, obstaja teoretično tveganje, da se pri njih sčasoma razvijejo izolati bakterije *P. aeruginosa*, ki so rezistentni na intravenski tobramicin (glejte poglavje 5.1). Razvoj rezistence v času zdravljenja z inhalacijskim tobramicinom lahko zmanjša izbor zdravil, ki bi bila sicer primerna v primerih akutnega poslabšanja. Razvoj rezistence je treba spremljati.

Podatki v različnih starostnih skupinah

V 6-mesečni študiji (s 3 cikli zdravljenja) z zdravilom TOBI Podhaler v primerjavi z raztopino tobramicina za nebulator, v katero so bili vključeni večinoma odrasli bolniki, ki so imeli kronično okužbo z bakterijo *P. aeruginosa* in so že prej prejeli tobramicin, je bilo zmanjšanje gostote bakterij *P. aeruginosa* v izpljunku v obeh krakih podobno v vseh starostnih skupinah, pri tem pa je bilo zvečanje vrednosti FEV₁ od izhodišča v obeh krakih večje pri mlajših starostnih skupinah (6 - <20 let) v primerjavi s podskupino odraslih (starih 20 let ali več). Glejte tudi različne odzive na zdravilo TOBI Podhaler v primerjavi z odzivi na raztopino tobramicina za nebulator v poglavju 5.1. Odrasli bolniki so zaradi neprenašanja zdravila nekoliko pogosteje prekinili zdravljenje z zdravilom TOBI Podhaler kot z raztopino za nebulator. Glejte tudi poglavje 4.8.

Če se klinično stanje pljuč očitno poslabša, je treba pretehtati uvedbo dodatnega zdravila oziroma zamenjavo z drugim zdravilom, ki deluje proti bakteriji *P. aeruginosa*.

Koristnost zdravljenja z izboljšanjem pljučne funkcij in zmanjšanjem števila bakterij *P. aeruginosa* je treba presojati skupno s prenašanjem zdravila TOBI Podhaler.

Varnosti in učinkovitosti zdravila niso proučevali pri bolnikih z vrednostjo forsiranega ekspiracijskega volumna v prvi sekundi (FEV₁) manj kot 25 % ali več kot 80 % napovedane vrednosti, ali pri bolnikih, okuženih z bakterijo *Burkholderia cepacia*.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja zdravil z zdravilom TOBI Podhaler niso izvedli. Glede na profil interakcij tobramicina pri intravenski in aerosolni uporabi sočasna in/ali zaporedna uporaba zdravila TOBI Podhaler z drugimi zdravili, ki imajo nefrotoksičen ali ototoksičen potencial, ni priporočena.

Sočasna uporaba zdravila TOBI Podhaler z diuretičnimi sredstvi (kot so etakrinska kislina, furosemid, urea ali intravenski manitol) ni priporočena. Ta sredstva spreminjajo koncentracije antibiotikov v serumu in tkivih in tako lahko povečajo toksično delovanje aminoglikozidov.

Glejte tudi podatke o predhodni in sočasni uporabi sistemskih aminoglikozidov in diuretikov v poglavju 4.4.

Druga zdravila, o katerih so poročali, da povečujejo potencialno toksičnost parenteralno apliciranih aminoglikozidov, vključujejo:

- amfotericin B, cefalotin, ciklosporin, takrolimus, polimiksine (tveganje za povečano nefrotoksičnost);
- sredstva, ki vsebujejo platino (tveganje za povečano nefrotoksičnost in ototoksičnost);
- antiholinesteraze, botulinski toksin (nevromuskularni učinki).

V kliničnih študijah so bolniki, ki so prejeli zdravilo TOBI Podhaler, še naprej uporabljali dornazo alfa, bronhodilatatorje, inhalacijske kortikosteroide in makrolide, pri tem pa niso ugotovili nobenih znakov medsebojnega delovanja z navedenimi zdravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi tobramicina z inhalacijo pri nosečnicah. Študije tobramicina na živalih ne kažejo teratogenega delovanja (glejte poglavje 5.3), vendar aminoglikozidi lahko škodujejo

plodu (lahko na primer povzročijo prirojeno gluhost), kadar pri nosečnici dosegajo visoke sistemske koncentracije. Sistemska izpostavljenost zdravilu TOBI Podhaler po inhalaciji je sicer majhna, vendar se zdravila TOBI Podhaler ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno, torej le v primeru, da koristi za mater presegajo tveganja za plod. Bolnice, ki uporabljajo zdravilo TOBI Podhaler med nosečnostjo ali zanosijo v času, ko uporabljajo zdravilo TOBI Podhaler, je treba opozoriti na potencialno nevarnost za plod.

Dojenje

Tobramicin se po sistemske aplikaciji izloča v materino mleko. Ni znano, koliko tobramicina se izloči v materino mleko po aplikaciji z inhalacijo, vendar ocenjujejo, da je ta količina zelo majhna glede na majhno sistemske izpostavljenost zdravilu. Zaradi možnosti ototoksičnega in nefrotoksičnega delovanja na otroka se je treba odločiti med prenehanjem dojenja in prekinitvijo zdravljenja z zdravilom TOBI Podhaler, pri čemer je treba upoštevati, kako pomembno je zdravljenje za mater.

Plodnost

V študijah na živalih po subkutani aplikaciji zdravila niso opazili vpliva na plodnost samic ali samcev (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo TOBI Podhaler nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

V glavni, aktivno kontrolirani klinični študiji za oceno varnosti zdravila TOBI Podhaler v primerjavi z raztopino tobramicina za nebulator pri bolnikih, ki so imeli cistično fibrozo in okužbo z bakterijo *P. aeruginosa*, so med neželenimi učinki zdravila najbolj pogosto poročali o kašlju, produktivnem kašlju, zvišani telesni temperaturi, dispneji, bolečinah v ustih in žrelu, hripavosti in hemoptizi.

V s placebom kontrolirani študiji z zdravilom TOBI Podhaler so bili neželeni učinki bolečine v ustih in žrelu, motnje okušanja in hripavost, bolj pogosti pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo TOBI Podhaler, kot pri tistih, ki so prejeli placebo.

V veliki večini so bili neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi zdravila TOBI Podhaler, blago ali zmerno izraženi, pri čemer ni kazalo, da bi se izražena razlikovala med posameznimi cikli oziroma med obdobjem celotne študije in obdobji jemanja zdravila.

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 1 so neželeni učinki zdravila navedeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA. V okviru vsakega organskega sistema so neželeni dogodki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najprej navedeni najbolj pogosti učinki. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Poleg tega ustreznega kategorija pogostnosti za vsak neželeni učinek temelji na naslednjem dogovoru (CIOMS III): zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); pogostnost neznana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Pogostnosti v preglednici 1 temeljijo na pogostnosti poročil v aktivno kontrolirani študiji.

Preglednica 1 Neželeni učinki

Neželeni učinki	Kategorija pogostnosti
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
slabšanje sluha	pogosti
tinitus	pogosti
Žilne bolezni	
hemoptiza	zelo pogosti
epistaksa	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
dispneja	zelo pogosti
hripavost	zelo pogosti
produktiven kašelj	zelo pogosti
kašelj	zelo pogosti
piskajoče dihanje	pogosti
vlažni hropci	pogosti
bolečina v prsih	pogosti
kongestija nosne sluznice	pogosti
bronhospazem	pogosti
afonija	pogosti
obarvan izmeček	pogostnost neznana
Bolezni prebavil	
bolečine v ustih in žrelu	zelo pogosti
bruhanje	pogosti
diareja	pogosti
vnetje grla oziroma žrela	pogosti
navzea	pogosti
sprememba okusa v ustih	pogosti
Bolezni kože in podkožja	
izpuščaj	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti	
mišičnoskeletna bolečina v prsih	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zvišana telesna temperatura	zelo pogosti
splošno slabo počutje	pogostnost neznana

Opis izbranih neželenih učinkov

V obeh kliničnih študijah so najbolj pogosto poročali o kašlju kot neželenem učinku, vendar v nobeni od kliničnih študij niso opazili povezave med pojavljanjem bronhospazma in napada kašlja.

