

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TOBI Podhaler 28 mg proszek do inhalacji w kapsułkach twardych

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 28 mg tobramycyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji w kapsułce twardej

Przejrzyste bezbarwne kapsułki zawierające biały lub białawy proszek, z niebieskim napisem „NVR AVCI”, wydrukowanym na jednej części kapsułki, i niebieskim logo firmy Novartis, wydrukowanym na drugiej części kapsułki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy TOBI Podhaler jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku od 6 lat z mukowiscydozą w leczeniu supresyjnym przewlekłego zakażenia płuc wywołanego *Pseudomonas aeruginosa*.

Dane dotyczące różnych grup wiekowych, patrz punkty 4.4 i 5.1.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Dawka produktu leczniczego TOBI Podhaler jest taka sama dla wszystkich pacjentów z dopuszczalnego zakresu wiekowego, niezależnie od wieku i masy ciała. Zalecana dawka to 112 mg tobramycyny (4 kapsułki po 28 mg), podawana dwa razy na dobę przez 28 dni. TOBI Podhaler stosuje się w naprzemiennych cyklach, w których po 28 dniach podawania leku następuje 28-dniowy okres przerwy w jego podawaniu. Dwie dawki (każda po 4 kapsułki) należy wdychać w odstępie najbliższym 12 godzinom i nie krótszym niż 6 godzin.

#### *Pominięcie dawki*

W przypadku pominięcia dawki, jeżeli do przyjęcia kolejnej dawki pozostało co najmniej 6 godzin, pacjent powinien jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę. W przeciwnym razie pacjent powinien poczekać na porę kolejnej dawki i nie przyjmować większej liczby kapsułek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### *Czas trwania leczenia*

Cykle leczenia produktem leczniczym TOBI Podhaler należy kontynuować dopóty, dopóki lekarz uznaje, że stosowanie produktu leczniczego TOBI Podhaler przynosi pacjentowi korzyści kliniczne. Jeżeli czynność oddechowa płuc pogorszy się, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego lub alternatywnego leczenia zakażenia bakteriami *Pseudomonas*. Patrz również na informacje dotyczące korzyści klinicznych i tolerancji w punktach 4.4, 4.8 oraz 5.1.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

Brak wystarczających danych w tej populacji pacjentów, potwierdzających konieczność modyfikacji dawkowania lub zaprzeczających takiej konieczności.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Tobramycyna jest wydalana głównie w niezmienionej postaci z moczem i uważa się, że czynność nerek ma wpływ na stopień narażenia na tobramycynę. Pacjenci, u których stężenie kreatyniny w surowicy wynosi 2 mg/dl lub więcej, a stężenie azotu mocznikowego we krwi wynosi 40 mg/dl lub więcej, nie byli kwalifikowani do badań klinicznych i w tej populacji pacjentów brak danych potwierdzających konieczność modyfikacji dawkowania produktu leczniczego TOBI Podhaler lub zaprzeczających takiej konieczności. Jeśli przepisuje się produkt leczniczy TOBI Podhaler pacjentowi ze stwierdzonymi lub podejrzewanymi zaburzeniami czynności nerek, należy zachować ostrożność.

Należy również zapoznać się z informacją dotyczącą nefrotoksyczności w punkcie 4.4.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na to, że tobramycyna nie jest metabolizowana, nie jest spodziewane, aby zaburzenie czynności wątroby miało wpływ na stopień narażenia na tobramycynę.

#### *Pacjenci po przeszczepieniu narządów*

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu leczniczego TOBI Podhaler u pacjentów po przeszczepieniu narządów. Brak zaleceń potwierdzających konieczność modyfikacji dawkowania u pacjentów po przeszczepieniu narządów lub zaprzeczających takiej konieczności.

#### *Dzieci*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego TOBI Podhaler u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

#### Podanie wziewne.

Produkt leczniczy TOBI Podhaler podaje się drogą wziewną za pomocą inhalatora Podhaler (szczegółowa instrukcja użycia, patrz punkt 6.6). Produktu nie można podawać żadną inną drogą ani za pomocą innego urządzenia.

Opiekun powinien pomagać dziecku rozpoczynającemu stosowanie produktu leczniczego TOBI Podhaler, szczególnie dzieciu w wieku 10 lat lub młodszemu, oraz powinien je nadzorować dopóki nie nauczy się właściwego samodzielnego stosowania inhalatora Podhaler.

Nie należy połykać kapsułek TOBI Podhaler. Zawartość każdej kapsułki TOBI Podhaler należy przyjąć za pomocą dwóch wdechów, a następnie upewnić się, czy kapsułka jest pusta.

Jeśli pacjent przyjmuje kilka różnych leków drogą wziewną i stosuje fizjoterapię klatki piersiowej, zaleca się, aby produkt TOBI Podhaler podawać jako ostatni.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakikolwiek aminoglikozyd, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Ototoksyczność

Istnieją doniesienia o ototoksycznym działaniu aminoglikozydów podawanych pozajelitowo, dotyczącym zarówno narządu słuchu (utrata słuchu), jak i układu przedsionkowego. Toksyczne działanie na układ przedsionkowy może przejawiać się w postaci zaburzeń równowagi, ataksji lub zawrotów głowy. Objawem świadczącym o ototoksyczności mogą być szумы uszne i dlatego jeśli wystąpią, należy zachować wzmożoną ostrożność.

Utrata słuchu oraz szумы uszne były zgłaszane przez pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych produktu leczniczego TOBI Podhaler (patrz punkt 4.8). Jeśli przepisuje się produkt leczniczy TOBI Podhaler pacjentowi z rozpoznanymi lub podejrzanymi zaburzeniami czynności narządu słuchu lub układu przedsionkowego, należy zachować ostrożność.

Jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek objawy zaburzenia czynności narządu słuchu lub ryzyko takich zaburzeń, przed rozpoczęciem leczenia produktem TOBI Podhaler może być konieczne przeprowadzenie badania audiologicznego.

Jeżeli w czasie leczenia produktem leczniczym TOBI Podhaler pacjent zgłosi szумы uszne lub utratę słuchu, lekarz powinien rozważyć skierowanie go na badania audiologiczne.

Zobacz również rozdział „Monitorowanie stężenia tobramycyny w surowicy” poniżej.

##### Nefrotoksyczność

Istnieją doniesienia o nefrotoksycznym działaniu aminoglikozydów podawanych pozajelitowo. Działania nefrotoksycznego nie zaobserwowano w czasie badań klinicznych produktu leczniczego TOBI Podhaler. Jeśli przepisuje się produkt leczniczy TOBI Podhaler pacjentowi z rozpoznanymi lub podejrzanymi zaburzeniami czynności nerek, należy zachować ostrożność. Należy ocenić na początku leczenia czynność nerek. Po każdym 6 pełnych cyklach leczenia produktem TOBI Podhaler należy ponownie sprawdzić stężenie mocznika i kreatyniny.

Zobacz również punkt 4.2 oraz rozdział „Monitorowanie stężenia tobramycyny w surowicy” poniżej.

##### Monitorowanie stężenia tobramycyny w surowicy

U pacjentów z rozpoznanymi lub podejrzanymi zaburzeniami czynności narządu słuchu lub nerek należy monitorować stężenie tobramycyny w surowicy. Jeśli u pacjenta przyjmującego produkt leczniczy TOBI Podhaler wystąpi oto- lub nefrotoksyczność, leczenie tobramycyną należy przerwać do czasu aż jej stężenie w surowicy zmniejszy się do wartości poniżej 2 µg/ml.

Stężenia w surowicy większe niż 12 µg/ml są związane z toksycznym działaniem tobramycyny i jeśli stężenie przekroczy tę wartość, należy przerwać leczenie.

Stężenie tobramycyny w surowicy należy monitorować wyłącznie za pomocą zwalidowanych metod. Nie zaleca się pobierania krwi z palca w związku z ryzykiem zanieczyszczenia próbki.

##### Skurcz oskrzeli

Podczas stosowania wziewnych produktów leczniczych może wystąpić skurcz oskrzeli i działanie takie obserwowano w badaniach klinicznych produktu leczniczego TOBI Podhaler. Skurcz oskrzeli należy leczyć właściwymi metodami.

Pierwszą dawkę produktu leczniczego TOBI Podhaler należy podać pod nadzorem, a jeśli pacjent już zażywa lek rozszerzający oskrzela, należy go podać przed zastosowaniem produktu TOBI Podhaler. Przed inhalacją i po inhalacji produktu leczniczego TOBI Podhaler należy określić wartość FEV<sub>1</sub>.

Jeżeli pojawią się objawy potwierdzające wystąpienie skurczu oskrzeli wywołanego leczeniem, lekarz powinien uważnie ocenić, czy korzyści wynikające z ciągłego stosowania produktu leczniczego TOBI Podhaler przewyższają ryzyko dla pacjenta. Jeśli spodziewane jest wystąpienie reakcji alergicznej, należy przestać stosować produkt leczniczy TOBI Podhaler.

### Kaszel

W badaniach klinicznych produktu TOBI Podhaler zgłaszano występowanie kaszlu. Z danych z badania klinicznego wynika, że stosowanie proszku do inhalacji TOBI Podhaler było związane z częstszym występowaniem kaszlu niż po zastosowaniu roztworu tobramycyny do nebulizacji (TOBI). Kaszel nie był związany ze skurczem oskrzeli. Prawdopodobieństwo wystąpienia kaszlu podczas leczenia produktem leczniczym TOBI Podhaler jest większe u dzieci w wieku poniżej 13 lat niż u starszych pacjentów.

Jeżeli pojawi się ciągły kaszel wywołany leczeniem produktem TOBI Podhaler, lekarz powinien rozważyć zastosowanie dopuszczonego do obrotu roztworu tobramycyny do nebulizacji jako alternatywnej terapii. Jeżeli kaszel nie ustąpi, należy rozważyć zastosowanie innych antybiotyków.

### Krwioplucie

Krwioplucie jest powikłaniem w przebiegu mukowiscydozy i częściej występuje u dorosłych. Pacjentów, u których występowało krwioplucie (>60 ml) nie kwalifikowano do badań klinicznych, tak więc brak danych na temat stosowania produktu leczniczego TOBI Podhaler w tej grupie pacjentów. Należy to wziąć pod uwagę przed przepisaniem produktu leczniczego TOBI Podhaler, uwzględniając, że stosowanie proszku do inhalacji TOBI Podhaler było związane z częstszym występowaniem kaszlu (patrz powyżej). Stosowanie produktu leczniczego TOBI Podhaler u pacjentów z klinicznie znaczącym krwiopłuciem można rozpocząć lub kontynuować jedynie wtedy, gdy uzna się, że korzyści wynikające z leczenia przeważają ryzyko wywołania późniejszego krwotoku.

### Inne środki ostrożności

Pacjentów przyjmujących jednocześnie aminoglikozydy drogą pozajelitową (lub jakiegokolwiek inne leki mające wpływ na wydalanie nerkowe, takie jak diuretyki) należy monitorować odpowiednią klinicznie metodą, biorąc pod uwagę możliwość kumulowania się toksyczności. Obejmuje to również oznaczanie stężenia tobramycyny w surowicy. U pacjentów z czynnikami ryzyka związanymi z wcześniejszym długotrwałym leczeniem aminoglikozydami może być konieczna ocena czynności nerek i słuchu przed rozpoczęciem leczenia produktem TOBI Podhaler.

