

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

TOBI Podhaler 28 mg прашок за инхалирање, тврда капсула.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една тврда капсула содржи 28 mg tobramycin.

За целосна листа на ексципиентите, види во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок за инхалирање, тврда капсула

Чиста безбојна капсула која содржи бел до скоро бел прашок за инхалација наполнет во чиста безбојна капсула со “MYL TRH” втиснато со сина боја на едниот дел од капсулата и Mylan лого печатено во сино на другиот дел од капсулата.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

TOBI Podhaler е индициран како супресивна терапија кај хроничните белодробни инфекции предизвикани од бактеријата *Pseudomonas aeruginosa* кај возрасни и кај деца на возраст од 6 и повеќе години со цистична фиброза.

Види дел 4.4 и 5.1 податоци кај различни групи на возрасти.

Во однос на индикациите треба да се земат во предвид официјалните водичи за употреба на антибиотска терапија.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Дозата на TOBI Podhaler е иста за сите пациент во рангот на дозволените годишни граници, без оглед на годините и тежината. Препорачаната доза изнесува 112 mg тобрамицин (4 x 28 mg капсули), администриран два пати на ден во тек на 28 дена. TOBI Podhaler се зема во циклуси од 28 дена третман и 28 дена одмор од терапијата. Две дози (од 4 капсули) би требало да се инхалираат на растојание од приближно 12 часа и не помалку од 6 часа.

Пропуштена доза

Во случај да се пропушти доза во тек на 6 часа до наредната доза, пациентот треба да ја земе дозата колку што може побрзо. Во спротивно, пациентот треба да ја почека наредната доза и не треба да се инхалираат повеќе капсули за да се надомести пропуштената доза.

Времетраење на третманот

Третманот со TOBI Podhaler треба да продолжи во циклуси се додека докторот смета дека пациентот има клинички беневит од третманот со TOBI Podhaler. Доколку се



забележува евидентно влошување на пулмоналниот статус, треба да се земе во предвид и додатна или алтернативна антипсудомонална терапија. Види информација за клиничкиот бенефит и подносливост во дел 4.4, 4.8 и 5.1.

Специјална популација

Постари пациенти (≥ 65 години)

Постојат ограничени податоци како поддршка за и против прилагодување на дозата кај оваа популација.

Бубрежно оштетување

Тобрамицин воглавно се елиминира како непроменет преку урината, при што се очекува дека реналната функција може да влијае на количината на тобрамицин. Пациентите со креатинин во серум 2 mg/dl или повеќе и уреа во крв 40 mg/dl или повеќе не биле вклучени во клиничките испитувања при што нема доволно податоци кај оваа популација со кои ќе ја поддржат препораката дека не е потребно прилагодување на дозата со TOBI Podhaler. TOBI Podhaler треба да се употребува со внимание кај пациенти со позната или суспектна дисфункција на бубрезите.

Види дел 4.4. информации во однос на нефротоксичноста.

Оштетување на црниот дроб

Не се изведени студии кај пациенти со намалена функција на црниот дроб. Со оглед на тоа што тобрамицинот не се метаболизира, при употребата на тобрамицин не се очекуваат ефекти на црниот дроб.

Пациенти после трансплантација на орган

Не постојат адекватни податоци од употребата на TOBI Podhaler кај пациенти после трансплантација на орган.

Педијатриски пациенти

Ефикасноста и безбедноста на TOBI Podhaler не е потврдена кај пациенти под 6 години.

Начин на примена

Употреба со инхалација

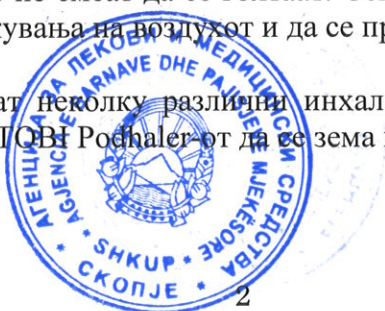
TOBI Podhaler се администрира соинхалација со користење на Podhaler помагало (види дел 6.6 за детални инструкции за употреба). Не смее да се администрира преку други начини на администрација со користење на други инхалатори.

Старателите треба да им помогнат на децата кога ќе започнат третманот со TOBI Podhaler, посебно на децата на возраст од 10 години и помали. Исто така треба да продолжат да ги надгледуваат се додека не се оспособат сами да го користат TOBI Podhaler-от.

TOBI Podhaler капсулите не смеат да се голтаат. Секоја TOBI Podhaler капсула треба да се инхалира со две задржувања на воздухот и да се провери дали истата е празна.

Кога пациентите примаат неколку различни инхалациони лекови и физиотерапија на градите, се препорачува TOBI Podhaler-от да се зема последен.