V aktivno kontrolirani študiji so preiskave sluha izvajali v izbranih študijskih centrih, opravila jih je približno četrtnina bolnikov vključenih v študijo. V skupini z zdravilom TOBI Podhaler je pri štirih bolnikih prišlo do pomembnega poslabšanja sluha, ki je bilo pri treh bolnikih prehodno, v enem primeru pa trajno.

V aktivno kontrolirani odprti študiji so bolniki, stari 20 let in več, nekoliko pogosteje prekinili zdravljenje z zdravilom TOBI Podhaler kot z raztopino za nebulator. Pri vsaki od oblik zdravila je prišlo približno do polovice vseh prekinitev zaradi neželenih dogodkov. Pri otrocih, ki so bili stari manj kot 13 let, je do prekinitve zdravljenja prišlo pogosteje v skupini z uporabo raztopine za nebulator TOBI, medtem ko je pri bolnikih, ki so bili stari od 13 do 19 let, prihajalo do prekinitev enako pogosto pri obeh oblikah zdravila.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ugotavljali niso nobenih neželenih učinkov, ki bi jih povzročilo prav preveliko odmerjanje zdravila TOBI Podhaler. Najvišjega dnevnega odmerka zdravila TOBI Podhaler, ki ga bolniki še prenašajo, niso ugotavljali. Pri spremljanju posledic prevelikega odmerjanja si je mogoče pomagati z določanjem koncentracije tobramicina v serumu. V primeru znakov akutnega toksičnega delovanja sta priporočena takojšnja prekinitev zdravljenja z zdravilom TOBI Podhaler in izvajanje preiskav ledvične funkcije. V primeru nehotenega zaužitja kapsule zdravila TOBI Podhaler je toksično delovanje le malo verjetno, saj se tobramicin slabo absorbira iz nepoškodovanih prebavil. Pri odstranjevanju tobramicina iz telesa je lahko koristna hemodializa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, aminoglikozidni antibiotiki, oznaka ATC: J01GB01

Mehanizem delovanja

Tobramicin je aminoglikozidni antibiotik, ki ga izdelujejo bakterije *Streptomyces tenebrarius*. Deluje predvsem tako, da ovira sintezo proteinov, kar spremeni prepustnost celične membrane in povzroči progresiven razkroj celične ovojnice in končno smrt celice. V koncentracijah, ki so enake ali nekoliko višje od inhibitornih, deluje baktericidno.

Mejne vrednosti

Ugotovljene mejne vrednosti za občutljivost bakterij pri parenteralnem vnosu tobramicina ne ustrezajo vnosu zdravila v obliki aerosola.

Izmeček pri cistični fibrozi zavira lokalno biološko delovanje inhaliranih aminoglikozidov, zato morajo biti koncentracije tobramicina v slini po inhalaciji vsaj desetkrat višje od minimalne inhibitorne koncentracije (MIK), da bi zdravilo lahko zmanjšalo število bakterij *P. aeruginosa*. V aktivno kontrolirani študiji je imelo najmanj 89 % bolnikov izolate bakterije *P. aeruginosa* z MIK, ki je bila vsaj 15-krat nižja od povprečne koncentracije zdravila v slini po odmerjanju, in sicer tako ob izhodišču kot ob koncu tretjega aktivnega ciklusa zdravljenja.

Občutljivost

Ker pri vnosu zdravila z inhalacijo ni na voljo običajnih mejnih vrednosti za občutljivost bakterij, je potrebna previdnost pri opredelitvi, kateri organizmi so občutljivi oziroma neobčutljivi na inhalacijski tobramicin.

Klinični pomen spreminjanja MIK tobramicina za bakterije *P. aeruginosa* pri zdravljenju bolnikov s cistično fibrozo ni povsem dognan. V kliničnih študijah z inhalacijsko raztopino tobramicina (zdravilo TOBI) so se pri testiranih izolatih bakterije *P. aeruginosa* minimalne inhibitorne koncentracije tobramicina, amikacina in gentamicina nekoliko zvišale. V odprtih podaljšanih študij je v vsakem dodatnem 6-mesečnem obdobju zdravljenja prišlo do zvišanja podobnega obsega kot v 6 mesecih v študijah, kontroliranih s placebom

Pri rezistenci na tobramicin sodelujejo različni mehanizmi. Glavna mehanizma rezistence sta izločanje zdravila in inaktivacija zdravila z encimi, ki ga modificirajo. Pri bolnikih s cistično fibrozo lahko predstavljajo pomemben dejavnik za zmanjšano občutljivost bakterij *P. aeruginosa* tudi posebne značilnosti kronične okužbe z bakterijo *P. aeruginosa*, kot so anaerobni pogoji in velika pogostnost genskih mutacij.

Na podlagi podatkov *in vitro* in/ali izkušenj iz kliničnih študij je mogoče pričakovati, da se bodo organizmi, ki povzročajo okužbe pljuč pri cistični fibrozi, odzivali na zdravljenje z zdravilom TOBI Podhaler, kot je prikazano:

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

Klinične izkušnje

Faza III kliničnega razvoja zdravila TOBI Podhaler je obsegala dve študiji in 612 zdravljenih bolnikov s klinično diagnozo cistične fibroze, potrjeno s testom vsebnosti kloridov v znoju s kvantitativno pilokarpinsko iontoforezo ali z dobro opredeljeno boleznijo, ki povzroča mutacije v obeh CFTR genih (genih za regulator transmembranskega prenosa pri cistični fibrozi – cystic fibrosis transmembrane regulator - CFTR) ali s patološko vrednostjo razlike električnega potenciala nosne sluznice, ki je značilna za cistično fibrozo.

V študijo, kontrolirano s placebom, so bili vključeni bolniki, ki so bili stari 6 - ≤22 let, njihov FEV₁ pa je bil ob začetnem obisku med 25 % in 84 % napovedane normalne vrednosti za njihovo starost, spol in telesno višino po Knudsonovih kriterijih. V aktivno kontroliranih študijah so bili vsi bolniki stari več kot 6 let (od 6 do 66 let), njihov FEV₁ pa je bil ob začetnem obisku med 24 % in 76 % napovedane vrednosti. Vsi bolniki so bili okuženi z bakterijo *P. aeruginosa*, kar je pokazal pozitiven izvid kulture izpljunka ali kulture iz žrela (ali bronhoalveolarne lavaže) v 6 mesecih pred začetnim obiskom in pozitiven izvid kulture izpljunka, odvzet pri začetnem obisku.

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani, multicentrični študiji so bolniki prejeli zdravilo TOBI Podhaler v odmerku 112 mg (štiri 28-miligramske kapsule) dvakrat na dan v treh 28-dnevih ciklikih, od katerih je vsakemu sledilo 28-dnevno obdobje brez zdravljenja (skupno je obdobje zdravljenja trajalo 24 tednov). Bolniki, ki so bili randomizirani v skupino s placebom, so v prvem ciklusu zdravljenja prejeli placebo, v drugih dveh ciklikih pa zdravilo TOBI Podhaler. Bolniki v tej študiji najmanj 4 mesece pred začetkom študije niso bili izpostavljeni inhalacijskemu tobramicinu.

