

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

TOBI Podhaler 28 mg pó para inalação, cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 28 mg de tobramicina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para inalação, cápsula

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

Devem ser tidas em consideração as recomendações oficiais sobre a utilização apropriada de agentes anti-bacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

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

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

O tratamento com TOBI Podhaler deve ser continuado ciclicamente, enquanto o médico considerar que o doente obtém benefício clínico do tratamento com TOBI Podhaler, tendo em conta que não estão disponíveis dados de segurança de longa duração para TOBI Podhaler. Caso se torne evidente uma deterioração da função pulmonar, deve ser considerada terapêutica anti-pseudomonas adicional ou alternativa. Ver também informação sobre benefício clínico e tolerabilidade nas secções 4.4, 4.8 e 5.1.

Populações especiais

Doentes idosos (≥65 anos)

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

Doentes com compromisso renal

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

Ver também a secção 4.4 para informação sobre nefrotoxicidade.

Doentes com compromisso hepático

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

Doentes após transplante de órgãos

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

Doentes pediátricos com menos de 6 anos de idade

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

Modo de administração

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

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

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

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

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa e a qualquer aminoglicosido, ou a qualquer um dos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ototoxicidade

Foi notificada ototoxicidade, manifestada como toxicidade auditiva (perda de audição) e toxicidade vestibular, com aminoglicosidos parentéricos. A toxicidade vestibular pode manifestar-se por vertigens, ataxia ou tonturas. Os acufenos podem ser um sintoma premonitório de ototoxicidade pelo que o aparecimento deste sintoma requer precaução.

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

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

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

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

Nefrotoxicidade

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

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

Monitorização das concentrações séricas de tobramicina

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

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

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

Broncospasmo

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

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

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

Tosse

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

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

Hemoptises

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

Outras precauções

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

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

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

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

Existe o risco teórico de que, com o tempo, os doentes tratados com TOBI Podhaler possam desenvolver isolados de *P. aeruginosa* resistentes à tobramicina intravenosa (ver secção 5.1). O desenvolvimento de resistências durante a terapêutica com tobramicina inalada pode limitar as opções de tratamento durante as exacerbações agudas; isto deve ser monitorizado.

Dados em diferentes grupos etários

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

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

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

A segurança e eficácia não foram estudadas em doentes com volume expiratório máximo no 1 segundo (VEMS) <25% ou >75% do previsto, ou em doentes colonizados por *Burkholderia cepacia*.

Não estão disponíveis dados de segurança de longa duração para TOBI Podhaler.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de tobramicina por via inalatória em mulheres grávidas. Os estudos em animais com tobramicina não indicaram um efeito teratogénico (ver secção 5.3). No entanto, os aminoglicosídeos podem causar danos fetais (por ex. surdez congénita) quando se atingem concentrações sistémicas elevadas numa mulher grávida. A exposição sistémica após a inalação de TOBI Podhaler é muito baixa; no entanto, TOBI Podhaler não deve ser usado durante a gravidez, a não ser que claramente necessário, *i.e.*, quando os benefícios para a mãe superarem os riscos para o feto. As doentes que utilizam TOBI Podhaler durante a gravidez, ou que engravidem durante o tratamento com TOBI Podhaler, devem ser informadas dos riscos potenciais para o feto.

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Com base no perfil farmacodinâmico e nas reacções adversas notificadas, não é expectável que TOBI Podhaler afecte negativamente a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não foram efectuados estudos específicos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reacções adversas mais frequentemente notificadas no principal estudo clínico de segurança, com controlo activo, com TOBI Podhaler *versus* solução para inalação por nebulização de tobramicina (TOBI), em doentes com fibrose quística com infecção por *P. aeruginosa* foram tosse, doença pulmonar, tosse produtiva, pirexia, dispneia, dor orofaríngea e disfonia.

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

Não estão disponíveis dados de segurança de longa duração para TOBI Podhaler (ver também as secções 4.4 e 5.1).

