

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TOBI Podhaler 28 mg polvere per inalazione, capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 28 mg di tobramicina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione, capsula rigida

Capsule trasparenti incolori contenenti una polvere da bianca a quasi bianca, con impresso "MYL TPH" in blu su un lato della capsula ed il logo Mylan in blu impresso sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TOBI Podhaler è indicato per la terapia soppressiva dell'infezione polmonare cronica dovuta a *Pseudomonas aeruginosa* negli adulti e nei bambini a partire dai 6 anni di età affetti da fibrosi cistica.

Vedere paragrafi 4.4 e 5.1 per quanto riguarda i dati nei diversi gruppi di età.

Deve essere tenuta in considerazione la linea guida ufficiale sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose di TOBI Podhaler è la stessa per tutti i pazienti all'interno della fascia di età autorizzata, indipendentemente dall'età o dal peso. La dose raccomandata è di 112 mg di tobramicina (4 capsule da 28 mg), somministrata due volte al giorno per 28 giorni. TOBI Podhaler è preso in cicli alternati di 28 giorni di trattamento seguiti da 28 giorni di interruzione della terapia. Le due dosi (ciascuna di 4 capsule) debbono essere inalate rispettando il più possibile 12 ore di distanza e comunque a non meno di 6 ore di distanza.

Dosi dimenticate

In caso di dimenticanza della dose stabilita, è comunque possibile assumere la terapia entro le 6 ore successive, il paziente deve prendere comunque la dose il prima possibile. Altrimenti, il paziente deve attendere la dose successiva e non inalare più capsule per compensare quella dimenticata.

Durata del trattamento

Il trattamento con TOBI Podhaler deve essere continuato su base ciclica fino a che il medico curante ritenga che il paziente tragga benefici dal trattamento con TOBI Podhaler. Se è evidente un deterioramento clinico dello stato polmonare si deve considerare l'opportunità di intervenire con una terapia anti-pseudomonas aggiuntiva. Vedere anche le informazioni sui benefici clinici e la tollerabilità nei paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Per questa popolazione non ci sono dati sufficienti per sostenere una raccomandazione a favore o contro un aggiustamento del dosaggio.

Insufficienza renale

La tobramicina è escreta in via primaria immodificata nelle urine e la funzionalità renale si aspetta sia influenzata dall'esposizione alla tobramicina. Pazienti con creatinina serica di 2 mg/dl o oltre e azoto ureico nel sangue (BUN) di 40 mg/dl o oltre non sono stati inclusi negli studi clinici e non ci sono dati in questa popolazione per sostenere una raccomandazione a favore o contro un aggiustamento della dose di TOBI Podhaler. Deve essere usata cautela nel prescrivere TOBI Podhaler a pazienti con nota o sospetta disfunzione renale.

Si prega di fare riferimento anche alle informazioni sulla nefrotossicità nel paragrafo 4.4.

Insufficienza epatica

Non sono stati effettuati studi su pazienti con insufficienza epatica. Dal momento che la tobramicina non è metabolizzata, non si prevede un effetto di insufficienza epatica con l'esposizione alla tobramicina.

Pazienti dopo trapianto di organi

Non esistono dati adeguati per l'uso di TOBI Podhaler in pazienti dopo trapianto di organi. Nessuna raccomandazione a favore o contro un aggiustamento della dose può essere fatta per i pazienti dopo il trapianto di organi.

Pazienti pediatrici

La sicurezza e l'efficacia di TOBI Podhaler nei bambini al di sotto dei 6 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso inalatorio.

TOBI Podhaler è somministrato per inalazione usando il dispositivo Podhaler (vedere paragrafo 6.6 per dettagliate istruzioni per l'uso). Non deve essere somministrato attraverso un'altra via o usando un altro inalatore.

Il personale sanitario deve fornire assistenza ai bambini all'inizio del trattamento con TOBI Podhaler, in particolare a quelli di 10 anni o più giovani, e deve continuare la supervisione fino a che non siano in grado di utilizzare il dispositivo Podhaler correttamente senza aiuto.

Le capsule di TOBI Podhaler non devono essere ingerite. Ogni capsula di TOBI Podhaler deve essere inalata con due movimenti inspiratori e controllata per assicurarsi che sia vuota.

Qualora i pazienti stiano ricevendo numerosi diversi medicinali per via inalatoria e fisioterapia polmonare, si raccomanda che TOBI Podhaler sia preso per ultimo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo ed a qualsiasi aminoglicoside, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ototossicità

Con gli aminoglicosidi parenterali è stata osservata ototossicità, manifestata sia come tossicità uditiva (ipoacusia) sia come tossicità vestibolare. La tossicità vestibolare può essere manifestata da vertigini, atassia o capogiri. Il tinnito può essere un segnale di ototossicità e quindi l'insorgenza di questo sintomo richiede prudenza.