Zdravilo TOBI Podhaler je statistično značilno izboljšalo pljučno funkcijo v primerjavi s placebom, kar dokazuje relativno povečanje odstotka napovedane vrednosti FEV₁ za približno 13 % po 28 dneh zdravljenja. Izboljšanje pljučne funkcije, do katerega je prišlo v času prvega ciklusa zdravljenja, se je ohranilo tudi v naslednjih dveh ciklikih zdravljenja z zdravilom TOBI Podhaler.

Pri bolnikih v skupini s placebom je po prehodu s placeba na zdravilo TOBI Podhaler na začetku drugega ciklusa zdravljenja prišlo do podobnega izboljšanja odstotka napovedane FEV₁ od izhodišča. Zdravljenje z zdravilom TOBI Podhaler 28 dni je statistično značilno zmanjšalo gostoto bakterij *P. aeruginosa* v izpljunku (razlika v primerjavi s placebom približno 2,70 log₁₀ v kolonijskih enotah (colony forming units - CFUs)).

V drugi odprti multicentrični študiji so bolniki prejeli bodisi zdravilo TOBI Podhaler (112 mg) ali raztopino tobramicina za nebulator 300 mg/5 ml (zdravilo TOBI), in sicer dvakrat dnevno v treh ciklikih. Večina bolnikov je bila odraslih s kronično okužbo pljuč z bakterijo *P. aeruginosa* in so že prej prejeli tobramicin.

Do 28. dne tretjega ciklusa zdravljenja je tako z zdravilom TOBI Podhaler kot z raztopino tobramicina za nebulator 300 mg/5 ml (zdravilo TOBI) prišlo do relativnega povečanja odstotka napovedane vrednosti FEV₁ za 5,8 % oziroma 4,7 % od izhodišča. Povečanje odstotka napovedane vrednosti FEV₁ je bilo številčno večje v skupini z zdravilom TOBI Podhaler in zdravilo TOBI Podhaler statistično ni bilo slabše od raztopine za nebulator TOBI (dokazana neinferiornost). Obseg izboljšanja pljučne funkcije je bil v tej študiji manjši, kar je mogoče pojasniti z dejstvom, da so bili bolniki v tej študiji že predhodno izpostavljeni inhalacijskemu tobramicinu. Tako v skupini z zdravilom TOBI Podhaler kot v skupini z raztopino za nebulator TOBI je več kot polovica bolnikov prejela nove (dodatne) antibiotike z delovanjem proti bakteriji *P. aeruginosa* (64,9 % oziroma 54,5 % bolnikov, do razlike je prišlo predvsem zaradi uporabe peroralnega ciprofloksacina). V skupini z zdravilom TOBI Podhaler je zaradi respiratornih dogodkov potrebovalo hospitalizacijo 24,4 % bolnikov, v skupini z raztopino za nebulator TOBI pa 22,0 % bolnikov.

Opažali so, da se odziv FEV₁ razlikuje glede na starost bolnikov. Pri bolnikih, ki so bili stari manj kot 20 let, je bilo po 3 ciklikih zdravljenja povečanje odstotka napovedane vrednosti FEV₁ večje, in sicer 11,3 % pri uporabi zdravila TOBI Podhaler in 6,9 % pri uporabi raztopine za nebulator. Pri bolnikih, starih 20 let ali več, so opažali številčno slabši odziv: pri bolnikih, starih 20 let ali več, je bila sprememba FEV₁ od izhodišča manjša (0,3 % pri uporabi zdravila TOBI Podhaler in 0,9 % pri uporabi raztopine za nebulator TOBI).

Poleg tega je do povečanja odstotka napovedane vrednosti FEV₁ za 6 % prišlo pri približno 30 % odraslih bolnikov v skupini z zdravilom TOBI Podhaler v primerjavi s 36 % odraslih bolnikov v skupini z raztopino za nebulator TOBI.

Do statistično značilnega zmanjšanja gostote bakterij *P. aeruginosa* v izpljunku (-1,61 log₁₀ kolonijskih enot) je prišlo pri zdravljenju z zdravilom TOBI Podhaler 28 dni, pa tudi z uporabo raztopine za nebulator (-0,77 log₁₀ kolonijskih enot). Zmanjševanje gostote bakterij *P. aeruginosa* v izpljunku je bilo podobno v vseh starostnih skupinah v obeh krakih. V obeh študijah se je po 28-dnevnem obdobju brez zdravljenja kazal trend ponovnega povečevanja gostote bakterij *P. aeruginosa*, ki pa se je po 28-dnevnem obdobju zdravljenja spet obrnil.

V aktivno kontrolirani študiji je bila aplikacija odmerka zdravila TOBI Podhaler hitrejša s povprečno razliko približno 14 minut (6 minut v primerjavi z 20 minutami apliciranja raztopine za nebulator). Bolniki so dosledno pri vsakem ciklusu poročali o večji prikladnosti zdravljenja in izražali večje splošno zadovoljstvo z zdravljenjem (kar so ugotavljali s pomočjo vprašalnika o izidih zdravljenja, na katerega so odgovarjali bolniki) pri uporabi zdravila TOBI Podhaler v primerjavi z uporabo raztopine tobramicina za nebulator.

Za rezultate glede varnosti zdravila glejte poglavje 4.8.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom TOBI Podhaler za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju okužbe pljuč/kolonizacije z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa* pri bolnikih s cistično fibrozo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Domnevajo, da je po inhalaciji zdravila TOBI Podhaler njegova sistemska izpostavljenost predvsem posledica inhaliranega dela zdravila, saj se tobramicin pri peroralnem vnosu ne absorbira v znatnejši meri.

Koncentracije v serumu

Po inhalaciji enkratnega odmerka 112 mg zdravila TOBI Podhaler (štiri 28-miligramske kapsule) pri bolnikih s cistično fibrozo, je bila najvišja koncentracija tobramicina v serumu (C_{\max}) $1,02 \pm 0,53 \mu\text{g/ml}$ (povprečje \pm standardna deviacija), srednja vrednost časa, v katerem je prišlo do najvišje koncentracije (T_{\max}) pa je bila ena ura. Za primerjavo je bila C_{\max} po inhalaciji enkratnega odmerka tobramicina 300 mg/5 ml raztopine za nebulator (zdravilo TOBI) $1,04 \pm 0,58 \mu\text{g/ml}$ in srednja vrednost T_{\max} ena ura. Tudi obseg sistemske izpostavljenosti (AUC) je bil podoben pri uporabi odmerka 112 mg zdravila TOBI Podhaler in pri uporabi odmerka 300 mg raztopine tobramicina za nebulator. Po koncu 4-tedenskega ciklusa odmerjanja zdravila TOBI Podhaler (112 mg dvakrat na dan) je bila najvišja koncentracija tobramicina v serumu 1 uro po odmerjanju $1,99 \pm 0,59 \mu\text{g/ml}$.

Koncentracije v izpljunku

Po inhalaciji enkratnega odmerka 112 mg zdravila TOBI Podhaler (štiri 28-miligramske kapsule) pri bolnikih s cistično fibrozo, je bila najvišja koncentracija tobramicina v izpljunku (C_{\max}) $1047 \pm 1080 \mu\text{g/g}$ (povprečje \pm standardna deviacija). Za primerjavo je bila C_{\max} v izpljunku po inhalaciji enkratnega odmerka 300 mg raztopine tobramicina za nebulator (zdravilo TOBI) $737,3 \pm 1028,4 \mu\text{g/g}$. Variabilnost farmakokinetičnih parametrov je bila večja v izpljunku kot v serumu.