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

Resumo tabelado das reacções adversas

Um total de 395 doentes com fibrose quística e infecção por *P. aeruginosa* foram tratados com TOBI Podhaler duas vezes por dia em dois estudos controlados de Fase III: 308 no estudo de segurança principal, com controlo activo (com TOBI, tobramicina 300 mg/5 ml solução para inalação por nebulização como comparador) e 87 num estudo de eficácia controlado com placebo. Do total de 395 doentes, 68 tinham entre 6 e 12 anos de idade, 108 tinham entre 13 e 19 anos e 219 tinham 20 anos de idade ou mais.

No grupo TOBI Podhaler dos estudos, TOBI Podhaler foi administrado em 3 ciclos de tratamento (24 semanas). Um ciclo consiste em 28 dias de tratamento seguidos por 28 dias sem tratamento.

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

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

Tabela 1 Reacções adversas

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

Descrição de reacções adversas seleccionadas

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

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

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

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de acção

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

Limites

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

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

Susceptibilidade

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

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

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

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

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

Experiência clínica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Para resultados de segurança, ver secção 4.8.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submissão dos resultados de estudos com tobramicina inalada em um ou mais sub-grupos da população pediátrica de doentes com fibrose quística com infecção/colonização pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Concentrações séricas: Após inalação de uma dose única de 112 mg (4 x cápsulas de 28 mg) de TOBI Podhaler em doentes com fibrose quística, a concentração sérica máxima (C_{max}) de tobramicina foi de 1,02 ± 0,53 µg/ml (média ± DP) e a mediana do tempo até atingir a concentração pico (T_{max}) foi de uma hora. Comparativamente, após inalação de uma dose única de 300 mg/5 ml de tobramicina

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

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

Distribuição

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

Biotransformação

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

Eliminação

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

Não foram realizados estudos de toxicidade reproductiva com a tobramicina administrada por via inalatória. No entanto, a administração subcutânea de tobramicina durante a organogénese não foi teratogénica nem embriotóxica. Em coelhos fêmeas, doses com toxicidade grave para as mães (*i.e.*, nefrotoxicidade) levaram à ocorrência de abortos espontâneos e morte. Com base nos dados disponíveis em animais, não pode excluir-se o risco de toxicidade (ex. ototoxicidade) com níveis de exposição pré-natal.

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

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

Cloreto de cálcio

Ácido sulfúrico (para ajuste de pH)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

3 anos

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

6.4 Precauções especiais de conservação

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

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

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

Dimensões de embalagem:

56 cápsulas e 1 inalador

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

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

As cápsulas de TOBI Podhaler devem ser sempre conservadas no blister, e serem apenas retiradas imediatamente antes da utilização. Cada dispositivo Podhaler e a sua caixa são usados durante sete dias e depois rejeitados e substituídos. Conserve o dispositivo Podhaler na sua caixa bem fechada quando não estiver a utilizá-lo.

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

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

Ver também a secção 4.2.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

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

EU/0/00/000/000-000

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL
PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO**

A TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex RH12 5AB
Reino Unido

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Medicamento sujeito a receita médica.

• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

Não aplicável.

• OUTRAS CONDIÇÕES

Sistema de farmacovigilância

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que o sistema de farmacovigilância, tal como descrito na versão 8 apresentada no Módulo 1.8.1. do Pedido da Autorização de Introdução no Mercado, está implementado e em funcionamento antes e enquanto o produto estiver no mercado.

Plano de Gestão do Risco

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado compromete-se a efectuar os estudos e as actividades de farmacovigilância adicionais detalhadas no Plano de Farmacovigilância, tal como acordado na versão 1.0 datada de 22 de Setembro de 2010 do Plano de Gestão do Risco (PGR) apresentado no Módulo 1.8.2. do Pedido da Autorização de Introdução no Mercado, assim como todas as actualizações subsequentes do PGR acordadas pelo CHMP.

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, qualquer actualização do PGR deve ser submetido ao mesmo tempo que o Relatório Periódico de Segurança (RPS) seguinte.

