NOVARTIS

TOBI® podhaler™

28 mg inhalation powder
hard capsules
(tobramycin)

26.08.13 15:30

توبي® بودهيلر®

٢٨ مجم مسحوق للاستنشاق، كبسولات صلبة

التركيب

المادة الفعالة

توبراميسين

السواغات

المسحوق: ١،٢- دايستياريول- إس إن- جليسرو-٣- فوسفوكولين (DSPC)، كلوريد كالسيوم، حمض كبريتيك (لضبط الأس الهيدروجيني pH)

غلاف الكبسولة: سواغات لعمل كبسولات، هيبروميلوز، كلوريد بوتاسيوم، كاراجينان، شمع الكرنوبا، حبر أزرق

الشكل الصيدلاني وكمية المادة الفعالة في كل وحدة

شكل الجرعة

مسحوق الاستنشاق (الأبيض إلى الأبيض الكامد) معبأ داخل كبسولات صافية، عديمة اللون، من الهيبروميلوز، عليها الحروف "NVR AVCI" مطبوعة باللون الأزرق وبشكل شعاعي على جزء من الكبسولة، وشعار نوفارتس مطبوع باللون الأزرق وبشكل شعاعي على الجزء الآخر من الكبسولة.

كمية المادة الفعالة

٢٨ مجم توبراميسين في كل كبسولة

دواعي الاستعمال/ الاستخدامات الممكنة

يوصَى باستعمال توبي بودهيلر لعلاج العدوى الرئوية بميكروب سودوموناس إيروجينوزا في مرضى التليف الكيسي (CF) الذين يبلغون من العمر ٦ سنوات فأكثر.

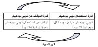
يجب أن يقتصر استعمال توبي بودهيلر على ٣ دورات علاجية متتالية (أي ٦ شهور) نظراً لعدم وجود بيانات أمان طويلة الأجل لأبعد من هذه الفترة (انظر **الجرعة وطريقة الاستعمال**).

الجرعة وطريقة الاستعمال

الفئة العامة المستهدفة: البالغون والأطفال سن ٦ سنوات فأكثر الذين لديهم تليف كيسي (CF) وعدوى رئوية بميكروب سودوموناس إيروجينوزا

جرعة توبي بودهيلر هي نفس الجرعة في جميع المرضى، بغض النظر عن السن أو الوزن. الجرعة الموصَى بها هي أربع كبسولات (٤ × ٢٨ مجم = ١١٢ مجم توبراميسين) مرتين يومياً لمدة ٢٨ يوماً. كل جرعة مكوّنة من أربع كبسولات يجب أن يتم استنشاقها بفارق أقرب ما يكون إلى ١٢ ساعة ولا يقل عن ست ساعات.

يتم استعمال توبي بودهيلر في دورات متبادلة حيث يؤخذ الدواء لمدة ٢٨ يوماً ويعقب ذلك فترة توقف عن الدواء لمدة ٢٨ يوماً.



فترة استعمال توبي بودهيلر	فترة التوقف عن توبي بودهيلر
توبي بودهيلر مرتين يومياً كل يوم لمدة ٢٨ يوماً	توقف عن استعمال توبي بودهيلر بعد ذلك لمدة ٢٨ يوماً

كرر الدورة

يجب أن يقتصر استعمال توبي بودهيلر على ٣ دورات علاجية متتالية (أي ٦ شهور) نظراً لعدم وجود بيانات أمان طويلة الأجل لأبعد من هذه الفترة.

بمجرد أن تنتهي فترة العلاج النشط للدورة العلاجية الثالثة على التوالي، يجب وقف استعمال توبي بودهيلر لمدة ٣ شهور على الأقل.

في حالة نسيان جرعة تبعد على الأقل ٦ ساعات من الجرعة التالية، يجب على المريض أن يستنشق الجرعة في أقرب وقت ممكن. وإلا فيجب على المريض أن ينتظر حتى الجرعة التالية، ولكن لا ينبغي أن يستنشق المزيد من الكبسولات للتعويض عن الجرعة المنسية.

لم يتم إثبات الأمان والفاعلية في المرضى تحت ٦ سنوات من العمر، أو المرضى الذين لديهم حجم الزفير القسري في ١ ثانية (FEV_1) < ٢٥٪ أو > ٧٥٪ من المتوقع، أو في المرضى الذين لديهم مستعمرات من ميكروب بوركخولديريا سيبياسيا.

الاستعمال في فئات خاصة من المرضى

الأطفال تحت ٦ سنوات من العمر

لا يوصَى باستعمال توبي بودهيلر في هذه الفئة العمرية. لقد تضمنت الدراسات الإكلينيكية التي أجريت على توبي بودهيلر أطفالاً يبلغون من العمر ٦ سنوات فأكثر. لم تُجرَ دراسات على توبي بودهيلر في الأطفال الأصغر سناً.

المرضى المسنون (≥ ٦٥ سنة)

لا توجد بيانات كافية في هذه الفئة لدعم التوصية بتعديل أو عدم تعديل الجرعة. يجب أخذ الوظيفة الكلوية في الاعتبار في المرضى المسنين الذين يستعملون توبي بودهيلر (انظر *التسمم الكلوي* تحت **التحذيرات والاحتياطات**).

مرضى الضعف الكلوي

يتم إخراج توبراميسين أساساً بدون تغيير في البول، ومن المتوقَّع أن تؤثر الوظيفة الكلوية على التعرُّض لتوبراميسين. المرضى الذين لديهم كرياتينين المصل ≥ ٢ مجم/ ديسيلتر ونيتروجين يوريا الدم (BUN) ≥ ٤٠ مجم/ ديسيلتر لم يشاركوا في الدراسات الإكلينيكية، ولا توجد بيانات في هذه الفئة لدعم التوصية بتعديل أو عدم تعديل جرعة توبي بودهيلر (انظر *التسمم الكلوي* تحت **التحذيرات والاحتياطات**).

مرضى الضعف الكبدي

لم تُجرَ دراسات في مرضى الضعف الكبدي. وحيث أن توبراميسين يؤيَّض بدرجة ضعيفة، فمن غير المتوقَّع أن يؤثر الضعف الكبدي على التعرُّض لتوبراميسين.

المرضى بعد زرع الأعضاء

لا توجد بيانات كافية من استعمال توبي بودهيلر في المرضى بعد زرع الأعضاء.

طريقة الاستعمال

يُستعمل توبي بودهيلر فقط بالاستنشاق بالفم باستخدام البخاخة T-326. ولا ينبغي استعماله بأي طريق آخر أو بواسطة أي بخاخة أخرى (انظر *التعامل* تحت **معلومات أخرى**). لا تبلع كبسولات توبي بودهيلر!

في المرضى الذين يستنشقون العديد من الأدوية ويتلقون علاجاً طبيعياً للصدر، يوصَى بأن يكون استنشاق توبي بودهيلر هو الأخير.

موانع الاستعمال

يُحظَر استعمال توبي بودهيلر في المرضى الذين لديهم حساسية مفرطة تجاه مركبات الأمينوجلايكوسيد أو أي من السواغات.

التحذيرات والاحتياطات

القدرة على تحمل الدواء

بمقارنة القدرة على تحمل الدواء، في الدراسات الإكلينيكية، تم الإبلاغ عن عدد أكبر من الآثار المناوئة مثل السعال أو ألم الفم والبلعوم مع توبي بودهيلر بالمقارنة مع توبي.