Porazdelitev

Na podlagi analize populacijske farmakokinetike zdravila TOBI Podhaler pri bolnikih s cistično fibrozo je pri tipičnem bolniku s cistično fibrozo ocenjeni navidezni volumen porazdelitve tobramicina v centralnem kompartmentu 84,1 litra. Medtem ko je bil volumen odvisen od indeksa telesne mase (ITM) in pljučne funkcije (kot jo izraža odstotek napovedane vrednosti FEV_1), je simulacija z modelom pokazala, da spremembe ITM in pljučne funkcije ne vplivajo bistveno na najvišjo (C_{\max}) in najnižjo ($C_{\text{najnižja}}$) koncentracijo.

Biotransformacija

Tobramicin se ne presnavlja in se večinoma izloča nespremenjen v urin.

Izločanje

Tobramicin se izloča iz sistemskega obtoka predvsem z glomerulno filtracijo nespremenjene spojine. Pri bolnikih s cistično fibrozo je po inhalaciji enkratnega odmerka 112 mg zdravila TOBI Podhaler navidezni končni razpolovni čas izločanja iz seruma približno 3 ure, kar se ujema z razpolovnim časom po inhalaciji tobramicina 300 mg/5 ml raztopine za nebulator (zdravilo TOBI).

Glede na analizo populacijske farmakokinetike zdravila TOBI Podhaler pri bolnikih s cistično fibrozo, ki so stari od 6 do 66 let, je ocenjeni navidezni očistek tobramicina iz seruma 14 litrov na uro. Pri tej analizi se ni pokazalo, da bi se farmakokinetične lastnosti razlikovale v odvisnosti od spola ali starosti.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja so pokazali, da poglobljeno tveganje za človeka predstavljata nefrotoksičnost in ototoksičnost zdravila. Večinoma so toksično delovanje opažali pri sistemskih koncentracijah tobramicina, ki so bile višje od tistih, ki jih je mogoče doseči pri inhalaciji priporočenih kliničnih odmerkov.

V študijah kancerogenosti z inhalacijskim tobramicinom ni prišlo do povečane pojavnosti pri nobeni vrsti tumorja. Tobramicin v sklopu genotoksičnih testov ni kazal genotoksičnega potenciala.

Študij vpliva s tobramicinom za inhaliranje na sposobnost razmnoževanja niso izvajali, vendar subkutana aplikacija tobramicina v času organogeneze ni delovala niti teratogeno niti embriotoksično. Odmerki, ki so delovali zelo toksično na samice kuncev (in sicer nefrotoksično), so povzročili

spontane splave in smrt pri zarodkih. Na osnovi dostopnih podatkov iz študij na živalih ni mogoče izključiti tveganja za toksično delovanje (na primer za ototoksičnost) pri stopnji izpostavljenosti v času pred rojstvom.

Pri podganah subkutana aplikacija tobramicina ni vplivala na paritveno vedenje in ni zmanjševala plodnosti niti pri samcih niti pri samicah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSCP)

kalcijev klorid

žveplova kislina (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Inhalator Podhaler skupaj z etuijem zavržite 1 teden po prvi uporabi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za zagotovitev zaščite pred vlago je treba kapsule zdravila TOBI Podhaler vedno shranjevati v pretisnem omotu in jih vzeti iz njega šele tik pred uporabo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Trde kapsule so na voljo v PVC/PA/Alu/PVC- PET/Alu pretisnih oмотih.

Inhalator Podhaler in njegov zaščitni etui sta izdelana iz plastičnih materialov (iz polipropilena).

Zdravilo TOBI Podhaler je na voljo v mesečnem pakiranju, ki vsebuje 4 škatle za tedensko pakiranje in rezervni inhalator Podhaler v etuiju. Vsaka škatla za tedensko pakiranje vsebuje 56 kapsul z vsebnostjo 28 mg (7 pretisnih omotov s po 8 kapsulami na pretisni oмот) in inhalator Podhaler v etuiju.

Velikosti pakiranj

56 kapsul in 1 inhalator

224 (4 x 56) kapsul in 5 inhalatorjev (mesečno pakiranje)

448 (8 x 56) kapsul in 10 inhalatorjev (2 x mesečno pakiranje, zavito v folijo)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Z inhalatorjem Podhaler se sme uporabljati samo kapsule TOBI Podhaler. Drugega inhalatorja ni dovoljeno uporabljati.

Kapsule TOBI Podhaler je treba vedno shranjevati v pretisnem omotu (v tablici s kapsulami) in jih vzeti iz njega šele tik pred uporabo. En inhalator Podhaler z etuijem je namenjen sedemdnevni

uporabi, nato pa ga je treba zavreči in vzeti novega. Kadar inhalatorja Podhaler ne uporabljate, ga shranjujte v etuiju, ki se mu natančno prilega.

Spodaj so podana osnovna navodila za uporabo, bolj podrobna navodila pa so na voljo v Navodilu za uporabo.

1. Roke si umijte in jih temeljito osušite.
2. Inhalator Podhaler vzemite iz etuija tik pred uporabo. Na hitro preglejte inhalator in se prepričajte, da ni poškodovan ali umazan.
3. Medtem ko držite telo inhalatorja, odvijte in odstranite z njega ustnik. Ustnik odložite na čisto in suho površino.
4. Jutranji in večerni odmerek odtrgajte od tablice.
5. S tablice s kapsulami odstranite zaščitno folijo, tako da odkrijete samo eno kapsulo TOBI Podhaler. Kapsulo vzemite iz tablice.
6. Kapsulo takoj vstavite v ležišče na inhalatorju. Ponovno namestite ustnik in ga kolikor gre trdno privijte. Pazite, da ga ne zategnete preveč.
7. Kapsulo predrete tako, da držite inhalator obrnjen z ustnikom navzdol, s palcem pa kolikor gre močno pritisnete na gumb, in gumb nato spustite.
8. Globoko izdihnite v smeri stran od inhalatorja.
9. Z usti tesno objemite ustnik. Z enim samim neprekinjenim vdihom globoko vdihnite prašek.
10. Inhalator odmaknite od ust in zadržujte dih približno 5 sekund, nato pa normalno izdihnite v smeri stran od inhalatorja.
11. Po nekaj normalnih vdihih in izdihih stran od inhalatorja izvedite še drugi vdih iz iste kapsule.
12. Odvijte ustnik in vzemite kapsulo iz ležišča.
13. Preglejte uporabljen kapsulo. Videti morate, da je predrta in prazna.
 - Če je kapsula predrta, vendar vsebuje še nekaj praška, jo vstavite nazaj v inhalator in z dodatnima dvema vdihoma vdihnite vsebino iz kapsule. Nato kapsulo ponovno preglejte.
 - Če kapsula ni videti predrta, jo vstavite nazaj v inhalator, kolikor gre močno pritisnete na gumb, in z dodatnima dvema vdihoma vdihnite vsebino iz kapsule. Če je kapsula po tem poskusu še vedno polna in ni videti predrta, zamenjajte inhalator z rezervnim in poskusite znova.
14. Zavrzite prazno kapsulo.
15. Za preostale tri kapsule, ki so del odmerka, ponovite postopek od koraka št. 5 naprej.
16. Ponovno namestite ustnik in ga kolikor gre trdno privijte, do kamor gre. Po inhalaciji celotnega odmerka (vsebine 4 kapsul) obrišite ustnik s čisto suho krpo.
17. Spravite inhalator spet v etui in ga dobro zaprite. Inhalatorja nikoli ne smete umivati z vodo.