L'ipoacusia ed il tinnito sono stati riportati da pazienti in studi clinici con TOBI Podhaler (vedere paragrafo 4.8). In pazienti con nota o sospetta disfunzione uditiva o vestibolare deve essere osservata cautela quando si prescrive TOBI Podhaler.

Nei pazienti con una qualche evidenza di disfunzione uditiva, o con una predisposizione a questo rischio, può essere necessario prendere in considerazione una valutazione audiologica prima di iniziare la terapia con TOBI Podhaler.

Se un paziente riporta tinnito o ipoacusia durante la terapia con TOBI Podhaler il medico deve prendere in considerazione la loro gravità per una valutazione audiologica.

Vedere anche "Monitoraggio delle concentrazioni di tobramicina nel siero" di seguito.

Nefrotossicità

È stata riportata nefrotossicità con l'uso di aminoglicosidi parenterali. Durante gli studi clinici con TOBI Podhaler non è stata osservata nefrotossicità. Deve essere usata cautela quando si prescrive TOBI Podhaler in pazienti con nota o sospetta disfunzione renale. Deve essere valutata la funzione renale di base. I livelli di urea e creatinina devono essere rivalutati dopo ogni 6 cicli completi di terapia con TOBI Podhaler.

Vedere anche il paragrafo 4.2 e "Monitoraggio delle concentrazioni di tobramicina nel siero" di seguito.

Monitoraggio delle concentrazioni di tobramicina nel siero

I pazienti con nota o sospetta disfunzione uditiva o renale devono essere monitorati per le concentrazioni di tobramicina nel siero. Se si verifica oto – o nefrotossicità in un paziente che sta ricevendo TOBI Podhaler, la terapia con tobramicina deve essere sospesa fino a che la concentrazione nel siero scende al di sotto di 2 µg/ml.

Concentrazioni seriche di tobramicina maggiori di 12 µg/ml sono associate a tossicità ed il trattamento deve essere interrotto se la concentrazione supera questo livello.

La concentrazione serica di tobramicina deve essere monitorata attraverso metodi convalidati. Il campionamento del sangue mediante puntura del dito non è raccomandato a causa del rischio di contaminazione del campione.

Broncospasmo

Il broncospasmo può verificarsi con i medicinali per inalazione ed è stato riportato negli studi clinici con TOBI Podhaler. Il broncospasmo deve essere trattato in modo clinicamente appropriato.

La prima dose di TOBI Podhaler deve essere assunta sotto supervisione medica, dopo l'uso di un broncodilatatore se questo fa parte dell'attuale regime per il paziente. Il FEV₁ deve essere misurato prima e dopo l'inalazione di TOBI Podhaler.

Se ci sono evidenze di broncospasmo indotto dalla terapia, il medico deve valutare attentamente se i

vantaggi dell'uso continuato di TOBI Podhaler siano superiori ai rischi per il paziente. Se si sospetta una reazione allergica, TOBI Podhaler deve essere sospeso.

Tosse

La tosse è stata osservata con l'uso di TOBI Podhaler negli studi clinici. In base ai dati di uno studio clinico, l'inalazione di TOBI Podhaler polvere è stata associata ad una più alta frequenza di tosse rispetto alla tobramicina soluzione da nebulizzare (TOBI). La tosse non è stata correlata al broncospasmo. I bambini di età inferiore ai 13 anni rispetto ad altri soggetti più grandi, possono avere una maggiore probabilità di tosse quando vengono trattati con TOBI Podhaler.

Se c'è un'evidenza che la terapia continuata con TOBI Podhaler induca la tosse, il medico deve valutare se una soluzione per inalazione approvata di tobramicina debba essere utilizzata come trattamento alternativo. Nel caso che la tosse rimanga invariata, dovrebbero essere presi in considerazione altri antibiotici.

Emottisi

L'emottisi è una complicazione della fibrosi cistica ed è più frequente negli adulti. I pazienti con emottisi (>60 ml) sono stati esclusi dagli studi clinici, quindi non esistono dati sull'uso di TOBI Podhaler in questi pazienti. Questo deve essere preso in considerazione prima di prescrivere TOBI Podhaler, considerando che l'inalazione della polvere di TOBI Podhaler è stata associata ad un più alto tasso di tosse (vedere sopra). L'uso di TOBI Podhaler in pazienti con emottisi clinicamente significativa deve essere intrapreso o continuato solo se i benefici del trattamento si possono considerare superiori ai rischi di indurre un'ulteriore emorragia.