يجب تقييم القدرة على تحمُّل توبي بودهيلر بصفة دورية بواسطة المريض كل ثلاثة شهور. في حالة حدوث عدم تحمُّل مستمر متعلِّق بالعلاج، يجب إكمال العلاج باستعمال محلول الاستنشاق توبي كبديل.

المقاومة الميكروبية

في الدراسات الإكلينيكية على توبي بودهيلر، أظهر بعض المرضى زيادة في التركيزات التثبيطية الأدنى (MICs) للسلالات المعزولة من سودوموناس إيروجينوزا التي تم اختبارها. هذه الزيادات في MIC كانت قابلة للعكس بشكل كبير أثناء فترات وقف العلاج.

غير أنه توجد مخاطرة نظرية بأنه بالمقارنة مع استخدام بخاخة توبي من طريق الاستنشاق، فإن المرضى الذين يستعملون توبي بودهيلر يكونون أكثر قابلية لتكوين سلالات من سودوموناس إيروجينوزا يثبت أنها مقاومة لتوبراميسين بالحقن في الوريد. يجب مراقبة ذلك بصفة دورية على الأقل كل ٣ شهور. إذا ارتفع التركيز التثبيطي الأدنى (MIC) بدرجة كبيرة (أعلى من التقلبات المشاهَدة في المريض)، يجب التفكير في إعطاء علاج بمضاد حيوي بديل من طريق الاستنشاق في ضوء الاستجابة الإكلينيكية التي تم تحقيقها حتى الآن في المريض باستخدام توبي بودهيلر.

لا توجد بيانات مقارنة من الأمان طويل الأجل مع استخدام توبي بودهيلر لأكثر من ٦ شهور.

يجب توخي الحذر عند استخدام توبي بودهيلر في المرضى الذين يُعرَف أو يُشتبَه بأن لديهم خللاً في الوظيفة الكلوية، أو السمعية، أو الدهليزية، أو العصبية العضلية، أو نفث الدم الشديد والنشط.

التسمم الأذني

تم الإبلاغ عن حدوث تسمم أذني في شكل تلف لكل من الوظيفة السمعية والدهليزية مع مركبات الأمينوجلايكوسيد التي تؤخذ بالحقن. يظهر التسمم الدهليزي في شكل دوار، أو ترنح، أو دوخة. قد يكون الطنين من الأعراض الإشعارية للتسمم الأذني، وبالتالي فإن حدوث هذا العرَض يجب أن يسترعي الانتباه.

تم الإبلاغ عن فقدان السمع والطنين في المرضى في الدراسات الإكلينيكية على توبي بودهيلر (انظر **الآثار المناوئة**). يجب توخي الحذر عند التوصية بإعطاء توبي بودهيلر لمرضى يُعرَف أو يُشتبَه بأن لديهم خللاً في الوظيفة السمعية أو الدهليزية.

يجب مراعاة إجراء قياسات سمعية قبل البدء في استخدام توبي بودهيلر في المرضى الذين لديهم دليل على خلل الوظيفة السمعية أو أي عامل مخاطرة مؤهِّب.

أي مريض يشكو من طنين أو فقدان السمع أثناء استعمال توبي بودهيلر يجب أن يقوم الطبيب بتحويله لإجراء قياسات سمعية. بشأن مراقبة مستويات توبراميسين في المصل، انظر *الاختبارات المعملية* أدناه.

التسمم الكلوي

تم الإبلاغ عن حدوث تسمم كلوي مع مركبات الأمينوجلايكوسيد التي تؤخذ بالحقن. لم يُشاهَد تسمم كلوي أثناء الدراسات الإكلينيكية على توبي بودهيلر. يجب توخي الحذر عند التوصية بإعطاء توبي بودهيلر لمرضى يُعرَف أو يُشتبَه بأن لديهم خللاً في الوظيفة الكلوية (انظر *الاختبارات المعملية* أدناه).

يجب قياس الوظيفة الكلوية قبل البدء في استعمال توبي بودهيلر. يوصَى بتكرار قياس مستويات اليوريا والكرياتينين بعد كل ٦ دورات علاجية كاملة باستخدام توبي بودهيلر/ توبي محلول للاستنشاق.

الاختبارات المعملية - المستويات في المصل

يجب مراقبة مستويات توبراميسين في المصل في المرضى الذين يُعرَف أو يُشتبَه بأن لديهم خللاً في الوظيفة السمعية أو الكلوية. إذا حدث تسمم أذني أو كلوي أثناء استعمال توبي بودهيلر، يجب وقف استعمال توبراميسين إلى أن ينخفض المستوى في المصل تحت ٢ ميكروجرام/ ملليلتر.

تبلغ مستويات توبراميسين في المصل حوالي ١ إلى ٢ ميكروجرام/ ملليلتر بعد ساعة واحدة من استعمال توبي بودهيلر. المستويات في المصل التي تزيد من ١٢ ميكروجرام/ ملليلتر تكون مصحوبة بتسمم بالتوبراميسين ويجب وقف العلاج فوق هذا التركيز.

عند قياس توبراميسين في المصل يجب سحب الدم من الوريد وليس من خلال وخزة في الإصبع. فإن تلوث جلد الأصابع بالتوبراميسين قد يؤدي إلى زيادة زائفة في قياس مستوى الدواء في المصل. وحتى إذا تم غسل اليد قبل سحب الدم فلا يمكن تجنب هذا التلوث تماماً.

التشنج الشُعبي

من الممكن أن يحدث تشنج شُعبي مع المستحضرات الدوائية التي تؤخذ بالاستنشاق وتوجد تقارير من حدوثه مع توبي بودهيلر أثناء الدراسات الإكلينيكية. يتم علاج التشنج الشُعبي بحسب ما تستدعيه الحالة الطبية.

يجب إعطاء أول جرعة من توبي بودهيلر تحت إشراف طبي. يجب قياس FEV_1 قبل وبعد الاستنشاق الأول من توبي بودهيلر.

إذا وُجد دليل على حدوث تشنج شُعبي ناتج من العلاج، يجب أن يُجري الطبيب تقييماً دقيقاً للتأكد مما إذا كانت فائدة الاستمرار في استعمال توبي بودهيلر تفوق المخاطرة على المريض. إذا تم الاشتباه في وجود تفاعل أرجي، يجب وقف استعمال توبي بودهيلر.

السعال

من الممكن أن تؤدي المستحضرات الدوائية التي تُستعمل بالاستنشاق إلى حدوث سعال، وتوجد تقارير من حدوث ذلك مع توبي بودهيلر في الدراسات الإكلينيكية. لم يكن السعال مرتبطاً بالتشنج الشُعبي. قد يكون الأطفال تحت ١٣ سنة من العمر أكثر قابلية لحدوث السعال عند علاجهم باستخدام توبي بودهيلر.

إذا وُجد دليل على استمرار السعال الناجم من العلاج مع توبي بودهيلر، يجب أن يفكر الطبيب في إعطاء علاج بديل.

العلاج المتزامن بالمضادات الحيوية

يجب مراقبة مستويات توبراميسين في مصل المرضى الذين يتلقون علاجاً متزامناً بالأمينوجلايكوسيد بالحقن (أو أدوية أخرى قد تؤثر على الإخراج الكلوي). يجب مراقبة هؤلاء المرضى بحسب ما تتطلبه الحالة الإكلينيكية، أخذاً في الاعتبار مخاطرة التسمم التراكمي (انظر *الاختبارات المعملية* عالية).