Além disso, deve ser submetido um PGR actualizado

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas actuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas actividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objectivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM DE EMBALAGEM UNITÁRIA (INCLUÍDO BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TOBI Podhaler 28 mg pó para inalação, cápsulas
Tobramicina

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

Cada cápsula contém 28 mg de tobramicina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56 pó para inalação, cápsulas + 1 inalador

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
4 cápsulas = 1 dose
Não pressione a cápsula através do blister.
Separe ao longo do picotado primeiro longitudinal e depois transversalmente, conforme indicado nas figuras (1) e (2).
Depois, destaque o alumínio do blister até revelar cada cápsula, conforme indicado na figura 3.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

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

EU/0/00/000/000

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

TOBI Podhaler

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO SEMANAL DE EMBALAGEM MÚLTIPLA (EXCEPTO BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

TOBI Podhaler 28 mg pó para inalação, cápsulas
Tobramicina

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

Cada cápsula contém 28 mg de tobramicina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56 pó para inalação, cápsulas + 1 inalador

Componente de uma embalagem múltipla contendo 4 embalagens (cada uma contendo 56 cápsulas + 1 inalador) e um inalador de reserva.

Embalagem semanal. Componente de uma embalagem múltipla, consistindo em 2 embalagens mensais, cada uma contendo 4 embalagens semanais + um inalador de reserva.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via inalatória

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização com o inalador contido na embalagem.

Conserve sempre o inalador na sua caixa.

Não engula as cápsulas.

4 cápsulas = 1 dose

Levante aqui para abrir.

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

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4 cápsulas = 1 dose

Não pressione a cápsula através do blister.

Separe ao longo do picotado primeiro longitudinal e depois transversalmente, conforme indicado nas figuras (1) e (2).

Depois, destaque o alumínio do blister até revelar cada cápsula, conforme indicado na figura 3.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

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

EU/0/00/000/000

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

TOBI Podhaler

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM DE EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TOBI Podhaler 28 mg pó para inalação, cápsulas
Tobramicina

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

Cada cápsula contém 28 mg de tobramicina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

224 pó para inalação, cápsulas + 5 inaladores
Embalagem múltipla contendo 4 embalagens (cada uma contendo 56 cápsulas + 1 inalador) e um inalador de reserva.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via inalatória.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização com o inalador contido na embalagem.

Conserve sempre o inalador na sua caixa.

Não engula as cápsulas.

Levante aqui para abrir.

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

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

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

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

São necessárias QUATRO cápsulas para UMA dose completa.

4 cápsulas = 1 dose

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

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

EU/0/00/000/000

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

TOBI Podhaler

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

TOBI Podhaler 28 mg pó para inalação, cápsulas
Tobramicina

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

Cada cápsula contém 28 mg de tobramicina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

224 pó para inalação, cápsulas + 5 inaladores
Embalagem mensal. Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens mensais, cada uma contendo 4 embalagens semanais + um inalador de reserva.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via inalatória.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização com o inalador contido na embalagem.

Conserve sempre o inalador na sua caixa.

Não engula as cápsulas.

Levante aqui para abrir.

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

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

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

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

São necessárias QUATRO cápsulas para UMA dose completa.

4 cápsulas = 1 dose

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

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

EU/0/00/000/000

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

TOBI Podhaler

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

TOBI Podhaler 28 mg pó para inalação, cápsulas
Tobramicina

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

Cada cápsula contém 28 mg de tobramicina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

448 pó para inalação, cápsulas + 10 inaladores
Embalagem múltipla consistindo em 2 embalagens mensais, cada uma contendo 4 embalagens semanais + um inalador de reserva.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

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

EU/0/00/000/000

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

TOBI Podhaler

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

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

TOBI Podhaler 28 mg pó para inalação, cápsulas
Tobramicina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

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

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INSTRUÇÕES PARA O UTILIZADOR

TOBI Podhaler 28 mg pó para inalação, cápsulas Tobramicina

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é TOBI Podhaler e para que é utilizado
2. Antes de tomar TOBI Podhaler
3. Como tomar TOBI Podhaler
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar TOBI Podhaler
6. Outras informações
Instruções para a utilização do inalador Podhaler (*ver verso*)

1. O QUE É TOBI PODHALER E PARA QUE É UTILIZADO

O que é TOBI Podhaler

TOBI Podhaler é um pó para inalação que está contido em cápsulas. TOBI Podhaler contém um medicamento chamado tobramicina, que é um antibiótico. Este antibiótico pertence a uma classe chamada aminoglicosidos.