4.3 Контраиндикации



Хиперсензитивност на активната супстанција тобрамицин, на останатите аминокгликозиди или на некоја помошна супстанција наведена во дел 6.1.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Ототоксичност

Ототоксичноста, која што се манифестира и како аудитивна (губење на слухот) и како вестибуларна токсичност е опишана со земањето на парентерални аминогликозиди. Вестибуларната токсичност се манифестира со вертиго, атаксија или вртоглавица. Тинитус може да биде симптом кој укажува на ототоксичност, затоа е потребна внимателност при појавата на овој симптом.

Губење на слухот и тинитус биле пријавени кај пациенти во клинички студии TOBI Podhaler (види дел 4.8). Треба да се внимава кога се препишува TOBI Podhaler кај пациенти со позната или суспектна аудитивна или вестибуларна дисфункција.

Кај пациенти со било кој доказ за аудитивна дисфункција, или кај оние со предиспонирачки ризик, треба да се разгледа аудиолошка процена пред почетокот на терапијата со TOBI Podhaler.

Ако пациентот пријави тинитус или губење на слухот за време на терапијата со TOBI Podhaler, лекарот треба да се размисли за упатување на овој пациент на аудиолошка проценка.

Види “мониторирање на серумските концентрации на тобрамицин” по доле.

Нефротоксичност

Нефротоксичност била забележана при парентерална администрација на аминокгликозиди. Нефротоксичност била забележана во клиничките испитувања на TOBI Podhaler. Кога се препишува TOBI Podhaler кај пациенти со позната или суспектна бубрежна дисфункција потребна е внимателност. Неопходно е да се процени почетната бубрежна функција. Вредностите на уреа и креатинин треба повторно да се провери по секој 6 завршени циклуси на терапија со TOBI Podhaler.

Исто така види дел 4.2 и "Мониторинг на серумските концентрации на тобрамицин" по доле.

Мониторирање на серумските концентрации на тобрамицин

Серумските концентрации на тобрамицин треба да се мониторираат кај пациентите со позната или суспектна аудиторна или ренална дисфункција. Доколку се појави ото- или нефротоксичност кај пациентот кој примаат TOBI Podhaler, терапијата со тобрамицин треба да се прекине се додека концентрација на лекот во серум не се намали под 2 µg/mL.

Серумските концентрации поголеми од 12 µg/mL се поврзуваат со појава на токсичност, при што третманот со тобрамицин треба да се прекине.

Серумските концентрации на тобрамицин треба да се мониторираат со валидни методи. Не се препорачува земање на примерок со вадење на крв од прстот заради ризик од контаминација на примерокот.

Бронхоспазам

Бронхоспазм може да се појави по инхалацијата на лекови, забележан е во клинички испитувања и со TOBI Podhaler. Бронхоспазмот мора да се лекува на клинички соодветен начин.

Првата доза на TOBI Podhaler задолжително се дава под надзор на лекар, со употреба на бронходилататор за пред-небулизација ако иститот е дел од тековната терапија на пациентот. FEV₁ (форсиран експираторен волумен) мора да се мери пред и по инхалацијата.

Ако се утврди бронхоспазам предизвикан од терапијата, лекарот мора внимателно да ја процени користа/ризикот за пациентот од употреба на TOBI Podhaler. Ако постои сомневање за алергиска реакција, треба да се прекине давањето на TOBI Podhaler.

Кашлица

Кашлицата беше забележана при употреба на TOBI Podhaler во клиничките студии. Врз база на податоците од клиничките студии прашокот за инхалирање TOBI Podhaler бил поврзан со поголем број на пријави за појава на кашлица во однос на TOBI растворот за небулизација. Кашлицата не била поврзана со бронхоспазам. Кај децата под 13 години појавата на кашлица била помала во однос на постарите пациенти.

Доколку појавата на кашлица е континуирана во текот на третманот со TOBI Podhaler, во тој случај докторот треба да одлучи дали ќе употреби алтернативен третман со раствор за небулизација. Доколку кашлицата остане непроменета, потребно е да се воведат нов антибиотик.

Хемоптиза

Хемоптизата претставува компликација кај цистичната фиброза и е почеста кај постарите пациенти. Пациентите со хемоптиза (>60 ml) биле исклучени од клиничките студии, при што нема податоци за употребата на TOBI Podhaler кај овие пациенти. Ова треба да се земе во предвид пред да се препише TOBI Podhaler, со оглед на тоа што прашокот за инхалација TOBI Podhaler е поврзан со појавата на кашлица. Употребата на TOBI Podhaler кај пациентите со клинички сигнификантна хемоптиза може да се применува само доколку се смета дека користа од лекувањето го оправдува ризикот од предизвикување понатамошна хеморагија.

Други предупредувања

Пациентите кои истовремено примаат парентерално аминокиселинна терапија (или било кој друг лек кој влијае на реналната екскреција, како што се диуретици) треба адекватно да се мониторираат имајќи го во предвид ризикот од кумулативна токсичност. Ова вклучува мониторирање на серумските концентрации на тобрамицин. Кај пациенти кои се со предиспониран ризик поради претходна пролонгирана, системска аминокиселинна терапија може да биде потребна ренална и аудиолошка процена пред започнувањето на терапијата со TOBI Podhaler.