Zobacz również rozdział „Monitorowanie stężenia tobramycyny w surowicy” powyżej.

Jeśli przepisuje się produkt leczniczy TOBI Podhaler pacjentowi z rozpoznanymi lub podejrzanymi zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, takimi jak miastenia lub choroba Parkinsona, należy zachować ostrożność. Aminoglikozydy mogą nasilać osłabienie mięśni ze względu na możliwe kuraropodobne działanie na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Rozwój opornych na antybiotyki szczepów *P. aeruginosa* oraz nadkażenia innymi patogenami stanowią ryzyko związane z terapią antybiotykową. W badaniach klinicznych, u niektórych pacjentów leczonych produktem TOBI Podhaler zaobserwowano zwiększenie minimalnego stężenia aminoglikozydów hamującego wzrost drobnoustrojów (MIC, ang. minimum inhibitory concentration) wyizolowanych szczepów *P. aeruginosa*. Zwiększenie wartości MIC w dużej części ustępowało w okresach przerw w przyjmowaniu leku.

Istnieje teoretyczne ryzyko, że u pacjentów leczonych produktem TOBI Podhaler mogą z czasem rozwinąć się szczepy *P. aeruginosa* odporne na tobramycynę podawaną dożylnie (patrz punkt 5.1). Rozwój oporności podczas leczenia tobramycyną podawaną drogą wziewną może ograniczyć możliwości leczenia podczas zaostrzenia choroby, co należy kontrolować.

## Dane dotyczące różnych grup wiekowych

Przeprowadzono trwające sześć miesięcy (3 cykle leczenia) badanie kliniczne, w którym porównywano produkt TOBI Podhaler z roztworem tobramycyny do nebulizacji. Do badania zakwalifikowano dorosłych pacjentów z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *P. aeruginosa*, w większości doświadczonych w przyjmowaniu tobramycyny. Zahamowanie gęstości *P. aeruginosa* w płwocinie było podobne w różnych grupach wiekowych w obu ramionach badania; jednakże wzrost FEV<sub>1</sub> od poziomu początkowego był większy u pacjentów z młodszych grup wiekowych (6 do <20) niż w podgrupie pacjentów dorosłych (20 lat i starsi) w obydwu ramionach badania. Profil reakcji na stosowany produkt leczniczy TOBI Podhaler w porównaniu z roztworem tobramycyny do nebulizacji: patrz również punkt 5.1. Dorośli pacjenci zwykle częściej przerywali, ze względu na tolerancję, leczenie produktem TOBI Podhaler niż roztworem do nebulizacji. Patrz również punkt 4.8.

Jeżeli wystąpią objawy kliniczne pogorszenia się wydolności oddechowej, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego lub alternatywnego leczenia zakażenia szczepami *Pseudomonas*.

Obserwowane korzyści dotyczące czynności płuc i hamowania wzrostu *P. aeruginosa* należy ocenić w kontekście tolerowania produktu leczniczego TOBI Podhaler przez pacjenta.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z wartością pierwszosekundowej natężonej objętości wydechowej (FEV<sub>1</sub>, ang. forced expiratory volume) mieszczącą się w przedziale <25% lub >75% wartości należnej, a także u pacjentów, u których występuje kolonizacja *Burkholderia cepacia*.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu TOBI Podhaler. Na podstawie profilu interakcji tobramycyny podawanej dożylnie lub w aerozolu, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego TOBI Podhaler jednocześnie z innymi produktami leczniczymi mającymi działanie nefrotoksyczne lub ototoksyczne i (lub) bezpośrednio po nich.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego TOBI Podhaler jednocześnie ze związkami o działaniu diuretycznym (takimi jak kwas etakrynowy, furosemid, mocznik lub mannitol podawany dożylnie). Związki te mogą nasilać toksyczność aminoglikozydów poprzez zmianę stężeń antybiotyku w surowicy i tkankach.

Patrz także: informacje dotyczące uprzedniego i jednoczesnego stosowania aminoglikozydów do stosowania ogólnego i diuretyków w punkcie 4.4.

Do innych produktów leczniczych, które mogą nasilać działanie toksyczne aminoglikozydów podawanych drogą pozajelitową, należą:

- amfoterycyna B, cefalotyna, cyklosporyna, takrolimus, polimiksyna (ryzyko nasilenia działania nefrotoksycznego);
- związki platyny (ryzyko nasilenia działania nefrotoksycznego i ototoksycznego);
- antycholinoestery, toksyna botulinowa (wpływ na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe).

W badaniach klinicznych pacjenci stosujący produkt leczniczy TOBI Podhaler nie przerywali przyjmowania dornazy alfa, leków rozszerzających oskrzela, wziewnych kortykosteroidów i makrolidów, nie zaobserwowano żadnych interakcji z tymi lekami.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania tobramycyny podawanej drogą wziewną u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach z użyciem tobramycyny nie wskazują na właściwości teratogenne (patrz punkt 5.3). Jednak aminoglikozydy mogą powodować uszkodzenie płodu (np. wrodzoną głuchotę), jeśli u kobiety ciężarnej osiągają duże stężenie ogólnoustrojowe. Stopień narażenia ogólnoustrojowego po inhalacji produktu leczniczego TOBI Podhaler jest bardzo mały, jednak nie należy stosować produktu leczniczego TOBI Podhaler w czasie ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne, to znaczy, jeśli korzyści dla matki przeważają ryzyko dla płodu. Jeżeli pacjentka stosuje produkt leczniczy TOBI Podhaler w czasie ciąży lub jeśli zajdzie w ciążę w czasie stosowania produktu leczniczego TOBI Podhaler, należy poinformować ją o ryzyku dla płodu.