Glejte tudi poglavje 4.2.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/10/652/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. julij 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 18. februar 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)

1. IME ZDRAVILA

TOBI Podhaler 28 mg prašek za inhaliranje, trde kapsule
tobramicin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 28 mg tobramicina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC), kalcijev klorid in žveplovo kisino (za uravnavanje pH).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje, trde kapsule

56 kapsul + 1 inhalator

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za inhaliranje

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Uporabljajte samo s priloženim inhalatorjem.

Inhalator vedno shranjujte v njegovem etuiju.

Kapsul ne smete pogoltniti.

4 kapsule = 1 odmerek

Odprite tu.

(besedilo, ki je natisnjeno samo na notranjem zavihku zunanje škatle posamičnega pakiranja)

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

4 kapsule = 1 odmerek

Kapsul ne potiskajte skozi zaščitno folijo.

Trgajte po perforaciji najprej po dolžini in nato po širini: glejte slike (a) in (b).

Nato potegnite zaščitno folijo s tablice s kapsulami, tako da folijo zvijate nazaj in odkrijete vsakokrat samo eno kapsulo, glejte slike (c) in (d). Ko vlečete zaščitno folijo, jo držite blizu mesta, kjer jo zvijate nazaj.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in vzemite iz ovojnine šele tik pred uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/652/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

TOBI Podhaler

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

TEDENSKA VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)

1. IME ZDRAVILA

TOBI Podhaler 28 mg prašek za inhaliranje, trde kapsule
tobramicin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 28 mg tobramicina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC), kalcijev klorid in žveplovo kisino (za uravnavanje pH).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje, trde kapsule

56 kapsul + 1 inhalator
Sestavni del skupnega pakiranja, ni namenjen ločeni prodaji.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za inhaliranje
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Uporabljajte samo s priloženim inhalatorjem.
Inhalator vedno shranjujte v njegovem etuiju.
Kapsul ne smete pogoltniti.
4 kapsule = 1 odmerek
Odprite tu.

(besedilo, ki je natisnjeno samo na notranjem zavihku vmesne škatle skupnega pakiranja)

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
4 kapsule = 1 odmerek
Kapsul ne potiskajte skozi zaščitno folijo.
Trgajte po perforaciji najprej po dolžini in nato po širini: glejte slike (a) in (b).
Nato potegnite zaščitno folijo s tablice s kapsulami, tako da folijo zvijate nazaj in odkrijete vsakokrat samo eno kapsulo, glejte slike (c) in (d). Ko vlečete zaščitno folijo, jo držite blizu mesta, kjer jo zvijate nazaj.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in vzemite iz ovojnine šele tik pred uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

mesečno pakiranje
2 x mesečno pakiranje, zavito v folijo

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

TOBI Podhaler

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)

1. IME ZDRAVILA

TOBI Podhaler 28 mg prašek za inhaliranje, trde kapsule
tobramicin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 28 mg tobramicina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC), kalcijev klorid in žveplovo kisino (za uravnavanje pH).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje, trde kapsule

Skupno pakiranje: 224 kapsul (4 pakiranja po 56 kapsul + 1 inhalator) + rezervni inhalator.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za inhaliranje

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Uporabljajte samo s priloženim inhalatorjem.

Inhalator vedno shranjujte v njegovem etuiju.

Kapsul ne smete pogoltniti.

Odprite tu.

Pakiranje vsebuje 1 rezervni inhalator. Uporabite ga v primeru, če inhalator iz tedenskega pakiranja ne deluje pravilno, je moker ali pade na tla.

(besedilo, ki je natisnjeno samo na notranjem zavihku zunanje škatle skupnega pakiranja)

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Posameznega inhalatorja z etuijem ne uporabljajte več kot 1 teden.

Po 1 tednu uporabe zavrzite inhalator skupaj z etuijem.

Za EN celoten odmerek potrebujete ŠTIRI kapsule.

4 kapsule = 1 odmerek

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in vzemite iz ovojnine šele tik pred uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/652/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

TOBI Podhaler

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

MESEČNA VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA, KI OBSEGA 2 MESEČNI PAKIRANJI, OD KATERIH VSAKO VSEBUJE 4 TEDENSKA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)

1. IME ZDRAVILA

TOBI Podhaler 28 mg prašek za inhaliranje, trde kapsule
tobramicin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 28 mg tobramicina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC), kalcijev klorid in žveplovo kisino (za uravnavanje pH).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje, trde kapsule

224 kapsul + 5 inhalatorjev

Mesečno pakiranje. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni namenjeno ločeni prodaji.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za inhaliranje

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Uporabljajte samo s priloženim inhalatorjem.

Inhalator vedno shranjujte v njegovem etuiju.

Kapsul ne smete pogoltniti.

Odprite tu.

Pakiranje vsebuje 1 rezervni inhalator. Uporabite ga v primeru, če inhalator iz tedenskega pakiranja ne deluje pravilno, je moker ali pade na tla.

(besedilo, ki je natisnjeno samo na notranjem zavihku zunanje škatle skupnega pakiranja)

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Posameznega inhalatorja z etuijem ne uporabljajte več kot 1 teden.

Po 1 tednu uporabe zavržite inhalator skupaj z etuijem.

Za EN celoten odmerek potrebujete ŠTIRI kapsule.

4 kapsule = 1 odmerek

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in vzemite iz ovojnine šele tik pred uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/652/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

TOBI Podhaler

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

NALEPKA NA OVITKU SKUPNEGA PAKIRANJA, ZAVITEGA V FOLIJO, KI OBSEGA 2 MESEČNI PAKIRANJI, OD KATERIH VSAKO VSEBUJE 4 TEDENSKA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)

1. IME ZDRAVILA

TOBI Podhaler 28 mg prašek za inhaliranje, trde kapsule
tobramicin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 28 mg tobramicina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC), kalcijev klorid in žveplovo kisino (za uravnavanje pH).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje, trde kapsule

Skupno pakiranje: 448 kapsul (2 pakiranja po 224 kapsul + 5 inhalatorjev)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za inhaliranje
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Uporabljajte samo s priloženim inhalatorjem.
Inhalator vedno shranjujte v njegovem etuiju.
Kapsul ne smete pogoltniti.
Odprite tu.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in vzemite iz ovojnine šele tik pred uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/652/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

TOBI Podhaler

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

TOBI Podhaler 28 mg prašek za inhaliranje, trde kapsule
tobramicin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Healthcare Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Samo za inhaliranje. Kapsul ne smete pogoltniti.
Kapsule uporabite takoj, ko jih vzamete iz pretisnega omota.
Kapsule ne potiskajte skozi zaščitno folijo.
4 kapsule = 1 odmerek

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

TOBI Podhaler 28 mg prašek za inhaliranje, trde kapsule tobramicin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo TOBI Podhaler in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo TOBI Podhaler
3. Kako jemati zdravilo TOBI Podhaler
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila TOBI Podhaler
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
Navodila za uporabo inhalatorja Podhaler (*na zadnji strani*)

1. Kaj je zdravilo TOBI Podhaler in za kaj ga uporabljamo

Kaj je TOBI Podhaler

Zdravilo TOBI Podhaler vsebuje zdravilno učinkovino, imenovano tobramicin, ki je antibiotik in sodi v skupino aminoglikozidov.