الاضطرابات العصبية العضلية

يجب توخي الحذر عند التوصية بإعطاء توبي بودهيلر لمرضى يُعرَف أو يُشتبَه بأن لديهم اضطرابات عصبية عضلية مثل الوهن العضلي الوبيل أو مرض باركنسون. قد تؤدي مركبات الأمينوجلايكوسيد إلى اشتداد الضعف العضلي نظراً لإمكانية حدوث تأثير شبيه بالكوراري على الوظيفة العصبية العضلية.

نفث الدم

المرضى الذين لديهم نفث الدم بدرجة يُعتد بها إكلينيكياً تم استبعادهم من الدراسات الإكلينيكية، وبالتالي لا توجد بيانات عن استعمال توبي بودهيلر في هؤلاء المرضى. لا ينبغي أن يستعمل هؤلاء المرضى توبي بودهيلر إلا إذا رأى الطبيب أن فائدة العلاج تفوق مخاطرة حدوث مزيد من النزف.

نقص الاستجابة لتوبراميسين

في الدراسات الإكلينيكية، أبدى بعض المرضى الذين يستعملون توبي بودهيلر زيادة في التركيزات التثبيطية الأدنى لأمينوجلايكوسيد تجاه السلالات المعزولة من سودوموناس إيروجينوزا.

هناك مخاطرة نظرية بأن المرضى الذين يستعملون توبي بودهيلر قد تنشأ لديهم سلالات من سودوموناس إيروجينوزا مقاومة لتوبراميسين.

أساليب اختبار الحساسية الميكروبية التي تُجرَى في زجاجيات المختبر بغرض استخدام توبراميسين بالحقن للعلاج، هي أيضاً مثلية لمراقبة حساسية سلالات سودوموناس إيروجينوزا المعزولة من مرضى التليف الكيسي (انظر **الخواص والآثار**).

التآثرات

لم تُجرَ دراسات إكلينيكية على التآثر مع توبي بودهيلر. قد تؤدي بعض مدرات البول إلى اشتداد التسمم بالأمينوجلايكوسيد من خلال تغيير تركيزات المضاد الحيوي في المصل وفي الأنسجة. لا ينبغي إعطاء توبي بودهيلر بالتزامن مع حمض إيثاكرينيك، أو فيوروسيميد، أو يوريا، أو مانيتول.

بناء على نمط تآثر توبراميسين عقب الحقن في الوريد والإعطاء في شكل رذاذ، يجب تجنب استعمال توبي بودهيلر بالتزامن و/أو بالتعاقب مع الأدوية الأخرى القادرة على إحداث تسمم عصبي أو كلوي أو أذني.

المستحضرات الدوائية الأخرى التي تُشير التقارير إلى أنها تُزيد من قدرة الأمينوجلايكوسيدات المعطاة بالحقن على إحداث التسمم تشمل:

أمفوتريسين ب، سيفالوتين، سيكلوسبورين، تاكروليمس، بوليميكسين (مخاطرة زيادة التسمم الكلوي)؛

مركبات البلاتين (مخاطرة زيادة التسمم الكلوي والتسمم الأذني)؛

مضادات كولين إستريز، سم البوتيولينام (آثار عصبية عضلية).

أثناء المرحلة العلاجية في الدراسة EAGER، استمرت نسب متماثلة من المرضى في مجموعة توبي بودهيلر ومجموعة توبي في استعمال دورنيز ألفا، وموسعات الشعب الهوائية، والكورتيكوستيرويدات المستنشقة، والماكروليدات.

الحمل والإرضاع

الحمل

لا توجد بيانات كافية من استعمال توبراميسين من طريق الاستنشاق في النساء الحوامل.

قد تسبب الأمينوجلايكوسيدات الأذى للجنين (مثلاً، صمم خِلقي) عند تحقيق تركيزات جهازية عالية في النساء الحوامل.

لا ينبغي استعمال توبي بودهيلر أثناء الحمل ما لم تكن هناك ضرورة واضحة.

المريضات اللاتي يستعملن توبي بودهيلر أثناء الحمل أو اللاتي يحملن أثناء استعمال توبي بودهيلر يجب توعيتهن من جهة المخاطر الكامنة على الجنين.

الإرضاع

لا يُعرَف إلى أي مدى يُفرَز توبراميسين في لبن الثدي بعد الاستنشاق. نظراً لإمكانية حدوث تسمم أذني وتسمم كلوي في الرضيع، لا ينبغي استعمال توبي بودهيلر أثناء الإرضاع ما لم تكن هناك ضرورة واضحة.

الخصوبة

لم تكشف بيانات الدراسات في الحيوانات التي تم فيها استعمال توبراميسين بالحقن تحت الجلد عن أي مشاكل أو قدرة على التسبب في مشاكل خاصة بالخصوبة سواء في الذكور أو الإناث (انظر **البيانات قبل الإكلينيكية**).

الآثار على القدرة على القيادة وتشغيل الآلات

بناء على التفاعلات الدوائية المناوئة المذكورة في التقارير، من غير المرجَّح أن يؤثر توبي بودهيلر على قدرة المريض على القيادة أو تشغيل الآلات.

الآثار المناوئة

ملخص الأمان الدوائي

تم تقييم أمان توبي بودهيلر في ٣٩٥ مريضاً لديهم تليف كيسي وتلقوا على الأقل جرعة واحدة من توبي بودهيلر، ويشمل ذلك ٢٧٣ مريضاً تلقوا العلاج لثلاث دورات (٦ شهور). وكانت كل دورة علاجية تتكون من ٢٨ يوماً من تلقي الدواء (١١٢ مجم مرتين يومياً) و ٢٨ يوماً من التوقف من الدواء.

تم بالتوزيع العشوائي تقسيم مجموعة الأمان الابتدائي بنسبة ٣ : ٢ حسب خطة الدراسة، وقد تكونت هذه المجموعة من ٣٠٨ مريضاً تلقوا توبي بودهيلر و ٢٠٩ مريضاً تلقوا توبي® (٣٠٠ مجم/ ٥ ملليلتر محلول رذاذ توبراميسين) في الدراسة EAGER، وهي دراسة مفتوحة العنوان للمقارنة بين توبي بودهيلر وتوبي على مدى ٣ دورات علاجية. في كلتا مجموعتي توبي بودهيلر وتوبي، كان متوسط مدة التعرض للدواء في كل دورة علاجية ٢٨-٢٩ يوماً. وقد تضمنت مجموعة الأمان الداعمة ٨٧ مريضاً إضافيين تلقوا توبي بودهيلر و ٤٩ مريضاً تلقوا العلاج المموه في الدراسة EVOLVE [٠٠٢]، وهي دراسة كانت مزدوجة السرية في الدورة العلاجية الأولى، ثم أعقب ذلك أن تلقى جميع المرضى توبي بودهيلر لدورتين علاجيتين إضافيتين.

في الدراسة EAGER، شوهدت التفاعلات الدوائية المناوئة (ADRs) الأكثر تكراراً في فئة أعضاء الجهاز "التنفسي، والصدري، والمنصفي". وكانت التفاعلات الدوائية المناوئة (ADRs) الأكثر شيوعاً (بحسب المصطلح المفضّل) في كلتا المجموعتين العلاجيتين توبي بودهيلر وتوبي هي السعال والاضطراب الرئوي.