Para que é utilizado TOBI Podhaler

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

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

Como funciona TOBI Podhaler

Quando inala TOBI Podhaler, o antibiótico pode entrar directamente nos seus pulmões para combater a bactéria causadora da infecção e para melhorar a sua função pulmonar.

O que é a *Pseudomonas aeruginosa*

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

2. ANTES DE TOMAR TOBI PODHALER

Não tome TOBI Podhaler

- **se tem alergia** (hipersensibilidade) à tobramicina, a qualquer tipo de antibiótico aminoglicosídico, ou a qualquer outro componente de TOBI Podhaler (listados na secção 6).

Se tal se aplicar a si, **informe o seu médico sem tomar TOBI Podhaler**.

Se pensa que pode ser alérgico, peça conselho ao seu médico.

Tome especial cuidado com TOBI Podhaler

Informe o seu médico se alguma vez teve alguma das seguintes situações:

- problemas de audição (incluindo ruídos nos ouvidos e tonturas)
- problemas de rins
- dificuldade em respirar fora do habitual com pieira ou tosse, aperto no peito
- sangue na expectoração (a substância que sai com a tosse)
- fraqueza muscular que perdura ou se grava com o tempo, um sintoma muitas vezes relacionado com situações como miastenia ou doença de Parkinson.

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

TOBI Podhaler pode ser administrado a crianças e adolescentes com 6 anos de idade e mais velhos.

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

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

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

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

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

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

Ao tomar TOBI Podhaler com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

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

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

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

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

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

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

Gravidez e aleitamento

Se pretender engravidar ou estiver grávida, deve falar com o seu médico sobre a possibilidade deste medicamento causar qualquer dano a si ou ao seu filho por nascer.

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

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

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

3. COMO TOMAR TOBI PODHALER

Tomar TOBI Podhaler sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

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

Que quantidade de TOBI Podhaler tomar

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

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

Quando tomar TOBI Podhaler

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

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

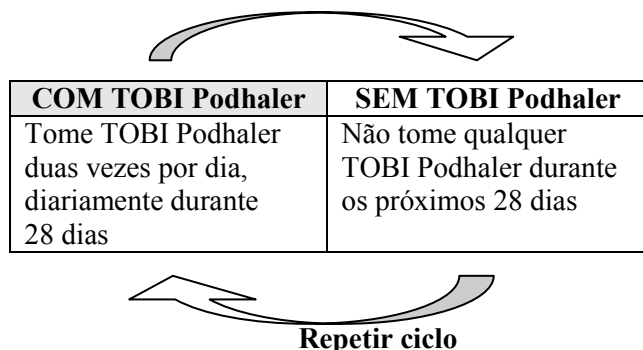
Se estiver a fazer outros tratamentos inalados diferentes e a seguir outros tratamentos para a fibrose quística, deve tomar TOBI Podhaler após todas essas terapêuticas. Por favor verifique a ordem da toma dos medicamentos com o seu médico.

Como tomar TOBI Podhaler

- Não engula as cápsulas.
- Utilize as cápsulas apenas com o inalador contido nesta embalagem. As cápsulas devem manter-se no blister até que necessite de as utilizar.
- Quando iniciar uma nova embalagem semanal de cápsulas, utilize o novo inalador que é fornecido na embalagem. Cada inalador deve apenas ser utilizado durante 7 dias.
- Por favor leia as instruções no final deste folheto para mais informações sobre como usar o inalador.

Durante quanto tempo tomar TOBI Podhaler

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



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

Se tomar mais TOBI Podhaler do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar TOBI Podhaler

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

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

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, TOBI Podhaler pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

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

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

Os efeitos secundários podem ocorrer com certas frequências, que são definidas como se segue:

- muito frequentes: afectam mais de 1 doente em 10
- frequentes: afectam 1 a 10 doentes em 100
- pouco frequentes: afectam 1 a 10 doentes em 1.000
- raros: afectam 1 a 10 doentes em 10.000
- muito raros: afectam menos de 1 doente em 10.000
- desconhecido: a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

Alguns efeitos secundários podem ser graves

- dificuldade em respirar fora do habitual com pieira ou tosse e pressão no peito (frequente).