Za kaj uporabljamo zdravilo TOBI Podhaler

Zdravilo TOBI Podhaler je namenjeno zdravljenju okužbe pljuč, ki jo povzroča bakterija z imenom *Pseudomonas aeruginosa*, pri bolnikih, ki so stari 6 let ali več in imajo cistično fibrozo.

Da bi dosegli kar najboljše rezultate zdravljenja, uporabljajte zdravilo v skladu z Navodilom za uporabo.

Kako deluje zdravilo TOBI Podhaler

Zdravilo TOBI Podhaler je prašek za inhaliranje, polnjen v kapsule. Ko vdihnete zdravilo TOBI Podhaler, pride antibiotik neposredno v pljuča, deluje proti bakterijam, ki povzročajo okužbo, in izboljša dihanje.

Kaj je *Pseudomonas aeruginosa*

To je zelo pogosta bakterija, ki pri skoraj vsakem posamezniku s cistično fibrozo prej ali slej v življenju povzroči okužbo pljuč. Nekateri ljudje se okužijo šele v kasnejšem obdobju življenja, drugi pa že zelo mladi. Za ljudi s cistično fibrozo je to ena najbolj škodljivih bakterij. Če okužbe ne bi ustrezno zdravili, bi ta še naprej kvarila pljuča in tako povzročala nadaljnje težave z dihanjem.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo TOBI Podhaler

Ne jemljite zdravila TOBI Podhaler

- **če ste alergični** na tobramicin, na katero koli vrsto aminoglikozidnih antibiotikov ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če navedeno velja za vas, **povejte to zdravniku in ne jemljite zdravila TOBI Podhaler.**

Če mislite, da bi bili lahko alergični, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom, če ste imeli kdaj prej katero od naslednjih težav:

- težave s sluhom (vključno z različnimi zvoki v ušesih in z omotičnostjo) ali težave s sluhom pri vaši materi po jemanju aminoglikozida (vrste antibiotika),
- določene različice genov (sprememba v genu), povezane z motnjami sluha, ki ste jih dedovali po materini strani,
- težave z ledvicami,
- neobičajno oteženo dihanje s piskanjem ali kašljem in z občutkom stiskanja v prsih,
- kri v izpljunku (v vsebini, ki jo izkašljate),
- šibkost mišic, ki vztraja ali se sčasoma še slabša, kar je večinoma simptom pri boleznih, kot sta miastenija ali Parkinsonova bolezen.

Če kaj od navedenega velja za vas, **pojavite zdravniku, preden vzamete zdravilo TOBI Podhaler.**

Če ste stari 65 let ali več, bo zdravnik morda pri vas opravil dodatne preiskave, da bi ugotovil, ali je zdravilo TOBI Podhaler za vas primerno.

Inhaliranje zdravil lahko povzroči občutek stiskanja v prsih in piskanje pri dihanju. Do tega lahko pride takoj po inhalaciji zdravila TOBI Podhaler. Zdravnik bo nadzoroval vaše prvo odmerjanje zdravila TOBI Podhaler in preveril vašo pljučno funkcijo pred odmerjanjem zdravila in po njem. Zdravnik vas bo morda prosil, da vzamete druga ustrezna zdravila pred uporabo zdravila TOBI Podhaler.

Inhaliranje zdravil lahko povzroči tudi kašelj, do česar lahko pride tudi pri uporabi zdravila TOBI Podhaler. Če je kašelj trdovraten in vas moti, se pogovorite z zdravnikom.

Sevi bakterije *Pseudomonas* lahko sčasoma postanejo odporni na zdravljenje z antibiotikom, kar pomeni, da lahko zdravilo TOBI Podhaler sčasoma začne delovati slabše, kot bi moralo. Če vas to skrbi, se pogovorite z zdravnikom.

Če uporabljate tobramicin ali druge aminoglikozidne antibiotike v obliki injekcij, lahko v nekaterih primerih pride do poslabšanja sluha, omotičnosti in okvare ledvic.

Otroci

Zdravila TOBI Podhaler ne smejo prejemati otroci, ki so stari manj kot 6 let.

Druga zdravila in zdravilo TOBI Podhaler

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Kadar jemljete zdravilo TOBI Podhaler, ne smete jemati naslednjih zdravil:

- furosemida ali etakrinske kisline, ki sta diuretika,
- drugih zdravil, ki delujejo diuretično, kot sta urea ali intravenski manitol,
- drugih zdravil, ki lahko škodujejo ledvicam ali sluhu.

Naslednja zdravila lahko povečajo možnost, da pride do škodljivega delovanja, če jih prejemate v času, ko se zdravite tudi z **injekcijami** tobramicina ali drugih aminoglikozidnih antibiotikov:

- amfotericin B, cefalotin, polimiksini (za zdravljenje okužb z mikrobi), ciklosporin, takrolimus (za zmanjševanje aktivnosti imunskega sistema). Navedena zdravila lahko škodujejo ledvicam.
- zdravila, ki vsebujejo platino, kot sta karboplatin in cisplatin (za zdravljenje nekaterih vrst raka). Navedena zdravila lahko škodujejo ledvicam ali sluhu.
- antiholinesteraze, kot sta neostigmin in piridostigmin (za zdravljenje mišične šibkosti), ali botulinski toksin. Navedena zdravila lahko povzročajo mišično šibkost ali njeno poslabšanje.

Če jemljete eno ali več navedenih zdravil, se morate pred začetkom jemanja zdravila TOBI Podhaler pogovoriti z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Ni znano, ali inhaliranje tega zdravila med nosečnostjo povzroča neželene učinke.

Tobramicin in drugi aminoglikozidni antibiotiki, ki si jih ženska injicira, lahko škodujejo nerojenemu otroku, tako da na primer povzročijo gluhost.

Če dojite, se morate posvetovati z zdravnikom, preden začnete jemati to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo TOBI Podhaler ima zanemarljiv vpliv oziroma nima vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

3. Kako jemati zdravilo TOBI Podhaler

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Otrokom, ki začenjajo zdravljenje z zdravilom TOBI Podhaler, zlasti tistim, ki so stari 10 let ali manj, naj pri uporabi zdravila pomagajo negovalci in z nadzorovanjem nadaljujejo tako dolgo, da se otroci naučijo ustrezno uporabljati inhalator Podhaler povsem samostojno.

Koliko zdravila TOBI Podhaler je treba uporabljati

Inhalirajte vsebino 4 kapsul dvakrat na dan (4 kapsule zjutraj in 4 kapsule zvečer), in sicer s pomočjo inhalatorja Podhaler.

Odmerek je enak za vse bolnike, ki so stari 6 let ali več. Ne prekoračite priporočenega odmerka.

Kdaj jemati zdravilo TOBI Podhaler

Če boste jemali kapsule vsak dan ob istem času, si boste lažje zapomnili, kdaj jih morate vzeti.

Vsebino 4 kapsul inhalirajte dvakrat na dan, in sicer takole:

- zjutraj inhalirajte vsebino 4 kapsul s pomočjo inhalatorja Podhaler,
- zvečer inhalirajte vsebino 4 kapsul s pomočjo inhalatorja Podhaler,
- časovni razmik med odmerkoma naj bo čim bližje 12 uram, vsekakor pa naj bo med odmerkoma najmanj 6 ur.

Če uporabljate več različnih inhalacijskih zdravil in načinov zdravljenja cistične fibroze, vzemite zdravilo TOBI Podhaler kot zadnje po uporabi drugih zdravil. Glede vrstnega reda uporabe zdravil se dogovorite z zdravnikom.