Видете и “Мониторирање на серумските концентрации на тобрамицин” погоре.

Претпазливост е потребна и при препишување на TOBI podhaler кај пациенти со познати или суспектни невромускуларни нарушувања како што се миастенија гравис или



Паркинсонова болест. Аминогликозидите може да ја влошат мускулната слабост поради поради потенцијалниот ефект сличен на “кураре” на невромускуларната функција.

Развојот на резистентни соеви на *P. Aeruginosa* на антибиотици или суперинфекции со други патогени претставува потенцијален ризик поврзан со антибиотската терапија. Во клиничките студии, некои пациенти кои биле на терапија со TOBI podhaler покажале зголемување во аминокликозидните минимални инхибиторни концентрации (MIC) за тестираните изолати на *P. Aeruginosa*. Зголемувањето на MIC е регистрирано најчесто како реверзибилно во текот на периодите без третман.

Постои теоретски ризик дека пациентите кои започнуваат терапија со TOBI podhaler може да развијат *P. Aeruginosa* изолати резистентни на интравенски тобрамицин со текот на времето (види дел 5.1). Развојот на резистенција во текот на инхалацијата на тобрамицин може да ги лимитира терапевските опции во текот на акутната егзацербација; ваквата состојба треба да се мониторира.

Податоци од различни возрасни групи

Во 6-месечната (3-терапевски циклус) студија со TOBI podhaler во споредба со тобрамицин раствор за небулизатор, во која биле главно вклучени возрасни пациенти кои претходно примале тобрамицин со цистична белодробна инфекција со *P. Aeruginosa*, супресијата на густината на *P.aeruginosa* во спутум била слична помеѓу возрасните групи кај двата протоколи; меѓутоа, зголемувањето од базалните вредности на FEV1 било пофолемо кај помладите возрасни групи (6-< 20) отколку кај постарите возрасни подгрупи (20 години и постари) во двата терапевски протоколи. Види и дел 5.1 за профилот на одговорот на TOBI podhaler во споредба со тобрамицин раствор за небулизатор. Кај возрасните пациенти тенденцијата кон прекинувањето на терапијата поради неподносливост била почеста со TOBI podhaler отколку со растворот за небулизатор. Види и дел 4.8.

Ако дојде до влошување на белодробниот статус, треба да се размислува за алтернативна анти-псеудомонозана терапија.

Регистрираната корист во однос на белодробната функција и супресијата на *P. Aeruginosa* треба да се процени во однос на подносливоста на пациентото на TOBI podhaler.

Безбедноста и ефикасноста не се испитувани кај пациенти со форсиран експираторен волумен во 1 секунда (FEV1) <25% или > 75% предвиден, или кај пациенти колонизирани со бактерии *Burkholderia cepacia*.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Не се изведени интеракциски студии со TOBI Podhaler. Врз база на интеракцискиот профил на тобрамицин по интравенска администрација и аеросол администрација, не се препорачува употребата на TOBI Podhaler со други лекови со нефротоксичен и ототоксичен потенцијал.

Истивремена употреба на TOBI Podhaler со диуретици (како на пример етакринска киселина, фуросемид, уреа или интравенски манитол) не се препорачува. Овие лекови



може да ја зголемат тоksiшноста на аминокгликозидните антибиотици преку менување на концентрациите во серум и ткива.

Види иснформации за претходна и истовремена употреба на аминокгликозиди и диуретици во дел 4.4.

Други лекови за кои е пријавено дека ја зголемуваат потенцијалната токсичност на парентерално администрирани аминокгликозиди вклучуваат:

- амфотерицин Б, цефалотин, циклоспорин, такролимус, полимиксин (ризик за зголемена нефротоксичност);
- соединенија на платина (зголемен ризик за нефротоксичност и ототоксичност);
- антихолинестерази, ботулинум токсин (неуромускулни ефекти)

Во клинички испитувања, пациенти кои примале TOBI Podhaler и продолжи да земаат алфа дорназа, бронходилататори, инхалаторни кортикостероиди и макролиди, не беа идентификувани интеракции со овие лекови.

4.6. Фертилитет, бременост и доење

Бременост

Нема соодветни податоци за употребата на тобрамицинот применет по пат на инхалација кај бремени жени. Испитувањата на животни не покажале тератогени ефекти на тобрамицинот (види во 5.3). Но аминокгликозидите може да предизвикаат оштетувања на плодот (на пр. конгенитална глувост) кога кај бремената жена ќе се постигнат високи системски дози на лекот. Системската експозиција по инхалација на TOBI podhaler е мошне ниска, меѓутоа TOBI podhaler не треба да се користи во текот на бременоста освен ако не е јасно неопходен, пр. кога кога користа за мајката е поголема од ризикот по фетусот. Доколку TOBI Podhaler се користи во текот на бременоста, или доколку бременоста настапи во текот на лекувањето со TOBI Podhaler, пациентката треба да се информира за можните ризици за плодот.