أثناء الدورة العلاجية المضبوطة بالعلاج المموه في الدراسة EVOLVE، كان المعدل الإجمالي لحدوث التفاعلات الدوائية المناوئة (ADRs) في المجموعة العلاجية توبي بودهيلر أقل مما حدث في مجموعة العلاج المموه، باستثناء ألم البلعوم والحنجرة، وخلل الصوت، وخلل حاسة التذوق.

في الدراسة EVOLVE لم يشتك أي مريض من اضطرابات سمعية ولم يوجد دليل على التسمم الأذني. في الدراسة EAGER، أبلغ حوالي ٢٪ من المرضى عن اضطرابات سمعية مثل الطنين. في مجموعة فرعية من المرضى في الدراسة EAGER كانت قد أجريت لهم سلسلة من اختبارات قياس السمع، أبدى ٢٥٫٦٪ ممن تلقوا توبي بودهيلر و ١٥٫٦٪ ممن تلقوا توبي انخفاضات من خط البداية في زيارة واحدة على الأقل (٨٠٪ من المجموعة الفرعية كانت لديهم قياسات السمع طبيعية عند خط البداية). غير أن معظم هذه التغيرات كانت مؤقتة وتلاشت مع نهاية الدراسة. حدث لدى أربعة من المرضى في المجموعة التي تلقت توبي بودهيلر انخفاض ملموس في السمع، وكان مؤقتاً في ثلاثة مرضى ومستديماً في حالة واحدة. حدث فقد سمعي ملموس (ويتم تعريفه بأنه انخفاض بمعدل ١٠-١٥ ديسيبل من خط البداية في ترددين متتاليين على الأقل وفي زيارتين متتاليتين على الأقل، أو انخفاض ≥ ٢٠ ديسيبل في تردد واحد) في أقل من ٣٪ من المرضى في أي من المجموعتين. بناء على معيار الفقد السمعي على جانب واحد بمقدار ١٠ ديسيبل في ٣ ترددات متتالية أو ١٥ ديسيبل في ترددين متتاليين أو ٢٠ ديسيبل في أي تردد، فإن ٣ مرضى ممن تلقوا توبي بودهيلر ومريضين ممن تلقوا توبي (بما يتناسب مع نسبة التوزيع العشوائي) حدث لهم تسمم أذني.

السعال هو من الأمراض الشائعة في التليف الكيسي، حيث أبلغ عنه ٤٢٪ من المرضى في الدراسة EAGER عند خط البداية. وقد كان السعال هو الحدث المناوئ الأكثر شيوعاً في كلتا الدراستين الإكلينيكيتين. وجدير بالملاحظة أن معدل حدوث التشنج الشُعبي كان متماثلاً في مجموعات توبي بودهيلر، وتوبي، والعلاج المموه. في الدراسة EVOLVE، حدث السعال بمعدل أكثر تكراراً في المرضى الذين تلقوا العلاج المموه (٢٦٫٥٪) منه في المرضى الذين تلقوا توبي بودهيلر (١٣٪). في حين أنه في الدراسة EAGER تم الإبلاغ عن السعال بنسبة أكبر في المرضى الذين تلقوا توبي بودهيلر (٤٨٪) من أولئك الذين تلقوا توبي (٣١٪) [٥] اثنا عشر مريضاً (٤٪) ممن كانوا يتلقون توبي بودهيلر أوقفوا دواء الدراسة بسبب نوبات السعال؛ وخمسة من هؤلاء المرضى حدث لديهم السعال كحدث مناوئ منعزل، بالمقارنة مع اثنين (١٪) في المجموعة العلاجية توبي. وكان السعال مع توبي بودهيلر أكثر شيوعاً أثناء فترة تلقي العلاج في كل من الدورات العلاجية الثلاث.

ملخص مجدوَل للتفاعلات الدوائية المناوئة في الدراسات الإكلينيكية

التفاعلات الدوائية المناوئة في الدراسات EAGER (الجدول ١) مذكورة طبقاً لتصنيف MedDRA الخاص بالأجهزة والأعضاء. داخل كل فئة من فئات الأجهزة والأعضاء، التفاعلات الدوائية المناوئة مذكورة طبقاً لمعدل تكرارها، حيث تُذكَر أولاً التفاعلات الأكثر تكراراً، وطبقاً لقاعدة البيانات. داخل كل مجموعة من معدلات التكرار، التفاعلات الدوائية المناوئة مذكورة بالترتيب التنازلي لخطورتها. بالإضافة إلى ذلك، فإن فئة معدل التكرار مذكورة لكل حدث مناوئ باستخدام الاتفاق التالي (CIOMS III): شائع جداً (≥١/١٠)؛ شائع (≥١/١٠٠ إلى <١/١٠)؛ غير شائع (≥١/١٠٠٠ إلى <١/١٠٠)؛ نادراً (≥١/١٠٠٠٠ إلى <١/١٠٠٠)؛ نادراً جداً (<١/١٠٠٠٠)، ويشمل التقارير المنعزلة.

الجدول ١. التفاعلات الدوائية المناوئة في ≥ ٢٪ من المرضى الذين تلقوا توبي بودهيلر في الدراسة EAGER (توبي بودهيلر بالمقابلة مع توبي، مفتوحة العنوان)، جميع فئات الأمان في التوزيع العشوائي

فئة الأجهزة والأعضاء/ المصطلح المفضل لدى MedDRA	توبي بودهيلر (عدد = ٣٠٨) ٪ من المرضى	توبي (عدد = ٢٠٩) ٪ من المرضى	معدل التكرار
اضطرابات تنفسية، وصدرية، ومنصفية			
ضيق التنفس	١٥٫٦	١٢٫٤	شائع جداً
نفث الدم	١٣٫٠	١٢٫٤	شائع جداً
اضطراب رئوي	٣٣٫٨	٣٠٫١	شائع جداً
خلل الصوت	١٣٫٦	٣٫٨	شائع جداً
سعال مُنتج للبلغم	١٨٫٢	١٩٫٦	شائع جداً
سعال	٤٨٫٤	٣١٫١	شائع جداً
ألم في الفم والبلعوم	١٤٫٠	١٠٫٥	شائع جداً
أزيز	٦٫٨	٦٫٢	شائع
خراخر	٧٫١	٦٫٢	شائع
عناء في الصدر	٦٫٥	٢٫٩	شائع
احتقان الأنف	٨٫١	٧٫٢	شائع
تهيج الحلق	٤٫٥	١٫٩	شائع
اضطرابات هضمية			
قيء	٦٫٢	٥٫٧	شائع
إسهال	٤٫٢	١٫٩	شائع
غثيان	٧٫٥	٩٫٦	شائع
خلل في حاسة التذوق	٣٫٩	٠٫٥	شائع
العدوى بالجراثيم والطفيليات			
عدوى بالمسالك التنفسية العلوية	٦٫٨	٨٫٦	شائع
الفحوصات			
نقص الحجم الزفيري القسري	٣٫٩	١٫٠	شائع
نقص اختبار وظيفة الرئة	٦٫٨	٨٫١	شائع
ارتفاع جلوكوز الدم	٢٫٩	٠٫٥	شائع
اضطرابات وعائية			
نزف من الأنف	٢٫٦	١٫٩	شائع
اضطرابات الجهاز العصبي			
صداع	١١٫٤	١٢٫٠	شائع جداً
اضطرابات عامة ومتاعب في موضع الإعطاء			
ارتفاع حرارة الجسم	١٥٫٦	١٢٫٤	شائع جداً
اضطرابات هيكلة عضلية واضطرابات في الأنسجة الضامة			
ألم هيكلي عضلي في الصدر	٤٫٥	٤٫٨	شائع
اضطرابات في الجلد والأنسجة تحت الجلدية			
طفح	٢٫٣	٢٫٤	شائع

أحداث في جميع الدورات العلاجية سواء في فترة استعمال الدواء أو في فترة التوقف عن الدواء.