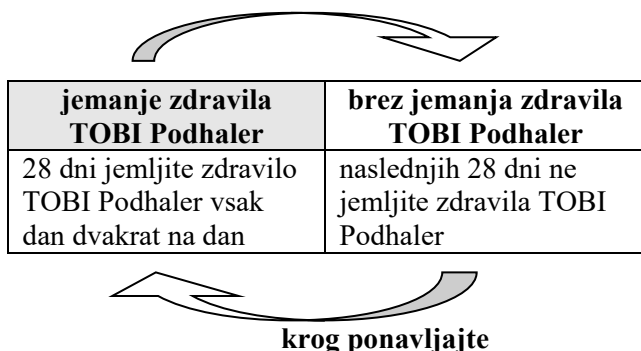
Kako uporabljati zdravilo TOBI Podhaler

- Zdravilo je namenjeno samo za inhaliranje.
- Kapsul ne smete pogoltniti.
- Kapsule uporabljajte samo s priloženim inhalatorjem. Kapsule do uporabe pustite v tablici s kapsulami.
- Ko odprete novo tedensko pakiranje kapsul, začnite uporabljati tudi nov inhalator, ki je priložen pakiranju. En inhalator lahko uporabljate le 7 dni.
- Več o uporabi inhalatorja boste našli v navodilih na koncu tega Navodila za uporabo.

Kako dolgo je treba jemati zdravilo TOBI Podhaler

Po jemanju zdravila TOBI Podhaler 28 dni je na vrsti 28-dnevni odmor, v katerem ne inhalirate zdravila TOBI Podhaler. Nato začnete z novim krogom.

Pomembno je, da v 28-dnevnem obdobju uporabe zdravila jemljete zdravilo dvakrat na dan in da se držite sheme 28 dni uporabe zdravila, ki ji sledi 28 dni odmora, ko zdravila ne uporabljate.



Zdravilo TOBI Podhaler jemljite tako dolgo, kot vam svetuje zdravnik.

Če imate vprašanja glede tega, kako dolgo jemati zdravilo TOBI Podhaler, se obrnite na zdravnika ali farmacevta.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila TOBI Podhaler, kot bi smeli

Če ste vdihnili preveč zdravila TOBI Podhaler, čimprej obvestite zdravnika. Če zdravilo TOBI Podhaler pogoltnete, naj vas ne skrbi, a kljub temu čimprej obvestite zdravnika.

Če ste pozabili vzeti zdravilo TOBI Podhaler

Če ste pozabili vzeti zdravilo TOBI Podhaler in je do naslednjega odmerka več kot 6 ur, vzemite odmerek takoj, ko ga lahko. V nasprotnem primeru počakajte na naslednji odmerek. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Ljudje s cistično fibrozo imajo številne simptome te bolezni. Ti simptomi so lahko prisotni tudi v obdobju jemanja zdravila TOBI Podhaler, vendar ne bi smeli biti bolj pogosti ali bolj izraziti kot prej.

Če se vam zdi, da se vam je osnovna bolezen pljuč poslabšala v obdobju jemanja zdravila TOBI Podhaler, **takoj obvestite zdravnika.**

Nekateri neželeni učinki so lahko resni

- neobičajno oteženo dihanje s piskanjem ali kašljem in z občutkom stiskanja v prsih (pogosti).

Če pride do katerega od teh simptomov pri vas, **prenehajte jemati zdravilo TOBI Podhaler in takoj obvestite zdravnika.**

- izkašljevanje krvi (zelo pogosto)
- slabšanje sluha (zvenenje v ušesih je lahko opozorilni znak slabšanja sluha), zvoki (kot je sikanje) v ušesih (pogosti)

Če pride do katerega od teh simptomov pri vas, **takoj obvestite zdravnika.**

Drugi neželeni učinki lahko vključujejo:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- zadihanost
- kašelj, produktiven kašelj, sprememba glasu (hripavost)
- vneto žrelo oziroma grlo
- zvišana telesna temperatura

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- piskanje pri dihanju, vlažni hropci
- neprijeten občutek v prsih, bolečine v prsih, ki so mišičnega ali skeletnega izvora
- zamašen nos
- krvavitev iz nosu
- bruhanje, občutek slabosti
- diareja
- izpuščaji
- sprememba okusa v ustih
- izguba glasu

Pogostnost neznan (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- splošno slabo počutje
- obarvanost izkašljane vsebine (izmečka)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila TOBI Podhaler

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali tablici s kapsulami.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Kapsulo je treba uporabiti takoj po tem, ko jo vzamete iz tablice s kapsulami (iz pretisnega omota).

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo TOBI Podhaler

- Učinkovina je tobramicin. Ena kapsula vsebuje 28 mg tobramicina.
- Druge sestavine zdravila so 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC), kalcijev klorid in žveplova kislina (za uravnavanje pH).

Izgled zdravila TOBI Podhaler in vsebina pakiranja

TOBI Podhaler prašek za inhaliranje, trde kapsule, je bel do skoraj bel prašek za inhaliranje v prozornih, brezbarvnih trdih kapsulah z natisnjeno modro oznako "MYL TPH" na enem delu kapsule in z modrim logotipom Mylan na drugem delu.

Zdravilo TOBI Podhaler je na voljo v mesečnem pakiranju, ki vsebuje 4 škatle za tedensko pakiranje in rezervni inhalator Podhaler v etuiju.

Vsaka škatla za tedensko pakiranje vsebuje 7 pretisnih omotov (tablic s kapsulami), od katerih vsak vsebuje 8 kapsul, in inhalator Podhaler v etuiju.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranj:

56 trdih kapsul s praškom za inhaliranje in 1 inhalator (tedensko pakiranje)

224 (4 x 56) trdih kapsul s praškom za inhaliranje in 5 inhalatorjev (mesečno pakiranje)

448 (8 x 56) trdih kapsul s praškom za inhaliranje in 10 inhalatorjev (2 x mesečno skupno pakiranje, ovito v folijo)

V vaši državi na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

Izdelovalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
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

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

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 80049

Nederland

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

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix 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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.


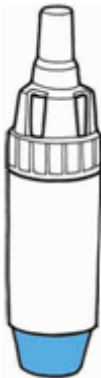
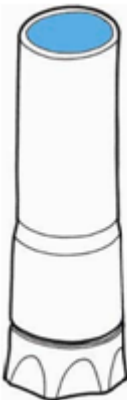
NAVODILA ZA UPORABO INHALATORJA PODHALER

Skrbno preberite naslednja navodila, da boste znali uporabljati inhalator Podhaler in skrbeti zanj.

Vsebina tedenskega pakiranja zdravila TOBI Podhaler


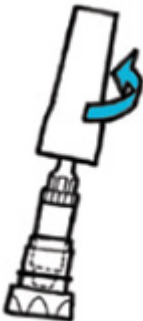
Ena škatla za tedensko pakiranje zdravila TOBI Podhaler vsebuje:


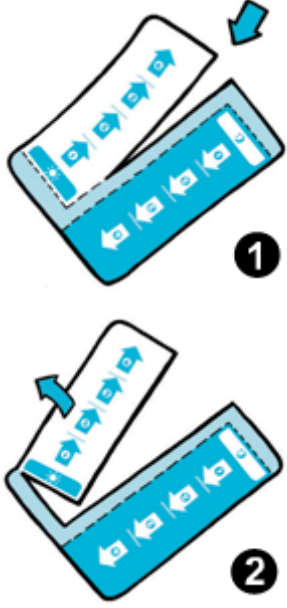


- 1 inhalator (inhalator Podhaler) z etuijem,
- 7 tablic s kapsulami (ena tablica za vsak dan v tednu),
- ena tablica s kapsulami vsebuje 8 kapsul (kar ustreza dnevni odmerku: vsebino 4 kapsul je treba inhalirati zjutraj, vsebino drugih 4 kapsul pa zvečer).