Доење

После системска администрација, тобрамицин се излучува во хуманото млеко. Количината на екскретиран тобрамицин во хуманото млеко по администрација преку инхалација не е позната, но се претпоставува дека би била многу ниска во однос на системската експозиција. Поради потенцијалниот ризик од ототоксичност и од нефротоксичност на тобрамицинот кај доенчињата, потребно е да се одлучи дали да се прекине доењето или лекувањето со TOBI Podhaler, имајќи го во предвид значењето на третманот за мајката.

Фертилитет

Не се забележани ефекти на машкиот и женскиот фертилитет во анималните студии после субкутана администрација (види дел 5.3)

4.7 Ефект врз способноста за возење и ракување со машини



TOBI Podhaler нема значително влијание врз способноста за возење и ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Преглед на безбедносниот профил

Најчесто регистрирани несакани реакции во главните, безбедносни, активно-контролирани студии со TOBI Podhaler во однос на раствор за небулизер кај пациенти со цистична фиброза со инфекција со *P. aeruginosa* биле кашлица, белодробни нарушувања, продуктивна кашлица, пирексија, диспнеа, орофарингеална болка, дисфонија и хемоптиза.

Во плацебо-контролираната студија со TOBI Podhaler, несакните реакции чија регистрирана фреквенција на јавување била повисока со TOBI Podhaler отколку со плацебо биле фарингеалната болка, дигезијата и дисфонијата.

Најголемиот дел од несаканите реакции регистрирани со TOBI Podhaler биле благи или умерени, а тежината не се разликувала помеѓу циклусите или помеѓу различните периоди од студијата или целата студија.

Табеларен преглед на несаканите реакции

Несаканите реакции во Табела 1 се наведени според систем орган калси MeDRA. За секој систем на органи, несаканите реакции се рангирани според фреквенцијата на појавување. Во секој група во однос на фреквенцијата, несаканите реакции се подредени според намалување на сериозноста.

Според зачестеноста, несаканите ефекти се групирани на: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) и многу ретки ($< 1/10,000$), не познати: од достапните податоци не може да се утврди фреквенцијата.

Фреквенциите во Табела 1 се базираат на стапката на пријавување од активно-контролираната студија.

Табела 1 Несакани реакции

Несакани реакции	Фреквенција
Нарушување на увото и на лабиринтот	
Губиток на слухот	Чести
Тинитус	Чести
Васкуларни нарушувања	
Хемоптиза	Многу чести
Епистакса	Чести
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	
Диспнеа	Многу чести
Дисфонија	Многу чести
Продуктивна кашлица	Многу чести
Кашлица	Многу чести
Свириење во градите	Чести
Крепитации	Чести



Непријатност во градите	Чести
Назална конгестија	Чести
Бронхоспазам	Чести
Афонија	Чести
Промена на бојата на спутумот	Непознато
Гастроинтестинални нарушувања	
Орофарингеална болка	Многу чести
Повраќање	Чести
Дијареа	Чести
Иритација во грлото	Чести
Мачнина	Чести
Дисгезија	Чести
Кожни поткожно ткивни нарушувања	
Осип	Чести
Нарушувања на мускулно-скелетното и сврзното ткиво	
Мускулоскелетна градна болка	Чести
Општи нарушувања и услови на местот на апликација	
Пирексија	Многу чести
Малаксаност	Непознато

Опис на селектирани несакани реакции

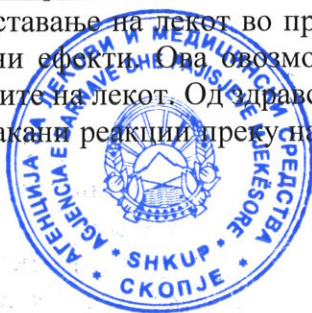
Кашлицата била најчесто регистрирана несакана реакција во двете клинички студии. , меѓутоа, не е регистрирана асоцијација во ниту една од клиничките студии помеѓуинцидентата на бронхоспазам и настаните на кашлица.

Во активно-контролираната студија, аудиолошки испитувања биле спроведени во селектирани центри кои опфаќале приближно една четвртина од испитуваната популација. Четири пациенти од групата третирана со TOBI podhaler имале сигнификантно намалување во слухот, кое било транзиторно кај три пациенти, а перзистентно кај еден пациент.