### Karmienie piersią

Tobramycyna podawana ogólnoustrojowo przenika do mleka kobiecego. Nie wiadomo jakie ilości tobramycyny przenikają do mleka kobiecego po podaniu drogą wziewną, ale szacuje się, że jest to bardzo małe stężenie w związku z małym narażeniem ogólnoustrojowym. Ze względu na ryzyko ototoksyczności i nefrotoksyczności u małych dzieci, decyzję o zakończeniu karmienia piersią lub przerwaniu leczenia produktem TOBI Podhaler należy podjąć biorąc pod uwagę znaczenie leczenia dla matki.

### Płodność

W badaniach na zwierzętach, po podskórnym podaniu leku nie zaobserwowano żadnego wpływu na płodność u samców i samic (patrz punkt 5.3).

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy TOBI Podhaler nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W głównym badaniu klinicznym, porównawczym z inną substancją czynną, dotyczącym bezpieczeństwa stosowania produktu TOBI Podhaler w porównaniu z roztworem tobramycyny do nebulizacji u pacjentów z mukowiscydozą zakażonych *P. aeruginosa*, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: kaszel, mokry kaszel, gorączka, duszność, ból gardła, dysfonia oraz krwioplucie.

W porównawczym z placebo badaniu produktu TOBI Podhaler, do działań niepożądanych zgłaszanych częściej przez pacjentów przyjmujących produkt TOBI Podhaler niż placebo, należały ból gardła i krtani, zaburzenia smaku, dysfonia.

Przeważająca większość działań niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu produktu TOBI Podhaler była lekka lub umiarkowana. Nie stwierdzono różnic w nasileniu działań niepożądanych pomiędzy cyklami leczenia czy też pomiędzy całym czasem leczenia, a okresami, kiedy produkt był przyjmowany.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane podane w Tabeli 1 przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane są uporządkowane w zależności od częstości występowania, przy czym najczęściej występujące działania wymienione są na

początku. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Dodatkowo, dla każdego działania niepożądanego podano również odpowiadającą kategorię częstości występowania zgodnie z następującą konwencją (CIOMS III): bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Częstości podane w Tabeli 1 oparte są na wynikach pochodzących z badania porównawczego z inną substancją czynną.

**Tabela 1 Działania niepożądane**

| <b>Działania niepożądane</b>                                          | <b>Kategoria częstości</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>                                     |                            |
| Utrata słuchu                                                         | Często                     |
| Szumy uszne                                                           | Często                     |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                          |                            |
| Krwioplucie                                                           | Bardzo często              |
| Krwawienie z nosa                                                     | Często                     |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                            |
| Duszność                                                              | Bardzo często              |
| Dysfonia                                                              | Bardzo często              |
| Mokry kaszel                                                          | Bardzo często              |
| Kaszel                                                                | Bardzo często              |
| Świszczący oddech                                                     | Często                     |
| Rzężenie                                                              | Często                     |
| Dyskomfort w klatce piersiowej                                        | Często                     |
| Przekrwienie błony śluzowej nosa                                      | Często                     |
| Skurcz oskrzeli                                                       | Często                     |
| Bezgłos                                                               | Często                     |
| Zmiana zabarwienia płwociny                                           | Częstość nieznana          |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |                            |
| Ból części ustnej gardła                                              | Bardzo często              |
| Wymioty                                                               | Często                     |
| Biegunka                                                              | Często                     |
| Podrażnienie gardła                                                   | Często                     |
| Nudności                                                              | Często                     |
| Zaburzenia smaku                                                      | Często                     |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           |                            |
| Wysypka                                                               | Często                     |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości</b>       |                            |
| Bóle mięśniowo-szkieletowe klatki piersiowej                          | Często                     |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                    |                            |
| Gorączka                                                              | Bardzo często              |
| Złe samopoczucie                                                      | Częstość nieznana          |

#### Opis wybranych działań niepożądanych

W obydwu badaniach klinicznych kaszel był najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym. Jednak w żadnym z badań klinicznych nie zaobserwowano związku pomiędzy wystąpieniem skurczu oskrzeli a wystąpieniem kaszlu.

W badaniu porównawczym z inną substancją czynną, w wybranych ośrodkach przeprowadzono badania słuchu, którym w sumie zostało poddanych około jednej czwartej badanej populacji. W grupie



leczonej produktem TOBI Podhaler u czterech pacjentów wystąpiło znaczące pogorszenie się słuchu, które ustąpiło u trzech z nich i utrzymywało się u jednego.