Altre precauzioni

I pazienti che ricevono una concomitante terapia con aminoglicosidi parenterali (o qualsiasi altro medicinale che interessi l'escrezione renale come i diuretici) devono essere monitorati in modo clinicamente appropriato, tenendo conto del rischio di tossicità cumulativa. Questo include il monitoraggio delle concentrazioni sieriche di tobramicina. In pazienti predisposti il rischio dovuto ad una precedente prolungata terapia sistemica con aminoglicosidi può essere necessario prendere in considerazione una valutazione renale ed audiologica prima di iniziare la terapia con TOBI Podhaler.

Vedere anche "Monitoraggio delle concentrazioni sieriche di tobramicina" sopra.

Deve essere usata molta cautela quando si prescrive TOBI Podhaler a pazienti con noti o sospetti disturbi neuromuscolari come miastenia grave o morbo di Parkinson. Gli aminoglicosidi possono aggravare la debolezza muscolare a causa di un potenziale effetto simil-curaro sulla funzione neuromuscolare.

Lo sviluppo di *P. aeruginosa* resistenti agli antibiotici e di superinfezioni da altri agenti patogeni rappresentano potenziali rischi associati alla terapia antibiotica. Negli studi clinici, alcuni pazienti in terapia con TOBI Podhaler hanno mostrato un aumento delle concentrazioni minime degli inibitori degli aminoglicosidi (MIC) per isolati di *P. aeruginosa* testati. L'aumento osservato della MIC è stato in larga parte reversibile durante i periodi di sospensione del trattamento.

C'è il rischio teorico che i pazienti in trattamento con TOBI Podhaler possano sviluppare isolati di *P. aeruginosa* resistenti nel tempo alla tobramicina per endovena (vedere paragrafo 5.1). Lo sviluppo di resistenza durante la terapia con tobramicina per inalazione potrebbe limitare le opzioni di trattamento durante le esacerbazioni acute; questo deve essere monitorato.

Dati in differenti gruppi di età

In uno studio a 6-mesi (3 cicli di trattamento) TOBI Podhaler versus tobramicina soluzione da nebulizzare, che ha compreso una maggioranza di pazienti adulti con infezione polmonare cronica da

P. aeruginosa con esperienza di uso della tobramicina, la riduzione nella densità di *P. aeruginosa* nell'espettorato è stata simile tra i vari gruppi di età in entrambi i bracci; ma il miglioramento del FEV₁ rispetto al basale è stato maggiore nei gruppi di età più giovane (6 - <20) rispetto al sottogruppo degli adulti (20 anni ed oltre) in entrambi i bracci. Vedere anche il paragrafo 5.1 per il profilo di risposta di TOBI Podhaler comparato alla tobramicina soluzione da nebulizzare. I pazienti adulti tendevano ad interrompere il trattamento più frequentemente per motivi di tollerabilità con l'uso di TOBI Podhaler rispetto alla soluzione da nebulizzare. Vedere anche il paragrafo 4.8.

Se è evidente un deterioramento clinico dello status polmonare, deve essere considerata una terapia anti-pseudomonas aggiuntiva o alternativa.

I benefici osservati sulla funzione polmonare e la soppressione di *P. aeruginosa* debbono essere valutati nel contesto della tollerabilità del paziente per TOBI Podhaler.

La sicurezza e l'efficacia non sono state studiate in pazienti con un volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV₁) <25% o >75% del previsto, oppure in pazienti infettati da colonie di *Burkholderia cepacia*.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con TOBI Podhaler. Sulla base del profilo di interazione per la tobramicina in seguito alla somministrazione endovenosa e per aerosol, l'uso concomitante e/o sequenziale di TOBI Podhaler non è raccomandato con altri medicinali potenzialmente nefrotossici o ototossici.

L'uso concomitante di TOBI Podhaler con composti diuretici (come l'acido etacrinico, furosemide, urea o mannitolo per via endovenosa) non è raccomandato. Tali composti possono aumentare la tossicità degli aminoglicosidi alterando le concentrazioni di antibiotico nel siero e nei tessuti.

Vedere anche le informazioni riguardanti l'uso precedente o concomitante di aminoglicosidici sistemici e di diuretici nel paragrafo 4.4.

Altri medicinali che sono stati osservati aumentare la potenziale tossicità degli aminoglicosidi somministrati per via parenterale sono:

- anfotericina B, cefalotina, ciclosporina, tacrolimus, polimixine (rischio di aumentata nefrotossicità);
- composti del platino (rischio di aumentata nefrotossicità ed ototossicità);
- anticolinesterasi, tossina botulinica (effetti neuromuscolari).