Во активно контролираната отворена фаза од студијата, пациентите на возраст од 20 години и постари имале поголема тенденција на прекинување на терапијата со TOBI podhaler отколку со растворот за небулизатор (TOBI); прекинувањето на терапијата поради несакани ефекти нумерички изразено било еднакво со двете формулации. Кај децата под 13 годишна возраст, прекинувањето на терапијата било почесто со TOBI раствор за небулизатор, додека кај пациентите на возраст од 13 до 19 години, процентот на пациенти кои ја прекинале терапијата бил еднаков во двете групи на испитаници.

Пријавување сомневања за несакани реакции

По добивањето на одобрение за ставање на лекот во промет, важно е да се пријавуваат сомневањата за неговите несакани ефекти. Ова овозможува континуирано следење на односот на придобивките и ризиците на лекот. Од здравствените работници се бара да ги пријавуваат сите сомнителни несакани реакции преку националниот систем на извештаи на несакани реакции.



4.9 Предозирање

Несакани реакции специфично поврзани со предозирање со TOBI Podhaler не се идентификувани. Максималната подносила дневна доза на TOBI Podhaler не е утврдена. Серумските концентрации на тобрамицин може да помогнат во мониторирањето на предозирањето. Во случај на знаци на акутна токсичност, веднаш да се прекине употребата на TOBI Podhaler и препорачливо е испитување на бубрежната функција. Во случај на акцидентална ингестија на TOBI Podhaler капсули, токсичност е малку веројатна бидејќи тобрамицин слабо се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт. Хемодијализата може да помогне во отстранувањето на тобрамицин од телото.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Антибактериски лекови за системска употреба, Аминогликозидни антибактериски лекови, АТС код: J01GB01.

Механизам на дејство

Тобрамицонот претставува аминогликозиден антибиотик кој го произведува *Streptomyces tenebrarius*. Главно дејствува со прекин на синтезата на протеини, што доведува до промени во пропусливоста на клеточната мембрана, до прогресивен прекин на клеточната обвивка и, на крајот, до смрт на клетката. Тобрамицин има бактерицидни ефекти во концентрации еднакви или малку поголеми од инхибициските концентрации.

Пресечни точки

Утврдената чувствителност при парентерална употреба на тобрамицинот не одговара на онаа при инхалациска примена на лекот.

Спутумот кај цистичната фиброза (CF) покажува инхибиторно дејство на локалната биолошка активност на инхалациските аминогликозиди. Поради тоа, концентрациите на инхалацискиот тобрамицин во спутумот треба да бидат околу десет пати над минималната инхибиторни концентрација (MIC) или повисоки за супресијата на *P. Aeruginosa*. Во активно контролираните клинички студии, најмалку 89% од пациентите имале *P. Aeruginosa* изолати со MIC од најмалку 15 пати понизок од просечните пост-дозни концентрации во спутумот, и тоа како во однос на базалните вредности, така и во однос на крајот од третиот активен тераписки циклус.

Чувствителност

Во одсуство на конвенционални пресечни точки за чувствителноста во однос инхалациската примена, мора да се внимава при дефинирањето на организмите како чувствителни или нечувствителни на инхалациски тобрамицин.

Клиничкото значење на промените во MIC на тобрамицин за *P. Aeruginosa* не е јасно утврдено во третманот на пациенти со цистична фиброза. Клиничките студии со инхалација на тобрамицин раствор (TOBI) покажале мало зголемување во минималните инхибиторни концентрации за тобрамицин, амикацин и гентамицин во однос на испитуваните изолати на *P. Aeruginosa*. Во отворената екстензиона фаза од овие студии, секои додатни 6 месеци од третманот резултирале со инкрементно зголемување слично на она регистрирано во 6 месечниот период од плацебо-контролираните студии.

Резистентноста кон тобрамицин во себе вклучува различни механизми. Главните механизми на резистентност се ефлукост на лекот и инактивацијата преку модифицирање на ензимите. Уникатните карактеристики на хроничната инфекција со *P. aeruginosa* кај CF пациентите, како што се анаеробните услови и високата фреквенција на генетски мутации, може исто така да бидат значајни фактори за намалувањето на чувствителноста на *P. aeruginosa* кај CF пациентите.

Врз основа на *In vitro* податоците и/или искуствата од клиничките студии, организмите поврзани со белодробни инфекции при CF може да се очекува да реагираат на терапијата со TOBI Podhaler според следново:

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

Клинички искуства

Фаза III клиничкиот развоен програм на TOBI Podhaler се состои од две студии и 612 третирани пациенти со клиничка дијагноза на CF, потврдена со квантитативен пилокарпин јонофоретски хлориден тест на потење или добро-карактеризирано заболување кое предизвикува мутации во секој цистично фиброзен трансмембрански (CFTR) ген или абнормална назална трансепителијална потенцијално различна карактеристика на CF.