التفاعلات الدوائية المناوئة الأخرى التي شوهدت في الدراسة EAGER بمعدلات حدوث أقل تكراراً تشمل: التشنج الشُعبي (توبي بودهيلر ١٫٦٪، توبي ٠٫٥٪: شائع)، الصمم ويشمل الصمم على جانب واحد (تم الإبلاغ عنه في شكل فقد السمع بدرجة طفيفة إلى متوسطة أو زيادة في فقد السمع) (توبي بودهيلر ١٫٠٪، توبي ٠٫٥٪: شائع)، والطنين (توبي بودهيلر ١٫٩٪، توبي ٢٫٤٪: شائع).

في الدورة ١ المضبوطة بالعلاج المموه في الدراسة EVOLVE التي فيها تلقى ٤٦ مريضاً توبي بودهيلر وتلقى ٤٩ مريضاً العلاج المموه، شملت التفاعلات الدوائية المناوئة (ADRs): ألم البلعوم والحنجرة (١٠٫٩٪ توبي بودهيلر بالمقابلة مع ٠٪ العلاج المموه، شائع جداً)، وخلل الصوت (٤٫٣٪ توبي بودهيلر بالمقابلة مع ٠٪ العلاج المموه، شائع)، في فئة الأجهزة والأعضاء (SOC) *اضطرابات تنفسية، وصدرية، ومنصفية* وخلل في حاسة التذوق (٦٫٥٪ توبي بودهيلر بالمقابلة مع ٢٫٠٪ العلاج المموه، شائع)، في فئة الأجهزة والأعضاء (SOC) *اضطرابات هضمية*.

لا توجد بيانات متاحة عن الأمان طويل الأجل لفترة تزيد من ٦ شهور.

تجاوز الجرعة

الجرعة اليومية القصوى التي يمكن احتمالها من توبي بودهيلر غير معروفة. قد يكون من المفيد قياس مستويات توبراميسين في المصل لمراقبة تجاوز الجرعة.

يتطلب التسمم الحاد الوقف الفوري لاستعمال توبي بودهيلر وإجراء اختبارات الوظيفة الكلوية عند خط البداية.

في حالة تناول كبسولات توبي بودهيلر بالفم على سبيل الخطأ، من غير المرجَّح أن يحدث تسمم نظراً لضعف امتصاص توبراميسين من القناة الهضمية السليمة.

قد تفيد الديلزة الدموية في إزالة توبراميسين من الجسم.

الخواص والآثار

الكود ATC: J01GB01

آلية المفعول

توبراميسين هو مضاد حيوي أمينوجلايكوسيدي ويتم إنتاجه من ستربتومايسيس تينيبراريوس. وهو يعمل أساساً من خلال تعطيل تخليق البروتين، مما يؤدي إلى تغيير نفاذية غشاء الخلية، والتدمير التدريجي لغلاف الخلية، مما يؤدي إلى موت الخلية. وهو قاتل للبكتريا بتركيزات تساوي أو تزيد قليلاً عن التركيز التثبيطي.

خواص الآثار الدوائية - الميكروبيولوجيا

في الدراسة EAGER تم تصنيف توزيع التركيزات التثبيطية الأدنى (MICs) لتوبراميسين تجاه السلالات المعزولة من سودوموناس إيروجينوزا من خلال النمط الحيوي: المستعمرات المخاطية، والجافة، والصغيرة، والإجمالي. أظهرت فحوصات البصاق في هذه الدراسة أنه عند خط البداية، كان لدى ٩١٪ من المرضى في مجموعة توبي بودهيلر سلالات معزولة من سودوموناس إيروجينوزا لها MICs أقل بمقدار ٢٠ مرة على الأقل من متوسط التركيز في البصاق المشاهَد خلال ٣٠ دقيقة من الاستنشاق. في نهاية الدورة العلاجية الثالثة ومدتها ٢٨ يوماً، كان لدى ٨٦٪ و ٨٩٪ من المرضى في مجموعة توبي بودهيلر سلالات معزولة من سودوموناس إيروجينوزا لها MICs أقل على الترتيب بمقدار ٢٠ و ١٥ مرة على الأقل من متوسط التركيز في البصاق المشاهَد خلال ٣٠ دقيقة من استعمال الدواء.

لم يؤثر العلاج على مدى ٢٥ أسبوعاً باستخدام توبي بودهيلر في دراستين إكلينيكيتين على حساسية معظم السلالات المعزولة من سودوموناس إيروجينوزا التي تم اختبارها. في معظم العينات كان MIC لتوبراميسين بين ٠٫٥ ميكروجرام/ ملليلتر و ٨ ميكروجرام/ ملليلتر. لم تحدث إزاحة يُعتد بها في توزيع MIC لإجمالي جميع الأنماط الحيوية لسودوموناس إيروجينوزا مع استعمال توبي بودهيلر في الدراسة EAGER. ظل توزيع MIC للسلالات المعزولة المخاطية تقريباً متماثلاً عند خط البداية وبعد العلاج لمدة ٢٥ أسبوع، ومع الأنماط الحيوية الجافة كانت هناك إزاحة طفيفة ظلت تحت مقاومة وقف التعرض الجهازي المتعارف عليه الذي قيمته ٨ ميكروجرام/ ملليلتر. في كلتا المجموعتين العلاجيتين توبي بودهيلر وتوبي ظل MIC الأقصى لجميع الأنماط الحيوية متسقاً نسبياً طوال سير الدراسة لكل نمط حيوي.

الدلالة الإكلينيكية للتغيرات في MICs لسودوموناس إيروجينوزا في علاج مرضى التليف الكيسي لا تزال غير واضحة. أظهرت الدراسات الإكلينيكية أن المقاومة الميكروبيولوجية للمضاد الحيوي في زجاجيات المختبر لا تمنع بالضرورة أن يكون له فائدة إكلينيكية للمريض. في الدراسة EAGER حدث لدى المجموعة الفرعية من المرضى الذين كانت لديهم قيم MIC عند خط البداية > ٨ ميكروجرام/ ملليلتر، تحسن في قياسات FEV_1٪ المتوقعة بعد ٣ دورات علاجية باستخدام توبي بودهيلر.

اختبار الحساسية

اختبارات الحساسية الميكروبية التي تُجرى في زجاجيات المختبر بغرض استخدام توبراميسين بالحقن للعلاج، يمكن استخدامها لمراقبة حساسية سلالات سودوموناس إيروجينوزا المعزولة من مرضى التليف الكيسي. النقاط الحدودية للحساسية المقررة لإعطاء توبراميسين من طريق الحقن لا تنطبق على توبراميسين من طريق الاستنشاق (انظر *الدراسات الإكلينيكية* تحت **الخواص والآثار**).

الدراسات الإكلينيكية

برنامج المرحلة ٣ من التطوير الإكلينيكي يتمثّل في دراستين شملتا ٦١٢ مريضاً دخلوا التوزيع العشوائي وتلقوا دواء الدراسة مع وجود تشخيص إكلينيكي بالتليف الكيسي، مؤكد بواسطة اختبار كلوريد العرق باستخدام الإرحال الأيوني الكمي للبيلوكاربين أو المرض جيد التمييز المسبب للطفرات في كل جين CFTR أو اختلال فرق الجهد عبر الظهارة الأنفية وهو شيء مميز لمرض التليف الكيسي.