W otwartym badaniu porównawczym z inną substancją czynną, pacjenci w wieku 20 lat lub starsi zwykle częściej przerywali leczenie produktem leczniczym TOBI Podhaler niż roztworem do nebulizacji; przerwanie leczenia spowodowane wystąpieniem działań niepożądanych stanowiło około połowę przypadków przerwania leczenia każdą z postaci produktu. U dzieci w wieku poniżej 13 lat częściej dochodziło do przerywania leczenia roztworem do nebulizacji TOBI, natomiast u pacjentów w wieku od 13 do 19 lat częstość przerywania leczenia dla obydwu postaci produktu była porównywalna.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Aleje Jerozolimskie 181C  
02-222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie zidentyfikowano objawów niepożądanych specyficznie związanych z przedawkowaniem produktu TOBI Podhaler. Nie określono maksymalnej tolerowanej dobowej dawki produktu TOBI Podhaler. W monitorowaniu przedawkowania pomocne może być oznaczanie stężenia tobramycyny w surowicy. Jeśli wystąpią objawy ostrej toksyczności, produkt TOBI Podhaler należy natychmiast odstawić i zaleca się kontrolowanie czynności nerek. W przypadku nieumyślnego połknięcia kapsułek TOBI Podhaler wystąpienie działań toksycznych jest mało prawdopodobne, gdyż tobramycyna słabo wchłania się z przewodu pokarmowego. W usuwaniu tobramycyny z organizmu pomocna może być hemodializa.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, aminoglikozydy przeciwbakteryjne, kod ATC: J01GB01

#### Mechanizm działania

Tobramycyna jest antybiotykiem aminoglikozydowym wytwarzanym przez *Streptomyces tenebrarius*. Działa głównie poprzez zaburzenie syntezy białka, co prowadzi do zmian w przepuszczalności błony komórkowej, postępującego niszczenia otoczki komórkowej i w końcu do śmierci komórki. Działa bakteriobójczo w stężeniach równych stężeniu hamującemu lub nieco większych.

#### Wartości graniczne

Ustalone wartości graniczne wrażliwości na tobramycynę podawaną pozajelitowo nie są odpowiednie dla produktu leczniczego podawanego w aerozolu.

Plwocina pacjentów z mukowiscydozą wykazuje działanie hamujące miejscową aktywność biologiczną aminoglikozydów stosowanych wziewnie. W związku z tym w celu osiągnięcia zahamowania wzrostu *P. aeruginosa*, stężenia tobramycyny w plwocinie po inhalacji muszą być co

najmniej 10-krotnie większe od minimalnego stężenia hamującego wzrost drobnoustrojów (MIC). W badaniach porównawczych z inną substancją czynną co najmniej u 89% pacjentów wartości MIC dla wyizolowanego od nich szczepu *P. aeruginosa* były co najmniej 15-krotnie mniejsze niż średnie stężenie w płwocinie po przyjęciu dawki leku, zarówno na etapie początkowym, jak i pod koniec trzeciego aktywnego cyklu leczenia.

### Wrażliwość

Z powodu braku uznanych za standardowe wartości granicznych wrażliwości na tobramycynę podawaną drogą wziewną, należy zachować ostrożność podczas określania drobnoustrojów jako wrażliwe lub niewrażliwe na tobramycynę podawaną wziewnie.

Nie ustalono dokładnie klinicznego znaczenia zmian w MIC tobramycyny dla *P. aeruginosa* w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą. Badania kliniczne dotyczące roztworu tobramycyny podawanej drogą wziewną (TOBI) wykazały niewielkie zwiększenie minimalnych stężeń tobramycyny, amikacyny i gentamycyny, hamujących wzrost badanych wyizolowanych szczepów *P. aeruginosa*. W otwartych, przedłużonych badaniach każde dodatkowe 6 miesięcy leczenia spowodowało nieznaczące zwiększenie w skali podobnej do obserwowanej w trwających 6 miesięcy porównawczych z placebo.

Oporność na tobramycynę rozwija się poprzez różne mechanizmy. Głównym mechanizmem oporności jest aktywne usuwanie antybiotyku z komórki oraz inaktywacja antybiotyku przez enzymy modyfikujące. Unikalne cechy przewlekłych zakażeń wywołanych przez *P. aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, takie jak warunki beztlenowe oraz wysoka częstotliwość występowania mutacji genetycznych, mogą również być istotnymi czynnikami warunkującymi zmniejszoną wrażliwość *P. aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą.

Na podstawie danych z badań *in vitro* i (lub) badań klinicznych stwierdzono, że drobnoustroje będące przyczyną zakażeń płuc u pacjentów z mukowiscydozą mogą reagować na leczenie produktem leczniczym TOBI Podhaler następująco:

|             |                                                                                                       |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wrażliwe    | <i>Pseudomonas aeruginosa</i><br><i>Haemophilus influenzae</i><br><i>Staphylococcus aureus</i>        |
| Niewrażliwe | <i>Burkholderia cepacia</i><br><i>Stenotrophomonas maltophilia</i><br><i>Alcaligenes xylosoxidans</i> |

### Doświadczenie kliniczne

Na program badań klinicznych fazy III produktu TOBI Podhaler składały się dwa badania, do których zakwalifikowano 612 pacjentów z rozpoznaną klinicznie mukowiscydozą. Rozpoznanie mukowiscydozy zostało potwierdzone oznaczeniem stężenia chlorków w pocie (test potowy z zastosowaniem jontoforezy pilokarpinowej) lub wykazaniem powodujących tę chorobę mutacji w obu allelach białka CFTR (ang. cystic fibrosis transmembrane regulator) albo wykazaniem charakterystycznej dla mukowiscydozy nieprawidłowej przeznabłonkowej różnicy potencjałów w jamie nosowej.

W badaniu porównawczym z placebo uczestniczyli pacjenci w wieku od 6 do  $\leq 22$  lat z początkowym FEV<sub>1</sub> pomiędzy 25% i 84% wartości należnej dla wieku, płci i wzrostu w oparciu o kryteria Knudsona. W badaniu porównawczym z inną substancją czynną uczestniczyli pacjenci w wieku >6 lat (zakres od 6 do 66 lat) z początkowym FEV<sub>1</sub> pomiędzy 24% i 76% wartości należnej. Dodatkowo, wszyscy pacjenci byli zakażeni *P. aeruginosa*, co potwierdzono wykrywając bakterie w płwocinie lub gardle (lub w materiale pobranym podczas płukania oskrzelowo-pęcherzykowego) w ciągu 6 miesięcy przed skринingiem, jak również w próbce płwociny pobranej podczas wizyty skринingowej.