Во плацебо контролирана студија, пациентите биле на возраст од 6 -≤ 22 години со FEV₁ при скрининг помеѓу 25% и 84% од предвидените нормални вредности за нивната возраст, пол и висина, базирано на Knudson критериумите. Во активно контролираните студии, сите пациенти биле на возраст >6 години (ранг 6-66 години) со FEV₁ % предвиден при скрининг помеѓу 24% и 76%. Освен тоа, сите пациенти биле инфицирани со *P. aeruginosa* потврдено преку позитивен спутум или култура од грло (или бронхоалвеоларна лаважа) во рамките на 6 месеци пред скринингот, како и со спутум култура земена при скрининг визитата.

Во рандомизирана, двојно-слепа, плацебо-контролирана мултицентрична студија, TOBI Podhaler 112 mg (4 x 28 mg капсули) бил администриран два пати на ден, во три циклуси од по 28 дена третман и 28 дена без третман (вкупен период на третман а total treatment period of 24 недели). Пациентите кои биле рандомизирани во плацебо групата примале плацебо во текот на првиот тераписки циклус и TOBI Podhaler во последователните два циклуси. Пациентите во оваа студија не биле изложени на инхалација на тобрамицин најмалку 4 месеци пред почетокот на студијата.

TOBI Podhaler сигнификантно ја подобрил белодробната функција во споредба со плацебо, манифестно преку релативното зголемување на процентот на предвиден FEV₁ од околу 13% после 28 дена третман. Подобрувањето во белодробната функција постигнато во текот на првиот тераписки циклус било одржувано и во наредните два последователни циклуси од третманот со TOBI Podhaler.



Кога пациентите од плацебо групата биле префрлени на третман со TOBI Podhaler на почетокот од вториот тераписки циклус, тие манифестирале слично подобрување во однос на базалниот во проценти предвиден FEV₁. Третманот со TOBI Podhaler во тек на 28 дена резултирал со статистички сигнификантно намалување на густината на *P. aeruginosa* во спутумот (просечна разлика со плацебо околу 2.70 log₁₀ во colony forming units/CFUs).

Во втората, отворена, мултицентрична студија, пациентите примале третман или со TOBI Podhaler (112 mg) или тобрамицин 300 mg/5 ml раствор за небулизер (TOBI), администрирани два пати на ден во тек на три циклуси. Повеќето од пациентите биле возрасни пациенти, кои порано примале тобрамицин со хронична белодробна инфекција со *P. aeruginosa*.

Третманот со TOBI Podhaler и tobramycin 300 mg/5 ml раствор за небулизер (TOBI) резултирал со релативно зголемување од базалните вредности до 28-от ден од третиот тераписки циклус во процентот на предвиден FEV₁ од 5.8%, односно 4.7%. Подобрувањето во процентот на предвидениот FEV₁ бил нумерички повисок кај TOBI Podhaler тераписката група и бил статистички сигнификантен во однос на TOBI раствор за небулизатор. Иако степенот на подобрувањето на белодробната функција бил сличен кај оваа група, ова се објаснува со превентивната експозиција на оваа популација на пациенти на третман со инхалационен тобрамицин. Повеќе од половина од пациентите од групите третирани со TOBI Podhaler, односно TOBI раствор за небулизатор примале нов (додатен) антипсеудомоназен антибиотик (64.9%, односно 54.5%, разлика која се однесуваат главно на пероралната употреба на ципрофлоксацин). Делот од пациенти кај кои била потребна хоспитализација за респираторни настани изнесувал 24.4% со TOBI Podhaler и 22.0% со TOBI раствор за небулизатор..

Разлика во однос на FEV₁ одговорот во зависност од возраста не е регистрирана. Кај пациентите на возраст <20 години зголемувањето од базалниот процент предвиден за FEV₁ било поголемо: 11.3% за TOBI Podhaler и 6.9% за растворот за небулизатор после 3 циклуси.. Нумерички, регистриран е помал одговор кај пациентите на возраст ≥20 години: промените од базалните вредности на FEV₁ регистрирани кај пациентите на возраст ≥20 години биле помали (0.3% со TOBI Podhaler и 0.9% with TOBI раствор за небулизатор). Освен тоа, подобрување од 6% in процентуално предвидениот FEV₁ било регистрирано кај околу 30% vs 36% од возрасните пациенти со TOBI Podhaler и percent predicted.

Третманот со TOBI Podhaler во тек на 28 дена резултирал со статистички сигнификантно намалување на густината на *P. aeruginosa* во спутумот (-1.61 log₁₀ CFUs), во однос на соодветните вредности за TOBI раствор за небулизатор (-0.77 log₁₀ CFUs). Супресијата на густината на *P. aeruginosa* во спутумот била слична помеѓу двата тераписки протокола. Во двете студии е регистриран тренд на опоравување на густината на *P. aeruginosa* после 28 дена третман, а уште повеќе изразено после додатните 28 дена третман.