Negli studi clinici i pazienti trattati con TOBI Podhaler hanno continuato ad assumere dornase alfa, broncodilatatori, corticosteroidi per via inalatoria e macrolidi, nessuna evidenza di interazioni farmacologiche con questi medicinali è stata identificata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso della tobramicina per via inalatoria nelle donne in gravidanza. Studi su animali con la tobramicina non hanno indicato effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia, gli aminoglicosidi possono causare danni al feto (ad esempio sordità congenita) quando sono raggiunte alte concentrazioni sistemiche in una donna incinta. L'esposizione sistemica a seguito dell'inalazione di TOBI Podhaler è molto bassa, tuttavia TOBI Podhaler non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario, ad esempio quando i benefici per la madre superano i rischi per il feto. Pazienti che usano TOBI Podhaler durante la gravidanza, o rimangono incinte durante l'assunzione di TOBI Podhaler, devono essere informate del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Dopo la somministrazione sistemica la tobramicina è escreta nel latte materno. La quantità di tobramicina escreta nel latte materno dopo la somministrazione per inalazione non è nota, anche se si stima sia molto bassa considerando la bassa esposizione sistemica. A causa della potenziale ototossicità e nefrotossicità nei bambini, deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento al seno o sospendere il trattamento con TOBI Podhaler, tenendo conto dell'importanza del trattamento per la madre.

Fertilità

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile o femminile in studi su animali dopo somministrazione sottocutanea (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari

TOBI Podhaler non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate con TOBI Podhaler versus tobramicina soluzione da nebulizzare nel principale studio clinico di sicurezza con controllo attivo in pazienti affetti da fibrosi cistica con infezione da *P. aeruginosa* sono state tosse, tosse con catarro, piressia, dispnea, dolore orofaringeo, disfonia e emottisi.

Nello studio controllato con placebo con TOBI Podhaler, le reazioni avverse riportate per le quali la frequenza è stata più elevata rispetto al placebo sono state dolore faringo-laringeo, disgeusia e disfonia.

La grande maggioranza delle reazioni avverse riportate con TOBI Podhaler sono state lievi o moderate e la gravità non sembra differire tra i cicli o tra l'intero studio e i periodi in trattamento.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse al farmaco nella Tabella 1 sono elencate in accordo con la classificazione per sistemi e organi MedDRA. All'interno di ciascuna classe di sistemi e organi, le reazioni avverse sono classificate per frequenza, con le reazioni più frequenti per prime. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse al farmaco sono riportate in ordine decrescente di gravità. Inoltre, per ciascuna reazione avversa viene anche fornita la corrispondente categoria di frequenza, in base alla seguente convenzione (CIOMS III): molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Le frequenze nella Tabella 1 sono basate sui tassi di segnalazione dallo studio con controllo attivo.

Tabella 1 Reazioni avverse

| Reazioni avverse | Categoria di frequenza |
|---|-------------------------------|
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | |
| Perdita di udito | Comune |
| Tinnito | Comune |
| Patologie vascolari | |
| Emottisi | Molto comune |
| Epistassi | Comune |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | |
| Dispnea | Molto comune |
| Disfonia | Molto comune |
| Tosse con catarro | Molto comune |
| Tosse | Molto comune |
| Respiro affannoso | Comune |
| Rantoli | Comune |
| Dolore toracico | Comune |
| Congestione nasale | Comune |
| Broncospasmo | Comune |
| Afonia | Comune |
| Alterazione del colore dell'espettorato | Non nota |
| Patologie gastrointestinali | |
| Dolore orofaringeo | Molto comune |
| Vomito | Comune |
| Diarrea | Comune |
| Irritazione della gola | Comune |
| Nausea | Comune |
| Disgeusia | Comune |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | |
| Rash | Comune |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e dell'osso | |
| Dolore toracico muscoloscheletrico | Comune |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | |
| Piressia | Molto comune |
| Malessere | Non nota |

Descrizione di reazioni avverse selezionate

La tosse è stata la più frequente reazione avversa riportata in entrambi gli studi. Tuttavia, nessuna associazione è stata osservata in entrambi gli studi clinici tra l'incidenza di broncospasmo e casi di tosse.

Nello studio con controllo attivo, un test audiologico è stato eseguito in centri selezionati cui riferiva circa un quarto della popolazione dello studio. Quattro pazienti nel gruppo di trattamento con TOBI Podhaler hanno sperimentato una diminuzione significativa dell'udito che è stata transitoria in tre pazienti e persistente in un caso.

Nello studio con controllo attivo in aperto, i pazienti di 20 anni o più tendevano ad interrompere più frequentemente il trattamento con TOBI Podhaler rispetto a quello con la soluzione da nebulizzare; le interruzioni per eventi avversi costituivano circa la metà delle interruzioni con ciascuna formulazione. Nei bambini sotto i 13 anni, le interruzioni sono state più frequenti nel braccio con TOBI soluzione da nebulizzare mentre nei pazienti di età compresa tra 13 e 19 anni, la frequenza delle interruzioni è stata

simile con entrambe le formulazioni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Reazioni avverse specificatamente associate ad un sovradosaggio di TOBI Podhaler non sono state identificate. La dose giornaliera massima tollerata di TOBI Podhaler non è stata stabilita. Le concentrazioni seriche di tobramicina possono essere utili nel monitoraggio del sovradosaggio. In caso di sintomi di tossicità acuta, è raccomandata la sospensione immediata di TOBI Podhaler ed un test della funzionalità renale. In caso di ingestione orale accidentale di capsule di TOBI Podhaler, la tossicità è improbabile in quanto la tobramicina è scarsamente assorbita da un tratto gastrointestinale integro. L'emodialisi può essere utile nella rimozione della tobramicina dal corpo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibiotici per uso sistemico, Aminoglicosidi antibatterici, Codice ATC: J01GB01