W randomizowanym, wielośrodowym, porównawczym z placebo, badaniu z podwójnie ślepą próbą, 112 mg produktu TOBI Podhaler (4 kapsułki po 28 mg) podawano dwa razy na dobę przez trzy cykle

składające się z 28 dni przyjmowania leku i 28 dni przerwy w przyjmowaniu leku (całkowity czas leczenia wynosił 24 tygodnie). Pacjenci przydzieleni do grupy otrzymującej placebo, przez pierwszy cykl leczenia otrzymywali placebo, a w kolejnych dwóch cyklach produkt TOBI Podhaler. Pacjenci biorący udział w tym badaniu nie byli narażeni na działanie tobramycyny podawanej drogą wziewną przez co najmniej 4 miesiące przed rozpoczęciem badania.

Przyjmowanie produktu leczniczego TOBI Podhaler znacząco poprawiało, w porównaniu z placebo, czynność płuc, co wykazano jako względne zwiększenie odsetka wartości należnej FEV<sub>1</sub>, wynoszącej około 13% po 28 dniach leczenia. Poprawa czynności płuc, którą osiągnięto w czasie pierwszego cyklu leczenia, utrzymała się podczas dwóch kolejnych cykli leczenia produktem TOBI Podhaler.

Gdy pacjenci z grupy przyjmującej placebo zaczęli przyjmować produkt TOBI Podhaler na początku drugiego cyklu leczenia, zaobserwowano podobną poprawę w stosunku do stanu początkowego w odsetku wartości należnej FEV<sub>1</sub>. Leczenie produktem TOBI Podhaler przez 28 dni powodowało istotnie statystycznie zmniejszenie stężenia *P. aeruginosa* w płwocinie [średnia różnica w porównaniu z placebo w liczbie jednostek tworzących kolonie (CFU) wynosiła około 2,70 log<sub>10</sub>].

W drugim otwartym wieloośrodkowym badaniu pacjenci otrzymywali albo produkt TOBI Podhaler (112 mg), albo roztwór tobramycyny do nebulizacji (TOBI) o stężeniu 300 mg/5 ml, podawane dwa razy na dobę przez trzy cykle. Większość pacjentów stanowili dorośli z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *P. aeruginosa*, otrzymujący tobramycynę.

Leczenie zarówno produktem TOBI Podhaler, jak i roztworem tobramycyny do nebulizacji 300 mg/5 ml (TOBI) powodowało względne zwiększenie się odsetka wartości należnej FEV<sub>1</sub> o odpowiednio, 5,8% i 4,7% od stanu początkowego do 28. dnia trzeciego cyklu leczenia. Zwiększenie się odsetka wartości należnej FEV<sub>1</sub> było większe w grupie leczonej produktem TOBI Podhaler, a różnica w porównaniu z grupą przyjmującą roztwór TOBI do nebulizacji nie była statystycznie znacząca. Chociaż poprawa czynności płuc obserwowana w tym badaniu była mniejsza, można to wytłumaczyć uprzednim leczeniem tej populacji pacjentów tobramycyną podawaną drogą wziewną. Ponad połowa pacjentów w obydwu grupach stosujących produkt leczniczy TOBI Podhaler oraz roztwór do nebulizacji TOBI otrzymała nowe (dodatkowe) antybiotyki przeciw bakteriom *Pseudomonas* (odpowiednio 64,9% oraz 54,5%, różnica dotyczyła głównie cyprofloksacyny podawanej doustnie). Odsetek pacjentów, u których była konieczna hospitalizacja z powodu zaburzeń oddechowych, wynosił 24,4% wśród pacjentów stosujących produkt leczniczy Tobi Podhaler i 22,0% wśród stosujących roztwór do nebulizacji TOBI.

Odnotowano zależność zmian wartości FEV<sub>1</sub> od wieku. U pacjentów w wieku <20 lat zwiększenie się odsetka wartości należnej FEV<sub>1</sub> od stanu początkowego było większe: 11,3% dla produktu TOBI Podhaler i 6,9% dla roztworu do nebulizacji po 3 cyklach leczenia. Obserwowano liczbowo mniejsze wartości odpowiedzi u pacjentów w wieku ≥20 lat: zmiany FEV<sub>1</sub> od stanu początkowego obserwowane u pacjentów w wieku ≥20 lat były mniejsze (0,3% dla produktu TOBI Podhaler i 0,9% dla roztworu do nebulizacji TOBI).

Ponadto poprawę należnej wartości FEV<sub>1</sub>, wynoszącą 6 punktów procentowych, uzyskano u około 30% dorosłych pacjentów stosujących produkt leczniczy TOBI Podhaler i u 36% dorosłych pacjentów stosujących roztwór do nebulizacji TOBI.

Leczenie produktem leczniczym TOBI Podhaler przez 28 dni spowodowało istotnie statystycznie zmniejszenie się zagęszczenia *P. aeruginosa* w płwocinie (-1,61 log<sub>10</sub> CFU), podobnie jak i leczenie roztworem do nebulizacji (-0,77 log<sub>10</sub> CFU). Hamowanie zagęszczenia *P. aeruginosa* w płwocinie było podobne we wszystkich grupach wiekowych w obydwu ramionach badania. W obydwu badaniach zaobserwowano tendencję do nawrotu zagęszczenia *P. aeruginosa* po okresie 28 dni od przerwania leczenia, co ustępowało po kolejnych 28 dniach od ponownego zastosowania leczenia.