Во активно контролираната студија, администрацијата на TOBI Podhaler доза било побрзо со просечни разлики од приближно 14 минути (6 минути vs. 20 минути со раствор за небулизатор). Прифатливоста на третманот од страна на пациентите и вкупната успешност на третманот (проценета врз основа на исходот оценет од страна на пациентот и прашалникот за исходот пополнет од страна на пациентот), била конзистентно повисока со TOBI Podhaler во споредба со тобрамицин раствор за небулизатор.

За резултатите во однос на безбедноста видете дел 4.8.

Педијатриска популација

Европската Агенција за Лекови ја одложи облигацијата за доставување на резултати од студии со TOBI Podhaler кај една или повеќе подгрупи на педијатриска популација во третман на *Pseudomonas aeruginosa* белодробна инфекција/колонизација кај пациенти со цистична фиброза (видете дел 4.2 за информација за педијатриска употреба).

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорбција

Системската експозиција на тобрамицин по инхалација на TOBI Podhaler се очекува да биде примарно од инхалираниот дел на лекот, бидејќи тобрамицинис не се апсорбира во значаен опсег кога ќе се администрира по орален пат.

Серумски концентрации

После инхалација на 112 mg 3 еднакратна доза (4 x 28 mg капсули) на TOBI Podhaler кај пациенти со цистична фиброза, максималните серумски концентрации (C_{max}) на тобрамицин изнесувале $1.02 \pm 0.53 \mu\text{g/ml}$ (mean $\pm$ SD), а просечното време до постигнување на максималните концентрации (T_{max}) изнесувало 1 час. Во компарација, после инхалација на еднакратна доза на тобрамицин 300 mg/5 ml раствор за небулизатор (TOBI), C_{max} изнесувал $1.04 \pm 0.58 \mu\text{g/ml}$, а просечните вредности на T_{max} изнесувале еден час. Опсегот на системска експозиција (AUC) бил исто така сличен за 112 mg TOBI Podhaler доза и 300 mg тобрамицин раствор за небулизатор доза. На крајот од 4-неделниот циклус на дозирање на TOBI Podhaler (112 mg два пати на ден), максималните серумски концентрации на тобрамицин 1 час по дозирањето изнесувале $1.99 \pm 0.59 \mu\text{g/ml}$.

Концентрации во спутум

После инхалација на еднакратна доза од (4 x 28 mg капсули) на TOBI Podhaler кај пациенти со цистична фиброза, вредноста на C_{max} во спутум на тобрамицин изнесувале $1047 \pm 1080 \mu\text{g/g}$ (mean $\pm$ SD). Во компарација, после инхалација на еднакратна доза од 300 mg тобрамицин како раствор за небулизатор (TOBI), вредностите на C_{max} во спутум изнесувале $737.3 \pm 1028.4 \mu\text{g/g}$. Варијабилноста во фармакокинетските параметри била повисока во спутум во споредба со серум.

Дистрибуција

Популационата фармакокинетска анализа за TOBI Podhaler кај пациенти со цистична фиброза покажува дека утврдениот привиден волумен на дистрибуција на тобрамицин во централниот компартман изнесува 84.1 литри за типичните пациенти со CF. Додека за волуменот е покажана варијабилност со body mass index (BMI) и белодробната функција (како FEV₁% предвиден), симулацијата на база на модел покажала дека вредности за максималните концентрации C_{max} и C_{trough} не се менуваат значајно со промените во вредностите на BMI или белодробната функција.

Биотрансформација

Тобрамицин не се метаболизира и главно се екскретира како непроменето преку урината.



Елиминација

Тобрамицин се елиминира од системската циркулација главно преку гломеруларна филтрација како непроменето соединение. Привидниот терминален полуживот на тобрамицин во серум по инхалација на 112 mg еднакратна доза на TOBI Podhaler изнесувал приближно 3 часа кај пациентите со цистична фиброза и е конзистентен со полуживотот на тобрамицин по инхалација на тобрамицин 300 mg/5 ml како раствор за небулизатор (TOBI).

Популационата фармакокинетска анализа за TOBI Podhaler кај пациенти со цистична фиброза на возраст од 6 до 66 години покажала дека привидниот серумски клиренс на тобрамицин изнесува 14 литри/час. Оваа анализа не покажала полови и возрастно-поврзани фармакокинетски разлики.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Претклиничките податоци покажуваат дека главните промени кај луѓето, базирани на студиите на токсичност при повторувани дози, генотоксичност и репродуктивна токсичност, се ренална токсичност и ототоксичност. Генерално, токсичноста се манифестирала при системски концентрации на тобрамицин повисоки од оние што може да се постигнат со инхалација во препорачаната клиничка доза.

Студиите на канцерогеност со инхалациски тобрамицин покажале дека не се зголемува инциденцата на појава на тумори. Тобрамицинот исто така не покажал генотоксичен потенцијал.