Se ocorrer qualquer uma destas situações, **pare de tomar TOBI Podhaler e informe imediatamente o seu médico.**

- Tossir sangue (muito frequente)
- Diminuição da audição (zumbidos nos ouvidos é um potencial sinal de alerta para perda de audição), ruídos (tais como assobios) nos ouvidos (frequente).

Se sentir qualquer um destes efeitos secundários, **informe imediatamente o seu médico.**

Outros efeitos secundários podem incluir:

Muito frequentes

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

Frequentes

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

Se qualquer uma destas situações o afectar com gravidade, **informe o seu médico.**

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR TOBI PODHALER

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

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

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de TOBI Podhaler

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

Qual o aspecto de TOBI Podhaler e conteúdo da embalagem

TOBI Podhaler 28 mg, pó para inalação, cápsulas consiste num pó branco ou esbranquiçado para inalação contido em cápsulas duras transparentes, incolores com “NVR AVCI” impresso com tinta azul numa das partes da cápsula e o logótipo da Novartis impresso em azul na outra parte.

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

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

Estão disponíveis as seguintes dimensões de embalagem:

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

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

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

Poderão não ser comercializadas todas as embalagens no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

Fabricante

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

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

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 550 8888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 77

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

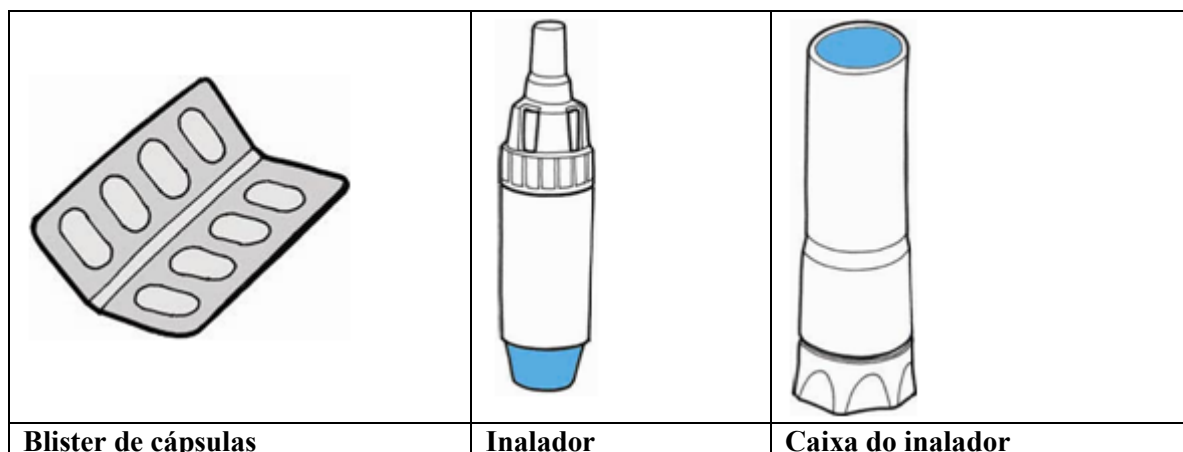
INSTRUÇÕES PARA A UTILIZAÇÃO DO DISPOSITIVO PODHALER

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

No interior da sua embalagem semanal de TOBI Podhaler

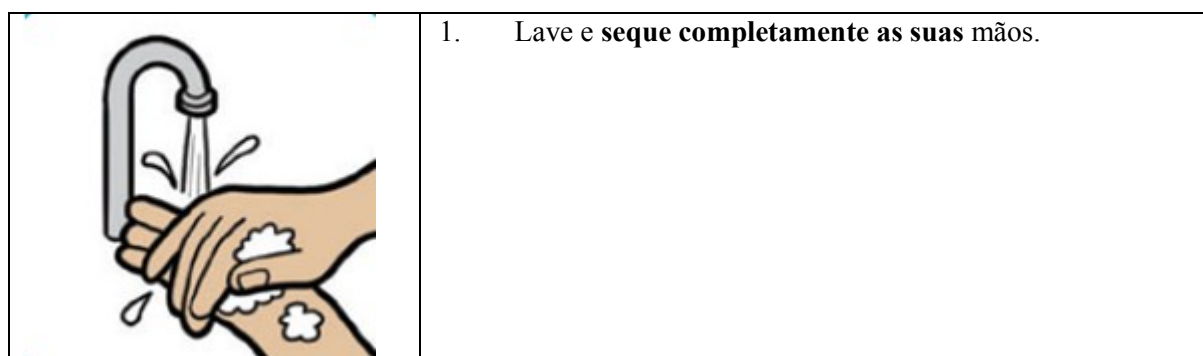
Cada embalagem semanal de TOBI Podhaler contém:

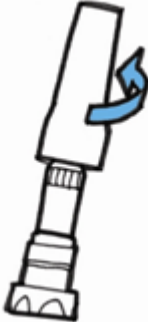

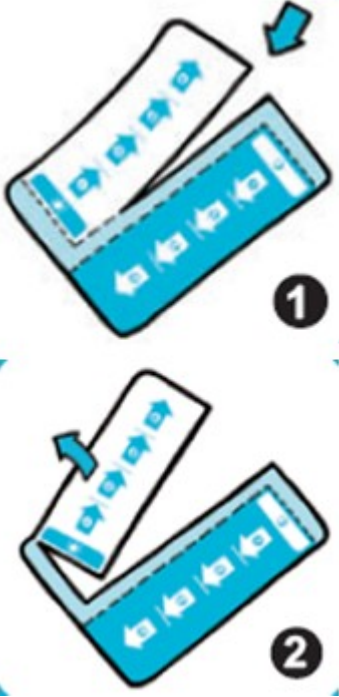

- 1 inalador (o dispositivo Podhaler) e a sua caixa.
- 7 blisters com cápsulas (um para cada dia da semana).
- Cada tira blister contém 8 cápsulas (correspondendo a uma dose diária: as 4 cápsulas a serem inaladas de manhã e as 4 cápsulas a serem inaladas à noite).

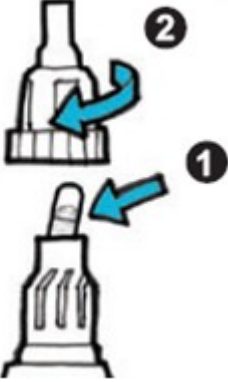



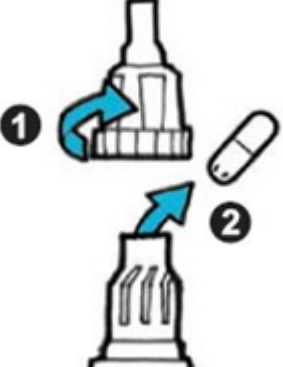





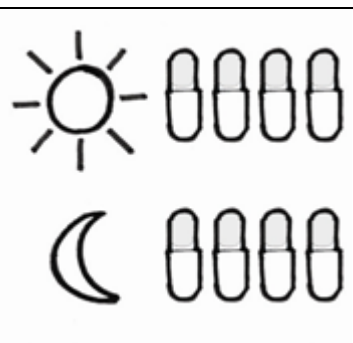
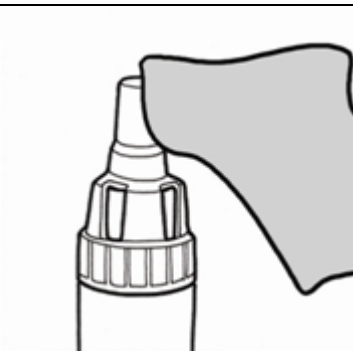
Como inalar o seu medicamento com o inalador Podhaler