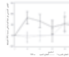
جميع المرضى كانوا ≥ ٦ سنوات من العمر وكان لديهم FEV_1 عند الفرز ≥ ٢٥٪ و ≤ ٨٠٪ من القيم الطبيعية المتوقعة للسن والنوع والطول، بناء على معايير نودسون. بالإضافة إلى ذلك، كان جميع المرضى مصابين بعدوى سودوموناس إيروجينوزا، طبقاً لمزرعة إيجابية من البصاق أو الحلق (أو غسيل للشعب والحويصلات الهوائية) خلال ٦ أشهر قبل الفرز وطبقاً لمزرعة البصاق التي تُجرَى في زيارة الفرز. الـ ٣٩٥ مريضاً الذي تلقوا توبي بودهيلر كانوا مقسمين بالتساوي تقريباً بين الذكور والإناث، وبين من هم تحت ٢٠ سنة ومَن هم فوق ٢٠ سنة. كان متوسط FEV_1 عند خط البداية لدى المرضى ٥٤٪ من القيمة الطبيعية المتوقعة.

تم إثبات الآثار الصحية التالية:

في دراسة عشوائية التوزيع، مزدوجة السرية، مضبوطة بالعلاج المموه، متعددة المراكز (EVOLVE) تم إعطاء ١١٢ مجم توبي بودهيلر مرتين يومياً (في نفس الموعد كل صباح ومساء) لثلاث دورات يؤخذ فيها العلاج لمدة ٢٨ يوماً ويوقف لمدة ٢٨ يوماً (إجمالي فترة العلاج ٢٤ أسبوعاً). جميع المرضى كانوا تحت ٢٢ سنة من العمر (متوسط السن ١٣٫٣ سنة) ولم يكونوا قد تلقوا مضادات حيوية بالاستنشاق مضادة للسودوموناس خلال ٤ شهور قبل الفرز: ٥٥٫٨٪ كانوا من الإناث و ٨٤٫٢٪ كانوا من الجنس القوقازي. المرضى الذين وقع توزيعهم العشوائي في مجموعة العلاج المموه تلقوا هذا العلاج في الدورة العلاجية الأولى وتلقوا توبي بودهيلر في الدورتين العلاجيتين اللاحقتين.

أدى توبي بودهيلر إلى تحسن ملحوظ في الوظيفة الرئوية بالمقارنة مع العلاج المموه، طبقاً لما أظهرته الزيادة النسبية في نسبة FEV_1 المتوقعة بعد ٢٨ يوماً من العلاج (الشكل ١). التحسن في الوظيفة الرئوية الذي تحقق خلال الدورة العلاجية الأولى استمر خلال الدورتين العلاجيتين اللاحقتين من استعمال توبي بودهيلر. عندما تم تحويل المرضى في مجموعة العلاج المموه إلى استعمال توبي بودهيلر في بداية الدورة العلاجية الثانية، كان التغير النسبي من خط البداية في نسبة FEV_1 المتوقعة مماثلاً لما شوهد في الدورة العلاجية الأولى لمجموعة توبي بودهيلر. واستمر التحسن أيضاً عبر الزمن خلال الدورة العلاجية الثالثة.

الشكل ١ الدراسة EVOLVE، التغير النسبي عن خط البداية في نسبة FEV_1 المتوقعة في الدورات ١-٣ (التناوب بين إعطاء العلاج ووقف العلاج)، طبقاً للمجموعة العلاجية (كل المجموعة ITT)



الخطوط الرأسية تُشير إلى فاصل الثقة ٩٥٪.

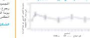
مراحل التوقف عن العلاج: الأسابيع ٥ إلى ٩، والأسابيع ١٣ إلى ١٧، والأسابيع ٢١ إلى ٢٥.

المحور السيني (x) غير خطي بين الأسابيع ١ و ٥.

في دراسة ثانية، مفتوحة العنوان، متعددة المراكز (EAGER)، تلقى المرضى إما توبي بودهيلر ١١٢ مجم أو توبي ٣٠٠ مجم مرتين يومياً (في نفس الموعد كل صباح ومساء) لثلاث دورات يؤخذ فيها العلاج لمدة ٢٨ يوماً ويوقف لمدة ٢٨ يوماً (إجمالي فترة العلاج ٢٤ أسبوعاً). كان المرضى يبلغون من العمر أساساً ≥ ٢٠ سنة (منهم ٤ مرضى فوق ٦٠ سنة من العمر) ولم يكونوا قد تلقوا مضادات حيوية بالاستنشاق مضادة للسودوموناس خلال ٢٨ يوماً قبل إعطاء دواء الدراسة؛ وكان ٩٠٪ من الجنس القوقازي و ٥٥٪ من الذكور.

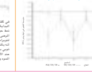
أدى استعمال كل من توبي بودهيلر وتوبي إلى زيادات نسبية في نسبة FEV_1 المتوقعة من خط البداية إلى اليوم ٢٨ من الدورة العلاجية الثالثة بنسبة ٥٫٨٪ و ٤٫٧٪، على الترتيب (الشكل ٢). التحسن في نسبة FEV_1 المتوقعة كان أكبر عددياً في المجموعة التي تلقت توبي بودهيلر ولم يكن أدنى إحصائياً من مجموعة توبي. رغم أن التحسن في الوظيفة الرئوية كان أقل في هذه الدراسة، إلا أن تفسير ذلك هو أن هذه الفئة من المرضى قد تلقت علاجاً مسبقاً بتوبراميسين من طريق الاستنشاق.

الشكل ٢ الدراسة EAGER، التغير النسبي عن خط البداية في نسبة FEV_1 المتوقعة في الدورات ١-٣ (المجموعة ITT)



فيما يتعلّق بإخماد عدوى سودوموناس إيروجينوزا، أظهرت كلتا الدراستين نقص كثافة سودوموناس إيروجينوزا في البصاق مع استعمال توبي بودهيلر (انظر الشكلين التاليين). أدى استعمال توبي بودهيلر لمدة ٢٨ يوماً إلى انخفاض يُعتد به إحصائياً في كثافة سودوموناس إيروجينوزا في البصاق (لوغاريتم CFUs) بالمقارنة مع العلاج المموه (متوسط فارق أدنى المربعات = -٢٫٧٠، فاصل الثقة ٩٥٪: -٣٫٦٠، -١٫٧٩، p < ٠٫٠٠٠١). وشوهد أكبر فارق عند اليوم ٢٨ من العلاج. بعد تحويل المرضى من استعمال العلاج المموه إلى استعمال توبي بودهيلر، كانت النتائج بصفة عامة متماثلة في المجموعتين العلاجيتين، مع الميل إلى رجوع كثافة سودوموناس إيروجينوزا بعد ٢٨ يوماً من التوقف من العلاج، وهو ما تم عكسه بعد ٢٨ يوماً أخرى من تلقي العلاج.

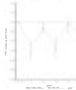
الشكل ٣ المقارنة بين العلاجات من جهة التغير عن خط البداية في كثافة سودوموناس إيروجينوزا في البصاق (لوغاريتم، CFUs) - الدراسة EVOLVE (المجموعة ITT)



الخطوط الرأسية تُشير إلى فاصل الثقة ٩٥٪. يتم استخدام الكثافة الإجمالية، وتعريفها هو إجمالي الأنماط الحيوية (أنواع المستعمرات المخاطية، والجافة، والصغيرة).