Не се вршени испитувања на токсичноста на инхалираниот тобрамицин врз репродуктивната функција, но субкутаната администрација на тобрамицин во текот на органогенезата, не предизвикале тератогени ефекти. При употреба на дози кои предизвикале тешка токсичност за мајката кај женки зајаци (пр. нефротоксичност) регистрирана е појава на абортуси и смрт. Врз основа на податоците собрани од анималните студии, не може да се исклучи ризикот од токсични ефекти (ототоксичност) во текот на пренаталната експозиција на лекот.

Субкутаната администрација на тобрамицин во дози до 100 mg/kg/ден, не предизвикале промени во парењето на стаорците како и пореметен фертилитет кај сторците од женски и машки пол.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Содржина на капсулата

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

Калциум хлорид

Сулфурна киселина (за прилагодување на pH)



6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

3 години.

Фрлете го Подхалерот и неговата футрола за чување 1 недела по првото отварање.

6.4 Начин на чување

TOBI Podhaler капсулите мора секогаш да се чуваат во блистер со цел да се заштитат од влага и секогаш да се вадат од блистерот непосредно пред употреба.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Цврстите капсули се спакувани во PVC/PA/Alu/PVC- PET/Alu блистери.

Podhaler инхалациското помагало и неговата футрола за чување се направени од пластичен материјал (polypropylene).

TOBI Podhaler се испорачува во месечно пакување кое содржи 4 неделни кутии и резервен Podhaler помагало во футрола за чување. Секоја неделна кутија содржи 56 x 28 mg капсули (7 блистер ленти со 8 капсули во лента), и Podhaler помагало во неговата футрола за чување.

Големина на пакување:

56 капсули и 1 инхалер

224 (4 x 56) капсули и 5 инхалери (месечно пакување)

6.6 Посебни мерки на уништување и ракување

Само TOBI Podhaler капсули се користат во Podhaler помагалото. Не може да се користи друг инхалер.

TOBI Podhaler капсулите мора секогаш да се чуваат во блистер, и треба да се извадат од неа само непосредно пред употребата. Секое Podhaler помагало и неговата футрола се користат во тек на седум дена, а потоа се фрлаат и се заменуваат. Чувајте го Podhaler помагалото во добро затворената футрола кога не го користите.

Основните инструкции за употреба се дадени подолу, повеќе детали се достапни во упатството за употреба наменето за пациентот.

1. Измијте ги и исушете ги рацете..
2. Непосредно пред употреба извадете го Podhaler помагалото од неговата футрола. Проверете го инхалерот за да бидете сигурни дека не е оштетен или валкан.
3. Држејќи го телото на инхалерот, одвртете го и одстранете го продолжетокот за уста од телото на инхалерот. Ставете го продолжетокот за уста на чиста и сува површина.
4. Одделте ја утринската и вечерната доза од блистерот на капсули.
5. Одстранете ја фолијата од капсулата за да се открие една TOBI Podhaler капсула и извадете ја од лежиштето.
6. Веднаш вметнете ја капсулата во комората од инхалерот. Вратете го продолжетокот за уста и завртете го цврсто до крај. Не стегајте премногу.



7. За да ја продупчите капсулата, држете го инхалерот со продолжетокот за уста надолу, притиснете го цврсто копчето со палецот до крај, а потоа пуштете го копчето.
8. Издишете до крај подалеку од инхалерот.
9. Ставете го инхалаторот цврсто помеѓу усните. Длабоко вдишете го прашокот со еднократно продолжено вдишување.
10. Тргнете го инхалерот од устата и задржете го здивот приближно 5 секунди, потоа издишете нормално подалеку од инхалерот.
11. После неколку нормални дишења подалеку од инхалерот, направете ја втората инхалација од истата капсула.
12. Одвртете го продолжетокот за уста и извадете ја капсулата од комората.
13. Проверете ја искористената капсула. Таа треб да биде продупчена и празна.
 - Ако капсулата е продупчена и се уште има прашок, вратете ја назад во инхалерот и направете две нови инхалации од капсулата. Повторно проверете ја капсулата.
 - Ако капсулата изгледа непродупчена, вратете ја назад во инхалерот, повторно притиснете го цврсто копчето до крај и два пати инхалирајте од капсулата. После атоа, ако капсулата е сеуште полна и изгледа непродупчена, заменете го инхалерот со резервниот инхалер и повторно пробајте.
14. Фрлете ја празната капсула.
15. Повторете, почнувајќи од чекорот 5, за останатите три капсули од дозата..
16. Вратете го продолжетокот за уста и завртете го до крај. Кога ќе се инхалира целата доза (4 капсули), избришете го продолжетокот за уста со чиста сува ткаенина.
17. Вратете го инхалерот во футролата за чување и добро затворете ја. Инхалерот никогаш не треба да се чисти со вода.

Види и дел 4.2.

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани согласно локалните барања.

7. ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Македонијалек доо, Боца Иванова 1, 1000 Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА НА РЕШЕНИЕТО

15.12.2014

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември 2020