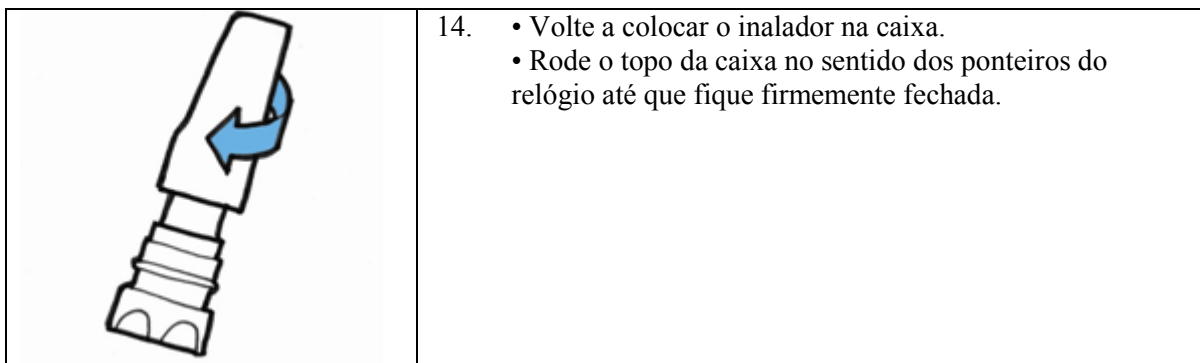
- **Utilize apenas o inalador Podhaler contido nesta embalagem.** Não utilize as cápsulas de TOBI Podhaler com qualquer outro inalador e não utilize o inalador Podhaler para tomar qualquer outro medicamento.
- Quando iniciar uma nova embalagem semanal, utilize o novo inalador Podhaler contido na embalagem.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



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

	<p>6.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coloque a cápsula imediatamente na câmara do inalador(1). • Reponha o bocal. • Enrosque o bocal firmemente até que pare. Não aperte demasiado (2).
	<p>7.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para perfurar a cápsula, segure o inalador com o bocal voltado para baixo • Pressione o botão azul firme e completamente com o seu polegar; em seguida, solte o botão. • Está agora pronto(a) para inalar a cápsula em 2 inspirações separadas (Passos 8 e 9).
	<p>8. Inale a cápsula – 1ª inspiração: Antes de colocar o bocal na sua boca, expire completamente, afastado do inalador. Coloque a boca em redor do bocal –selando-o completamente. Inale o pó profundamente com uma única inspiração. Retire o inalador da boca e sustenha a respiração durante aproximadamente 5 segundos. Depois expire normalmente, longe do inalador.</p>
	<p>9. Inale a cápsula – 2ª inspiração: <ul style="list-style-type: none"> • Faça umas respirações normais longe do inalador. • Quando estiver pronto(a), faça a 2ª inspiração repetindo o passo 8, utilizando a mesma cápsula. </p>
	<p>10. Desenrosque o bocal (1) e retire a cápsula da câmara (2).</p>

	<p>11. Observe a cápsula usada. Esta deve parecer perfurada e vazia. Se estiver vazia, rejeite a cápsula.</p>
	<p>Se a cápsula estiver perfurada mas ainda contiver algum pó:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volte a colocar a cápsula na câmara do inalador (passo 6). Coloque a zona perfurada da cápsula em primeiro lugar dentro do inalador. • Reponha o bocal e repita os passos 8,9 e 10.
	<p>Se a cápsula não parecer perfurada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volte a colocar a cápsula na câmara do inalador (passo 6). • Reponha o bocal e repita os passos 7, 8 e 9. • Se após estes passos a cápsula ainda estiver cheia e não parecer perfurada, substitua o inalador pelo inalador de reserva e repita os passos 2, 3, 6, 7, 8, 9 e 10.
	<p>12. Tome as outras 3 cápsulas da mesma forma.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Assim, para cada cápsula restante, repita os passos 5,6, 7, 8, 9, 10 e 11. • Rejeite todas as cápsulas vazias.
	<p>13. • Reponha o bocal e enrosque-o firmemente até que pare. Quando tiver inalado a dose completa (4 cápsulas) limpe o bocal com um pano limpo e seco.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não lave o inalador com água.



LEMBRE-SE:

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

Informação adicional

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

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