W badaniu porównawczym z inną substancją czynną podawanie dawki produktu TOBI Podhaler było szybsze, ze średnią różnicą wynoszącą około 14 minut (6 minut w porównaniu do 20 minut w przypadku roztworu do nebulizacji). W każdym cyklu leczenia poczucie wygody dla pacjenta i ogólne

zadowolenie z leczenia odnotowane przez pacjentów (wyniki uzyskane na podstawie kwestionariuszy wypełnionych przez pacjentów) były większe w grupie stosującej produkt TOBI Podhaler niż w grupie przyjmującej roztwór tobramycyny do nebulizacji.

Wyniki z badań bezpieczeństwa stosowania, patrz punkt 4.8.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego TOBI Podhaler w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażenia płuc wywołanego *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Uważa się, że ogólnoustrojowe narażenie na tobramycynę po przyjęciu produktu TOBI Podhaler wynika głównie z porcji leku przyjętej w inhalacji, gdyż tobramycyna podawana drogą wziewną nie podlega znaczącemu wchłanianiu.

#### *Stężenia w surowicy*

Po inhalacji pojedynczej dawki 112 mg (4 kapsułki po 28 mg) produktu TOBI Podhaler u pacjentów z mukowiscydozą, maksymalne stężenie tobramycyny w surowicy ( $C_{max}$ ) wynosiło  $1,02 \pm 0,53 \mu\text{g/ml}$  (średnia  $\pm$  SD), a średni czas potrzebny na osiągnięcie maksymalnego stężenia ( $T_{max}$ ) to jedna godzina. Dla porównania, po inhalacji pojedynczej dawki 300 mg tobramycyny w roztworze do nebulizacji (TOBI), stężenie tobramycyny  $C_{max}$  wynosiło  $1,04 \pm 0,58 \mu\text{g/ml}$ , a średni czas  $T_{max}$  wynosił jedną godzinę. Stopień narażenia ogólnoustrojowego, mierzony jako pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC, ang. area under the curve) był również podobny po podaniu dawki 112 mg produktu TOBI Podhaler i dawki 300 mg roztworu tobramycyny do nebulizacji. Po zakończeniu cyklu 4 tygodni podawania produktu TOBI Podhaler (112 mg dwa razy na dobę) maksymalne stężenie tobramycyny w surowicy godzinę po zastosowaniu wynosiło  $1,99 \pm 0,59 \mu\text{g/ml}$ .

#### *Stężenia w płwocinie*

Po inhalacji pojedynczej dawki 112 mg (4 kapsułki po 28 mg) produktu TOBI Podhaler u pacjentów z mukowiscydozą, maksymalne stężenie tobramycyny ( $C_{max}$ ) w płwocinie wynosiło  $1047 \pm 1080 \mu\text{g/g}$  (średnia  $\pm$  SD). Dla porównania, po inhalacji pojedynczej dawki 300 mg z roztworu tobramycyny do nebulizacji (TOBI), stężenie tobramycyny  $C_{max}$  w płwocinie wynosiło  $737,3 \pm 1028,4 \mu\text{g/g}$ . Zmienność parametrów farmakokinetycznych była większa w płwocinie niż w surowicy.

### Dystrybucja

W analizie populacyjnej właściwości farmakokinetycznych produktu TOBI Podhaler u pacjentów z mukowiscydozą obserwowana objętość dystrybucji tobramycyny w kompartmentcie centralnym u typowego pacjenta z mukowiscydozą została oszacowana na 84,1 litra. Chociaż pokazano, że objętość ta zmienia się zależnie od indeksu masy ciała (BMI, ang. body mass index) i czynności płuc (wyrażanej jako odsetek wartości należnej  $FEV_1$ ), symulacje oparte na modelu wykazały, że zmiany BMI lub czynności płuc nie mają znaczącego wpływu na stężenia maksymalne ( $C_{max}$ ) i średnie ( $C_{trough}$ ).

### Metabolizm

Tobramycyna nie jest metabolizowana i jest głównie wydalana w niezmienionej postaci z moczem.

## Eliminacja

Tobramycyna podlega eliminacji z krążenia głównie poprzez przesączanie kłębuszkowe niezmienionego związku. Obserwowany okres półtrwania tobramycyny w surowicy po inhalacji pojedynczej dawki 112 mg produktu TOBI Podhaler u pacjentów z mukowiscydozą wynosił około 3 godzin i był zgodny z okresem półtrwania tobramycyny podawanej w inhalacji roztworem tobramycyny do nebulizacji 300 mg/5 ml (TOBI).

W analizie populacyjnej właściwości farmakokinetycznych produktu leczniczego TOBI Podhaler u pacjentów z mukowiscydozą w wieku od 6 do 66 lat, pozorny klirens tobramycyny z surowicy oszacowano na 14 l/h. Analiza ta nie wykazała różnic we właściwościach farmakokinetycznych w zależności od płci lub wieku.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród wskazują, że głównym zagrożeniem dla ludzi jest działanie nefrotoksyczne i ototoksyczne. Zwykle działania toksyczne występują, kiedy stężenie ogólnoustrojowe tobramycyny jest większe niż stężenie osiągnięte po inhalacji zalecanych dawek leczniczych.

Badania nad działaniem rakotwórczym dotyczące tobramycyny podawanej drogą wziewną nie wykazały zwiększenia częstości występowania jakichkolwiek nowotworów. W wielu testach dotyczących genotoksyczności nie wykazano genotoksycznych właściwości tobramycyny.