Meccanismo d'azione

La tobramicina è un antibiotico aminoglicosidico prodotto dallo *Streptomyces tenebrarius*. Agisce principalmente interferendo con la sintesi di proteine, causando così l'alterazione della permeabilità della membrana cellulare, la progressiva disgregazione dell'involucro cellulare e l'eventuale morte cellulare. È battericida a concentrazioni pari o leggermente superiori rispetto alle concentrazioni inibenti.

Breakpoints

I breakpoints di sensibilità stabiliti per la somministrazione parenterale di tobramicina sono inadeguati nella somministrazione per aerosol del medicinale.

L'espettorato dei pazienti con fibrosi cistica presenta un'azione inibitoria sull'attività biologica locale degli aminoglicosidi per via inalatoria. Per tale motivo, per la soppressione di *P. aeruginosa*, la concentrazione di tobramicina dopo inalazione deve essere circa dieci volte sopra la concentrazione minima inibitoria (MIC) o più alta. In uno studio con controllo attivo, sia al basale sia alla fine del terzo ciclo di trattamento attivo almeno nell'89% dei pazienti sono stati isolati campioni di espettorato in cui i valori di *P. aeruginosa* presentavano una MIC almeno 15 volte inferiore a quella media della concentrazione nell'espettorato post dose.

Sensibilità

In mancanza di breakpoints convenzionali di sensibilità per la via di somministrazione inalatoria, deve essere usata cautela nel definire gli organismi sensibili o non sensibili alla tobramicina per via inalatoria

La rilevanza clinica delle variazioni della MIC della tobramicina per i *P. aeruginosa* non è stata chiaramente stabilita nel trattamento dei pazienti affetti da fibrosi cistica. Gli studi clinici con tobramicina soluzione per via inalatoria (TOBI) hanno dimostrato un piccolo aumento nella

Concentrazione Minima Inibitoria di tobramicina, amicacina e gentamicina per isolati di *P. aeruginosa* testati. Nell'estensione in aperto, ogni 6 mesi addizionali di trattamento è stato osservato un aumento incrementale simile per grandezza a quello osservato nei 6 mesi di studi controllati con placebo.

La resistenza alla tobramicina coinvolge diversi meccanismi. I principali meccanismi di resistenza sono l'efflusso del medicinale e l'inattivazione del medicinale da parte di enzimi. Le caratteristiche uniche delle infezioni croniche di *P. aeruginosa* in pazienti affetti da FC, come le condizioni anaerobiche e l'alta frequenza di mutazioni genetiche, potrebbero essere anche fattori importanti per la ridotta sensibilità di *P. aeruginosa* nei pazienti con FC.

Sulla base dei dati *in vitro* e/o sull'esperienza degli studi clinici, gli organismi associati con le infezioni polmonari nella FC si può prevedere che rispondano alla terapia con TOBI Podhaler nel modo seguente:

| | |
|------------|---|
| Sensibile | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> |
| Resistente | <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes xylosoxidans</i> |

Esperienza clinica

Il programma di sviluppo di fase III del TOBI Podhaler costituito da due studi e 612 pazienti trattati con una diagnosi clinica di FC, confermata dal test quantitativo del cloro nel sudore mediante iontoforesi pilocarpinica o patologia ben caratterizzata che causa mutazioni in ciascun gene regolatore transmembrana della fibrosi cistica (CFTR), o dall'anormale potenziale transepiteliale nasale caratteristico della FC.

Nello studio controllato verso placebo, i pazienti erano di età compresa tra 6 - ≤22 anni con un FEV₁ allo screening tra il 25% e l'84% dei valori normali previsti per la loro età, sesso e altezza basati sui criteri di Knudson. In studi clinici controllati verso farmaco attivo, tutti i pazienti avevano un'età >6 anni (range 6-66 anni) con un FEV₁ % previsto allo screening compreso tra 24% e 76%. Inoltre, tutti i pazienti erano infettati con *P. aeruginosa* come dimostrato dalla positività dell'espettorato indotto o di coltura faringea (o lavaggio broncoalveolare) entro 6 mesi prima dello screening, ed anche nella coltura dell'espettorato presa alla visita di screening.

In uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco controllato verso placebo, TOBI Podhaler 112 mg (4 capsule da 28 mg) è stato somministrato due volte al giorno, per tre cicli di 28 giorni di trattamento e 28 giorni di interruzione (un periodo di trattamento totale di 24 settimane). I pazienti randomizzati per il gruppo di trattamento con placebo ricevevano placebo durante il primo ciclo di trattamento e TOBI Podhaler nei seguenti due cicli. I pazienti in questo studio non avevano ricevuto tobramicina per inalazione per almeno 4 mesi prima dell'inizio dello studio.

TOBI Podhaler aveva migliorato significativamente la funzione polmonare rispetto al placebo, come dimostrato dal relativo aumento in percentuale del FEV₁ di circa il 13% dopo 28 giorni di trattamento. I miglioramenti della funzione polmonare raggiunti durante il primo ciclo di trattamento erano mantenuti durante i due cicli di trattamento seguenti con TOBI Podhaler.

Quando il gruppo di pazienti in trattamento con placebo è stato spostato dal placebo a TOBI Podhaler all'inizio del secondo ciclo di trattamento, è stato osservato un simile miglioramento percentuale del FEV₁ rispetto al basale. Il trattamento con TOBI Podhaler per 28 giorni ha determinato una riduzione statisticamente significativa della densità di *P. aeruginosa* nell'espettorato (differenza media con il placebo circa 2,70 log₁₀ in colonie formanti unità/CFUs).

In un secondo studio, aperto, multicentrico, i pazienti hanno ricevuto il trattamento o con TOBI Podhaler (112 mg) o con tobramicina 300 mg/5 ml soluzione da nebulizzare (TOBI), somministrati

due volte al giorno per tre cicli. La maggioranza dei pazienti erano adulti con esperienza di trattamento con tobramicina con infezione polmonare cronica da *P. aeruginosa*.

Il trattamento sia con TOBI Podhaler sia con tobramicina 300 mg/5 ml soluzione da nebulizzare (TOBI) ha dato come risultato un relativo aumento percentuale del FEV₁ dal basale al giorno 28 del terzo ciclo di trattamento di rispettivamente 5,8% e 4,7%. Il miglioramento percentuale del FEV₁ era numericamente più elevato nel gruppo di trattamento con TOBI Podhaler ed era statisticamente non-inferiore a TOBI soluzione da nebulizzare. Tuttavia, in questo studio, la dimensione dei miglioramenti nella funzione polmonare era ridotta, questo è spiegato dalla precedente esposizione di questa popolazione di pazienti al trattamento con tobramicina per inalazione. Oltre la metà dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento TOBI Podhaler e TOBI soluzione da nebulizzare hanno ricevuto dei nuovi (aggiuntivi) antibiotici anti-pseudomonas (rispettivamente il 64,9% e 54,5%, la differenza consiste principalmente nell'uso orale della ciprofloxacina). Le proporzioni di pazienti che hanno richiesto un'ospedalizzazione per eventi respiratori sono state 24,4% con TOBI Podhaler e 22,0% con TOBI soluzione da nebulizzare.

È stata notata una differenza nella risposta del FEV₁ per età. Nei pazienti con età <20 anni l'aumento della percentuale del FEV₁ rispetto al basale era più ampio: 11,3% per TOBI Podhaler e 6,9% per la soluzione da nebulizzare dopo 3 cicli. È stata osservata una risposta numericamente inferiore nei pazienti di età ≥20 anni: la variazione del FEV₁ dal basale osservata nei pazienti con età ≥20 anni era minore (0,3% con TOBI Podhaler e 0,9% con TOBI soluzione da nebulizzare).

Inoltre un miglioramento in percentuale del 6% sul FEV₁ è stato ottenuto in circa il 30% contro il 36% dei pazienti adulti rispettivamente nel gruppo di TOBI Podhaler e del TOBI soluzione da nebulizzare.

Il trattamento con TOBI Podhaler per 28 giorni ha determinato una riduzione statisticamente significativa della densità di *P. aeruginosa* nell'espettorato (-1,61 log₁₀ CUFs) così come la soluzione da nebulizzare (-0,77 log₁₀ CFUs). La riduzione della densità di *P. aeruginosa* nell'espettorato era simile tra i gruppi di età in entrambi i bracci. In entrambi gli studi, è emersa una tendenza per una ripresa della densità di *P. aeruginosa* dopo i 28 giorni del periodo di interruzione del trattamento, che è stata invertita dopo altri 28 giorni di trattamento in corso.

Nello studio controllato verso farmaco attivo, la somministrazione di una dose di TOBI Podhaler è stata più veloce con una differenza media di approssimativamente 14 minuti (6 minuti vs. 20 minuti con la soluzione da nebulizzare). I vantaggi riscontrati dai pazienti e la soddisfazione per l'intero trattamento (come riportato dai risultati raccolti mediante un questionario compilato dal paziente) sono stati consistentemente più alti con TOBI Podhaler rispetto alla tobramicina soluzione da nebulizzare in ciascun ciclo.