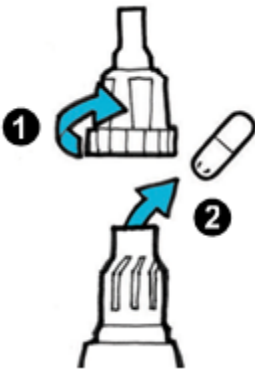

		
<p>tablica s kapsulami</p>	<p>inhalator</p>	<p>zaščitni etui</p>



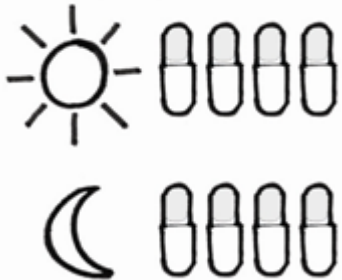

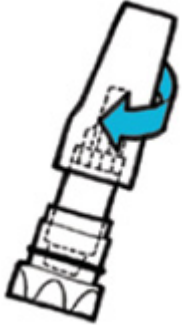
Kako inhalirati zdravilo z inhalatorjem Podhaler

- **Uporabljajte samo inhalator Podhaler, ki je priložen v tem pakiranju.** Kapsul zdravila TOBI Podhaler ne uporabljajte z nobenim drugim inhalatorjem, inhalatorja Podhaler pa ne uporabljate za jemanje nobenega drugega zdravila.
- Ko odprete novo tedensko pakiranje kapsul, začnite uporabljati tudi nov inhalator Podhaler, ki je priložen pakiranju. En inhalator lahko uporabljate le 7 dni. Pri farmacevtu se pozanimajte, kako lahko zavržete zdravila in inhalatorje, ki jih ne potrebujete več.
- **Kapsul ne smete pogoltniti.** Prašek v kapsulah je namenjen za inhaliranje.
- Kapsule do uporabe pustite v tablici s kapsulami. Kapsul ne jemljite iz tablice vnaprej.
- Kadar inhalatorja Podhaler ne uporabljate, ga shranjujte v etuiju, ki se mu natančno prilega.

	<p>1. Roke si umijte in jih temeljito osušite.</p>
	<p>2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalator tik pred uporabo vzemite iz etuija, in sicer tako, da držite spodnji del in odvijete pokrov etuija v nasprotni smeri urinega kazalca. • Odložite pokrov etuija. • Preglejte inhalator in se prepričajte, da ni poškodovan ali umazan. • Postavite inhalator navpično v spodnji del etuija.

	<p>3.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Držite telo inhalatorja in odvijte z njega ustnik v nasprotni smeri urinega kazalca. • Ustnik odložite na čisto in suho površino.
	<p>4.</p> <p>Trgajte po perforaciji tablice s kapsulami najprej po dolžini in nato po širini, kot prikazujeta sliki 1 in 2.</p>
	<p>5.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potegnite zaščitno folijo s tablice s kapsulami, tako da odkrijete samo eno kapsulo. • Kapsulo vzemite iz tablice.
	<p>6.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kapsulo takoj vstavite v ležišče na inhalatorju (1). • Ponovno namestite ustnik. • Ustnik trdno privijte kolikor gre, vendar ga ne zategnite preveč (2).

	<p>7. •Držite inhalator z ustnikom navzdol.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kapsulo predrete tako, da s palcem močno pritisnete na moder gumb kolikor gre in nato gumb spustite. • Zdaj ste pripravljeni za inhaliranje vsebine kapsule z dvema ločenima vdihoma (koraka št. 8 in 9).
	<p>8. Inhalirajte vsebino kapsule – prvi vdih: Preden vstavite ustnik v usta, globoko izdihnite v smeri stran od inhalatorja. Z usti tesno objemite ustnik. Z enim vdihom globoko inhalirajte prašek. Inhalator odmaknite od ust in približno 5 sekund zadržujte dih. Nato normalno izdihnite v smeri stran od inhalatorja.</p>
	<p>9. Inhalirajte vsebino kapsule – drugi vdih:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nekajkrat normalno vdihnite in izdihnite v smeri stran od inhalatorja. • Ko boste pripravljeni, začnite z drugim vdihom in ponovite korak št. 8 z isto kapsulo.
	<p>10. Odvijte ustnik (1) in vzemite kapsulo iz ležišča (2).</p>
	<p>11. Preglejte uporabljeno kapsulo. Videti morate, da je predrta in prazna. Če je prazna, jo zavržite.</p>

	<p>Če je kapsula predrta, vendar vsebuje še nekaj praška:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jo vstavite nazaj v ležišče na inhalatorju (korak št. 6). • Kapsulo vstavite s predrtim delom naprej. • Ponovno namestite ustnik in ponovite korake št. 8, 9 in 10.
	<p>Če kapsula ni videti predrta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jo vstavite nazaj v ležišče na inhalatorju (korak št. 6). • Ponovno namestite ustnik in ponovite korake št. 7, 8 in 9. • Če je kapsula še vedno polna in ni videti predrta, zamenjajte inhalator z rezervnim in ponovite krake št. 2, 3, 6, 7, 8, 9 in 10.
	<p>12. Preostale 3 kapsule vzemite na enak način.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Za vsako od preostalih kapsul ponovite korake št. 5, 6, 7, 8, 9, 10 in 11. • Prazne kapsule zavržite.
	<p>13. • Ponovno namestite ustnik in ga kolikor gre trdno privijte. Po inhalaciji celotnega odmerka (vsebine 4 kapsul) obrišite ustnik s čisto suho krpo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalatorja ne umivajte z vodo.
	<p>14. • Inhalator spravite nazaj v etui.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pokrov etuija privijte v smeri urinega kazalca, dokler ni trdno zaprt.

NE POZABITE:

- Zdravilo je namenjeno samo za inhaliranje.
- **Kapsul zdravila TOBI Podhaler ne smete pogoltniti.**
- **Uporabljajte samo inhalator, ki je priložen pakiranju.**

- Kapsule zdravila TOBI Podhaler naj bodo vedno v tablici s kapsulami. Ven jih vzemite tik pred uporabo. Kapsul ne shranjujte v inhalatorju.
- Kapsule zdravila TOBI Podhaler in inhalator shranjujte na suhem mestu.
- Kapsule zdravila TOBI Podhaler nikoli ne vstavite neposredno v ustnik inhalatorja.
- Pri prediranju kapsule vedno držite inhalator z ustnikom navzdol.
- Gumba za prediranje kapsule ne pritiskajte več kot enkrat zaporedno.
- Nikoli ne pihajte v ustnik inhalatorja.
- Inhalatorja Podhaler nikoli ne umivajte z vodo. Pazite, da ostane suh, in ga shranjujte v etuiju.

Drugi podatki

Občasno lahko zelo majhni delci kapsule zaidejo skozi mrežico v usta.

- Če pride do tega, jih boste morda začutili na jeziku.
- Če te delce pogoltnete ali vdihnete, vam to ne bo škodovalo.
- Možnost, da se kapsula tako zdrobi, je večja, če kapsulo pri koraku št. 7 nehote predrete več kot enkrat ali če inhalatorja pri tem ne držite z ustnikom navzdol.