في الدراسة EAGER كان هناك انخفاض أكبر في متوسط التغير من خط البداية في لوغاريتم CFUs في المجموعة التي تلقت توبي بودهيلر من المجموعة التي تلقت توبي، لا سيما أثناء الدورة العلاجية الثالثة (متوسط التغير -١٫٦١ لوغاريتم CFUs في المجموعة التي تلقت توبي بودهيلر بالمقارنة مع -٠٫٧٧ لوغاريتم CFUs في المجموعة التي تلقت توبي (الشكل ٤). كما في الدراسة السابقة، حدث رجوع جزئي لكثافة سودوموناس إيروجينوزا عند نهاية فترة الـ ٢٨ يوماً الخالية من العلاج في كلتا المجموعتين العلاجيتين، ولكن هذا انعكس أثناء فترة تلقي العلاج في كل دورة علاجية.

الشكل ٤ المقارنة بين العلاجات من جهة التغير عن خط البداية في كثافة سودوموناس إيروجينوزا في البصاق (لوغاريتم، CFUs) - الدراسة EAGER (المجموعة ITT)



في كلتا الدراستين الإكلينيكيتين، شوهدت إزاحات سالبة من خط البداية حتى نهاية فترة العلاج في MIC الأقصى لتوبراميسين لكل نمط حيوي من سودوموناس إيروجينوزا. بصفة عامة، كانت نسبة المرضى الذين تلقوا توبي بودهيلر وحدثت لديهم زيادات في MIC لتوبراميسين أكبر من نسبة أولئك الذين حدث لديهم نقصان. غير أنه بالمقارنة مع العلاج المموه، حوالي نصف نسبة المرضى الذين تلقوا توبي بودهيلر حدث لديهم نقصان ≥ ضعفين في MIC لتوبراميسين عند الأسبوع ٢٥ (٤٠٫٥٪ و ٢٠٫٠٪ من المرضى في مجموعة العلاج المموه وفي مجموعة توبي بودهيلر، على الترتيب).

نسبة المرضى الذين استخدموا مضادات حيوية ضد السودوموناس في الدورة ١ كانت أكبر في مجموعة العلاج المموه (٤٠٫٠٪) منها في مجموعة توبي بودهيلر (١٣٫٠٪)؛ هذه المضادات الحيوية تم استخدامها أيضاً لفترة أطول في مجموعة العلاج المموه (١٨٫٢ يوماً) منها في مجموعة توبي بودهيلر (١٣٫٢ يوماً). في الدورة ١ لم يكن هناك احتياج لدى أي من المرضى في مجموعة توبي بودهيلر لدخول المستشفى لأسباب تنفسية، بالمقارنة مع ٦ مرضى (١٢٫٢٪) في مجموعة العلاج المموه، بمتوسط مدة بقاء في المستشفى ١٢٫٣ يوماً. في الدراسة EAGER، أكثر من نصف المرضى في كلتا المجموعتين العلاجيتين توبي بودهيلر وتوبي احتاجوا إلى مضادات حيوية جديدة مضادة للسودوموناس خلال الدورات العلاجية الثلاثة (٦٤٫٩٪ و ٥٤٫٥٪، على الترتيب)، وكانت مدد الاستعمال متماثلة في المجموعتين (٣٠٫٩ و ٣٣٫٤ يوماً). وقد احتاجت نسب متماثلة من المرضى في المجموعتين العلاجيتين توبي بودهيلر وتوبي لدخول المستشفى بسبب أمراض تنفسية (٢٤٫٤٪ و ٢٢٫٠٪، على الترتيب). كذلك فإن مدد البقاء في المستشفى كانت أيضاً متماثلة (١٥٫٦ و ١٥٫٣ يوماً).

العلاج المتزامن

في كلتا الدراستين الإكلينيكيتين، تلقى أكثر من ٩٠٪ من المرضى علاجات متزامنة متعلقة بمرض التليف الكيسي. وكما هو متوقع من خصائص المرض عند خط البداية وتمشياً مع فئة مرضى التليف الكيسي المشاركين في هذه الدراسة، فإن الأدوية المتزامنة الأكثر استخداماً شملت المستحضرات الإنزيمية، ومذيبات المخاط - لا سيما دورنيز ألفا - والمشددات الانتقائية لمستقبلات بيتا- الأدرينالية. بالإضافة إلى ذلك، فإن معظم المرضى كانوا قد تلقوا مضادات حيوية مضادة للسودوموناس وماكروليدات في الماضي. وقد كانت أكثر الأدوية المستخدمة (بأي طريق للإعطاء) هي توبراميسين (في الدراسة EAGER فقط)، أزيثرومايسين، سيبروفلوكساسين، سيفتازيديم.

الحرائك الدوائية

الامتصاص

التعرض الجهازي لتوبراميسين عقب استنشاق توبي بودهيلر يُعتبر ناتجاً من الامتصاص الرئوي للجزء من الجرعة الذي يصل إلى الرئتين، حيث أن توبراميسين لا يُمتص بأي درجة ملحوظة عقب التناول بالفم.

المستويات في المصل: في دراسة من المرحلة ١ تم تقييم التعرض الجهازي لتوبراميسين عقب استنشاق جرعة مفردة ١١٢ مجم (٤ كبسولات × ٢٨ مجم) من توبي بودهيلر وجرعة واحدة ٣٠٠ مجم من توبي. وقد أظهرت المقارنة أن النتائج متماثلة. كان وسيط الزمن المنقضي حتى بلوغ مستوى الذروة في المصل (T_{max}) ساعة واحدة مع كل من توبي بودهيلر وتوبي. وكان C_{max} ١٫٠٢ ± ٠٫٥٣ ميكروجرام/ ملليلتر (المتوسط ± الانحراف المعياري [SD]) في المرضى الذين تلقوا جرعة واحدة ١١٢ مجم من توبي بودهيلر و ١٫٠٤ ± ٠٫٥٨ ميكروجرام/ ملليلتر في المرضى الذين تلقوا ٣٠٠ مجم من توبي [٣،٢٨]. وقد كان أيضاً مدى التعرض الجهازي (AUC_{0-12}) متماثلاً مع الجرعة ١١٢ مجم من توبي بودهيلر والجرعة ٣٠٠ مجم من توبي (٤٫٣ ± ٢٫٦ بالمقابلة مع ٤٫٦ ± ٢٫٠ ميكروجرام•ساعة/ ملليلتر).

في دراسة أخرى، تلقى المرضى أنظمة الجرعة الموصَى بها على مدى ٣ دورات علاجية. في نهاية الدورة العلاجية الأولى على مدى ٤ أسابيع، كان مستوى توبراميسين في المصل بعد ٠٫٥-١ ساعة من الاستنشاق ١٫٣٩ ± ٠٫٨٠ ميكروجرام/ ملليلتر (المتوسط ± SD) مع توبي بودهيلر (١١٢ مجم مرتين يومياً) و ١٫١٨ ± ٠٫٧٢ ميكروجرام/ ملليلتر مع توبي (٣٠٠ مجم مرتين يومياً)؛ وكان مستوى القاع لتوبراميسين في المصل قبل الاستنشاق التالي في نهاية الدورة ٠٫٤٧ ± ٠٫٧٣ ميكروجرام/ ملليلتر مع توبي بودهيلر و ٠٫٢١ ± ٠٫١٦ ميكروجرام/ ملليلتر مع توبي.