Per i risultati sulla sicurezza vedere paragrafo 4.8.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con TOBI Podhaler in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'infezione polmonare da pseudomonas aeruginosa/colonizzazione nei pazienti con fibrosi cistica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'esposizione sistemica alla tobramicina dopo l'inalazione di TOBI Podhaler ci si aspetta che sia principalmente legata alla parte inalata del medicinale poiché la tobramicina non viene assorbita in misura apprezzabile quando somministrata per via orale.

Concentrazioni nel siero

Dopo la somministrazione di una dose singola di 112 mg (4 capsule da 28 mg) di TOBI Podhaler in pazienti affetti da fibrosi cistica, la massima concentrazione nel siero (C_{max}) di tobramicina era $1,02 \pm 0,53 \mu\text{g/ml}$ (media \pm SD) ed il tempo medio per raggiungere il picco di concentrazione (T_{max}) è stato di un'ora. In confronto, dopo l'inalazione di una dose singola di tobramicina 300 mg/5 ml soluzione da nebulizzare (TOBI), la C_{max} era $1,04 \pm 0,58 \mu\text{g/ml}$ e la T_{max} media era un'ora. Il grado di esposizione sistemica (AUC) è stato simile per la dose 112 mg di TOBI Podhaler e la dose 300 mg di tobramicina soluzione da nebulizzare. Alla fine di un ciclo di 4-settimane di dosaggio di TOBI Podhaler (112 mg due volte al giorno), la concentrazione massima di tobramicina nel siero 1 ora dopo il dosaggio era $1,99 \pm 0,59 \mu\text{g/ml}$.

Concentrazioni nell'espettorato

Dopo l'inalazione di una singola dose di 112 mg (4 capsule da 28 mg) di TOBI Podhaler in pazienti affetti da fibrosi cistica, la C_{max} di tobramicina nell'espettorato era $1047 \pm 1080 \mu\text{g/g}$ (media \pm SD). In confronto, dopo l'inalazione di una dose singola di 300 mg di tobramicina soluzione da nebulizzare (TOBI), la C_{max} nell'espettorato era $737,3 \pm 1028,4 \mu\text{g/g}$. La variabilità nei parametri di farmacocinetica è stata più elevata nell'espettorato rispetto al siero.

Distribuzione

Un'analisi farmacocinetica della popolazione per TOBI Podhaler in pazienti affetti da fibrosi cistica ha stimato un apparente volume di distribuzione della tobramicina nello scomparto centrale da 84,1 litri per un tipico paziente FC. Mentre è stato dimostrato che il volume varia con l'indice di massa corporea (BMI) e la funzione polmonare (come FEV₁% previsto), le simulazioni basate su modelli hanno mostrato che le concentrazioni picco (C_{max}) e basale (C_{trough}) non sono influenzate nettamente con i cambiamenti nel BMI o nella funzione polmonare.

Biotrasformazione

La tobramicina non è metabolizzata ed è escreta principalmente immodificata nelle urine.

Eliminazione

La tobramicina è eliminata principalmente dalla circolazione sistemica attraverso la filtrazione glomerulare del composto immodificato. L'apparente emivita terminale della tobramicina nel siero dopo l'inalazione di una dose singola di 112 mg di TOBI Podhaler era approssimativamente di 3 ore in pazienti con fibrosi cistica e coerente con l'emivita della tobramicina dopo l'inalazione di tobramicina 300 mg/5 ml soluzione da nebulizzare (TOBI).

Un'analisi farmacocinetica di popolazione per TOBI Podhaler in pazienti affetti da fibrosi cistica di età dai 6 ai 66 anni ha stimato essere di 14 litri/h la clearance serica apparente della tobramicina. Quest'analisi non ha mostrato differenze farmacocinetiche correlate al sesso o all'età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici rivelano che il principale rischio per l'uomo, sulla base di studi di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, o tossicità della riproduzione, consiste in tossicità renale e ototossicità. In generale, la tossicità viene osservata a livelli sistemici di tobramicina più alti di quelli ottenibili con inalazione alla dose clinica raccomandata.

Studi di carcinogenesi con tobramicina inalata non hanno aumentato l'incidenza di qualsiasi varietà di tumore. La tobramicina non ha mostrato alcun potenziale genotossico in una batteria di test di genotossicità.

Non è stato condotto nessuno studio di tossicità riproduttiva con tobramicina somministrata per inalazione. Tuttavia la somministrazione sottocutanea di tobramicina durante l'organogenesi non è risultata né teratogena né embriotossica. Dosi gravemente tossiche per la madre in ratti femmine (per

es. nefrotossicità) hanno portato ad aborti spontanei e morte. Sulla base dei dati animali disponibili un rischio di tossicità (per es. ototossicità) non può essere escluso a livelli di esposizione prenatale.