Nie prowadzono żadnych badań toksykologicznych dotyczących wpływu tobramycyny podawanej drogą wziewną na proces rozmnażania. Jednak podskórne podanie tobramycyny podczas organogenezy nie wywoływało działania teratogennego ani toksycznego na zarodek. U królików podawanie bardzo toksycznych dawek (np. nefrotoksycznych) ciężarnym samicom prowadziło do samoistnych poronień i śmierci. Na podstawie danych z badań na zwierzętach nie można wykluczyć ryzyka działania toksycznego (np. ototoksycznego) podczas narażenia na lek w życiu płodowym.

U szczurów podskórne podanie tobramycyny nie miało wpływu na zachowania godowe i nie zaburzało płodności u samców i samic.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki

1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina (DSPC)  
Wapnia chlorek  
Kwas siarkowy (do regulacji pH)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

Inhalator Podhaler i jego futerał należy wyrzucić tydzień po pierwszym użyciu.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Kapsułki TOBI Podhaler należy zawsze przechowywać w blisterze w celu ochrony przed wilgocią i wyjmować je wyłącznie bezpośrednio przed użyciem.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Kapsułki twarde w blisterach z PVC/PA/Al/PVC-PET/Al.

Inhalator Podhaler i jego futerał wykonane są z plastiku (polipropylen).

Produkt leczniczy TOBI Podhaler dostępny jest w opakowaniach z liczbą kapsułek wystarczającą do przeprowadzenia miesięcznej terapii, zawierających 4 pudełka do tygodniowej terapii i zapasowy inhalator Podhaler wraz z futerałem. Każde pudełko do tygodniowej terapii zawiera 56 kapsułek po 28 mg (7 blisterów po 8 kapsułek) i inhalator Podhaler wraz z futerałem.

Wielkości opakowań:

56 kapsułek i jeden inhalator

224 (4 × 56) kapsułki i 5 inhalatorów (miesięczne opakowanie zbiorcze)

448 (8 × 56) kapsułek i 10 inhalatorów (dwa miesięczne opakowania zbiorcze owinięte folią)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Kapsułki TOBI Podhaler należy używać wyłącznie z inhalatorem Podhaler. Nie stosować jakichkolwiek innych inhalatorów.

Kapsułki TOBI Podhaler należy zawsze przechowywać w blisterze i należy je wyjmować wyłącznie bezpośrednio przed użyciem. Inhalator Podhaler i jego futerał można używać przez 7 dni, a po tym czasie należy go wyrzucić i zastąpić nowym. Jeśli nie używa się inhalatora Podhaler, należy go przechowywać w szczelnie zamkniętym futerał.

Ogólne instrukcje użycia podano poniżej, natomiast bardziej szczegółowe instrukcje znajdują się w ulotce dla pacjenta.

1. Dokładnie umyć i wysuszyć ręce.
2. Bezpośrednio przed użyciem wyjąć inhalator Podhaler z futerału. Obejrzeć inhalator, aby upewnić się, że nie jest uszkodzony lub zabrudzony.
3. Trzymając główną część inhalatora odkręcić i usunąć z niego ustnik. Położyć ustnik na czystej suchej powierzchni.
4. Rozdzielić dawki poranne i wieczorne z blistra z kapsułkami.
5. Zderzyć folię z blistra z kapsułkami, aby odsłonić jedną kapsułkę TOBI Podhaler, i wyjąć kapsułkę z blistra.
6. Natychmiast włożyć kapsułkę do komory inhalatora. Założyć ustnik i mocno go przykręcić aż do wycucia oporu. Ustnika nie należy przykręcać zbyt mocno.
7. Aby nakłuć kapsułkę, należy trzymać inhalator ustnikiem do dołu i zdecydowanie, najdalej jak to możliwe, wcisnąć przycisk kciukiem, a następnie zwolnić przycisk.
8. Wykonać głęboki wydech z dala od inhalatora.
9. Szczelnie objąć ustnik ustami. Głęboko wciągnąć proszek za pomocą jednego długiego wdechu.
10. Wyjąć inhalator z ust i wstrzymać oddech na około 5 sekund, następnie wykonać normalny wydech z dala od inhalatora.
11. Po wykonaniu kilku normalnych oddechów z dala od inhalatora, wykonać drugą inhalację z tej samej kapsułki.
12. Odkręcić ustnik i usunąć kapsułkę z komory inhalatora.
13. Obejrzeć zużytą kapsułkę. Powinna być przekłuta i pusta.
  - Jeżeli kapsułka wygląda na przekłutą, ale nadal znajduje się w niej proszek, należy

- ponownie włożyć ją do inhalatora i wykonać kolejne dwie inhalacje. Ponownie obejrzyć kapsułkę.
- Jeżeli kapsułka nie wygląda na przekłutą, należy ponownie włożyć ją do inhalatora, zdecydowanie wcisnąć przycisk, najdalej jak to jest możliwe, i zrobić dwie kolejne inhalacje. Jeżeli teraz kapsułka jest nadal pełna i nadal nie została przekłuta, należy zastąpić inhalator inhalatorem zapasowym i ponownie przeprowadzić inhalację.
14. Wyrzucić pustą kapsułkę.
  15. Przeprowadzić inhalację pozostałych 3 kapsułek wchodzących w skład dawki, postępując zgodnie z opisem podanym powyżej począwszy od punktu 5.
  16. Założyć ustnik i przykręcić go mocno do momentu napotkania oporu. Po przyjęciu całkowitej dawki (4 kapsułki), wytrzeć ustnik czystą suchą ściereczką.
  17. Włożyć inhalator do futerału i szczelnie go zamknąć. Nie myć inhalatora wodą.

Patrz również punkt 4.2.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlandia

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/10/652/001-003

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lipca 2011  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 lutego 2016

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

04/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>