La somministrazione sottocutanea di tobramicina non ha influenzato il comportamento dell'accoppiamento o causato compromissione della fertilità nei ratti maschi o femmine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

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

Cloruro di calcio

Acido solforico (per aggiustare il pH)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

4 anni

Gettare il dispositivo Podhaler ed il suo contenitore 1 settimana dopo il primo utilizzo.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Le capsule di TOBI Podhaler devono essere sempre conservate nel blister per proteggerle dall'umidità e rimosse solo immediatamente prima dell'uso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le capsule rigide sono fornite in blister PVC/PA/Alu/PVC- PET/Alu.

Il dispositivo Podhaler per l'inalazione e la sua custodia sono fabbricati con materiali plastici (polipropilene).

TOBI Podhaler è fornito in confezioni mensili contenenti 4 scatole settimanali e un dispositivo Podhaler di riserva nella sua custodia. Ogni scatola settimanale contiene 56 capsule da 28 mg (7 blister con 8 capsule per blister), ed un dispositivo Podhaler nella sua custodia.

Confezioni

56 capsule ed 1 inalatore

224 (4 x 56) capsule e 5 inalatori (confezione multipla mensile)

448 (8 x 56) capsule e 10 inalatori (2 confezioni multiple mensili avvolte in una pellicola)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Solo le capsule di TOBI Podhaler possono essere usate nel dispositivo Podhaler. Non devono essere usati altri inalatori.

Le capsule di TOBI Podhaler devono essere sempre conservate nel blister (contenitore delle capsule), e devono essere rimosse solo immediatamente prima dell'uso. Ogni dispositivo Podhaler e la sua

custodia sono utilizzati per sette giorni e poi eliminati e sostituiti. Quando non in uso, conservare il dispositivo Podhaler nella sua custodia ben chiusa.

Le istruzioni base per l'uso sono riportate di seguito, le istruzioni più dettagliate sono disponibili sul foglio illustrativo.

1. Lavare ed asciugare completamente le mani.
2. Rimuovere il dispositivo Podhaler dalla sua custodia, appena prima dell'uso. Ispezionare brevemente l'inalatore per assicurarsi che non sia danneggiato o sporco.
3. Tenendo il corpo dell'inalatore, svitare e rimuovere il boccaglio dal corpo dell'inalatore. Appoggiare il boccaglio su una superficie pulita e asciutta.
4. Separare dal contenitore delle capsule le dosi del mattino da quelle della sera.
5. Staccare il foglio che ricopre il contenitore delle capsule per liberare una capsula di TOBI Podhaler e toglierla dal contenitore.
6. Inserire immediatamente la capsula nella camera dell'inalatore. Rimettere il boccaglio ed avvitare fermamente finché non si blocca. Non stringere troppo.
7. Per la foratura della capsula, tenere l'inalatore con il boccaglio verso il basso, premere il pulsante con forza con il pollice fino a fine corsa, quindi rilasciare il pulsante.
8. Espirare completamente lontano dall'inalatore.
9. Posizionare la bocca sul boccaglio creando una perfetta tenuta. Inalare profondamente la polvere con una singola continua inalazione.
10. Rimuovere l'inalatore dalla bocca, e trattenere il respiro per circa 5 secondi, poi espirare normalmente lontano dall'inalatore.
11. Dopo alcuni cicli respiratori normali a distanza dall'inalatore, eseguire una seconda inalazione dalla stessa capsula.
12. Svitare il boccaglio e rimuovere la capsula dalla camera.
13. Controllare la capsula usata. Dovrebbe apparire forata e vuota.
 - Se la capsula è forata ma contiene ancora della polvere, posizionarla di nuovo dentro l'inalatore e fare altre due inalazioni dalla capsula. Ricontrollare la capsula.
 - Se la capsula appare non forata porla nuovamente nell'inalatore, premere con forza il pulsante e ripetere le due inalazioni dalla capsula. Dopo questo, se la capsula è ancora piena e sembra essere non forata, sostituire l'inalatore con quello di riserva e riprovare.
14. Gettare la capsula vuota.
15. Ripetere, partendo dal punto 5, per le rimanenti tre capsule della dose.
16. Rimettere il boccaglio ed avvitare fermamente finché non si blocca. Quando la dose completa (4 capsule) è stata inalata, pulire il boccaglio con un panno pulito ed asciutto.
17. Mettere l'inalatore all'interno della custodia e chiudere bene. L'inalatore non deve essere mai lavato con acqua.

Vedere anche paragrafo 4.2.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/652/001-003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Luglio 2011

Data del rinnovo più recente: 18 Febbraio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo stampato del medicinale deve indicare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio del lotto in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).