التركيز في البصاق: الدراسة التي أجراها جيلر، والمذكورة عاليه تقيس أيضاً التركيز في البصاق (جيلر وآخرون، ٢٠٠٧). بعد استنشاق جرعة مفردة ١١٢ مجم (٤ كبسولات × ٢٨ مجم) من توبي بودهيلر، كان التركيز الأقصى C_{max} لتوبراميسين في البصاق ١٠٤٨ ± ١٠٨٠ ميكروجرام/ جرام (المتوسط ± SD). وبالمقارنة، بعد استنشاق جرعة مفردة ٣٠٠ مجم من توبي (الضبط النشط)، كان C_{max} في البصاق ٧٣٧٫٣ ± ١٠٢٨٫٤ ميكروجرام/ جرام [٣،٢٨]. وكان التفاوت في قياسات الحرائك الدوائية أعلى في البصاق منه في المصل.

التوزيع

في تحليل فئوي للحرائك الدوائية لتوبي بودهيلر في مرضى التليف الكيسي، أشارت التقديرات إلى أن الحجم الظاهري لتوزيع توبراميسين في الحيز المركزي ٨٤٫١ لتر في مريض التليف الكيسي النمطي. ورغم أنه وُجد أن الحجم يتفاوت مع مؤشر كتلة الجسم (BMI) والوظيفة الرئوية (في شكل نسبة FEV_1٪ المتوقعة)، فلقد أظهرت المحاكاة النموذجية أن التغيرات في BMI أو الوظيفة الرئوية لا تؤثر بشكل ملحوظ على تركيزات الذروة (C_{max}) والقاع (C_{trough}).

ارتباط توبراميسين ببروتينات المصل مقداره ضئيل ويمكن إهماله.

الأيض

يؤيض توبراميسين بقدر ضئيل، ويتم إخراجه أساساً في البول بدون تغيير.

الإخراج

يتم إخراج توبراميسين من الدورة الدموية الجهازية أساساً بواسطة الترشيح الكبيبي للجزء غير المتغير.

العمر النصفي النهائي الظاهري لتوبراميسين في المصل عقب استنشاق جرعة مفردة ١١٢ مجم من توبي بودهيلر يبلغ حوالي ٣ ساعات في مرضى التليف الكيسي وهو متسق مع العمر النصفي لتوبراميسين عقب استنشاق توبي.

في تحليل فئوي للحرائك الدوائية لتوبي بودهيلر في مرضى التليف الكيسي الذين يبلغون من العمر ٦ إلى ٦٦ سنة، أشارت التقديرات إلى أن التصفية الظاهرية لتوبراميسين من المصل ١٤ لتر/ ساعة. هذا التحليل لم يُظهر اختلافات في الحرائك الدوائية متعلقة بالنوع أو السن.

البيانات قبل الإكلينيكية

بناء على البيانات قبل الإكلينيكية المستمدة من الدراسات الخاصة بالأمان الدوائي، وسُمية الجرعة المتكررة، والسُمية الجينية، والسُمية التناسلية، تُعتبر المخاطرة الأساسية على البشر هي التسمم الكلوي والتسمم الأذني. بصفة عامة، يحدث التسمم مع مستويات جهازية من توبراميسين أعلى مما يتم تحقيقه بالاستنشاق بالجرعة الإكلينيكية الموصَى بها.

دراسات السرطنة قبل الإكلينيكية مع توبراميسين المعطَى بالاستنشاق لم تعطِ أي دليل واضح على حدوث مخاطر ورمية في البشر.

لم تُجرَ أي دراسات على السُمية التناسلية مع توبراميسين المعطَى بالاستنشاق. غير أن إعطاء توبراميسين بالحقن تحت الجلد بجرعات تصل إلى ١٠٠ مجم/ كجم/ يوم في الجرذان أو ٢٠ مجم/ كجم/ يوم في الأرانب أثناء فترة تكوين الأعضاء، لم يكن مسبباً للمسخ. الجرعات من توبراميسين ≥ ٤٠ مجم/ كجم/ يوم كانت شديدة السُمية للأمهات في الأرانب (تسمم كلوي أدى إلى الإجهاض التلقائي والنفوق) مما جعل من المستحيل تقييم القدرة على المسخ. بناء على البيانات المتاحة من الدراسات على الحيوانات، لا يمكن استبعاد مخاطرة حدوث سُمية (مثلا تسمم أذني) عند مستويات التعرُّض قبل الولادة.

عند إعطاء توبراميسين بجرعة تصل إلى ١٠٠ مجم/ كجم بالحقن تحت الجلد لم يؤثر ذلك على سلوك التزاوج ولم يُضعف الخصوبة في ذكور أو إناث الجرذان.

معلومات أخرى

العمر الرفي

لا ينبغي استعمال الدواء بعد تاريخ انتهاء الصلاحية (EXP =) المطبوع على العبوة.

احتياطات خاصة بالتخزين

يُحفَظ في درجة حرارة لا تزيد عن ٣٠°م. يُحفَظ في عبوته الأصلية لحمايته من الرطوبة. تُحفَظ البخاخة في علبتها المغلقة بإحكام في أوقات عدم الاستعمال.

يجب حفظ توبي بودهيلر بعيداً عن متناول ومرأى الأطفال إلا في حالة الاستخدام العلاجي ويكون ذلك تحت الإشراف المناسب من شخص بالغ.

التعامل

لا ينبغي استعمال سوى البخاخة T-326 مع كبسولات توبي بودهيلر. وهذه البخاخة لا تصلح للاستعمال مع أي دواء آخر سوى توبي بودهيلر.

تحتوي كل عبوة أسبوعية على ٧ بطاقات كبسولات (تقابل أيام الأسبوع السبعة) وكل بطاقة كبسولات تحتوي على ٨ كبسولات (تقابل الجرعة اليومية ٤ كبسولات في الصباح و ٤ كبسولات في المساء).

يجب حفظ كبسولات توبي بودهيلر بصفة دائمة في بطاقة الكبسولات، ويتم استخراجها فقط قبل الاستعمال مباشرة. كل بخاخة T-326 وعلبتها تُستخدم لمدة ٧ أيام ثم يتم التخلص منها واستبدالها.

التعليمات الأساسية الخاصة بالاستخدام مذكورة أدناه:

١- اغسل يديك وجففهما تماماً.

٢- قبل الاستعمال مباشرة، أخرج بخاخة T-326 من علبتها بأن تمسك قاعدة العلبة وتُدير الجزء العلوي في اتجاه عكس عقارب الساعة. ضع الجزء العلوي من العلبة جانبياً. افحص البخاخة فحصاً سريعاً للتأكد من أنها ليست تالفة أو متسخة، ثم أوقفها في قاعدة العلبة.

٣- امسك جسم البخاخة، وفك المبسم، ثم ضعه على سطح نظيف وجاف.

٤- افصل نصفي بطاقة الكبسولات التي بها كبسولات الصباح والمساء. انزع الرقاقة المعدنية عن بطاقة الكبسولات حتى تظهر كبسولة واحدة من توبي بودهيلر وأخرجها من البطاقة.

٥- ضع الكبسولة فوراً في حجرة البخاخة. أعد مبسم البخاخة إلى مكانه واربطه بإحكام إلى أن يتوقف. لا تربطه بأقوى مما ينبغي.

٦- لثقب الكبسولة، امسك البخاخة مع توجيه المبسم إلى أسفل، اضغط الزر من آخره بالإبهام، ثم أطلق الزر. عندئذ يصبح الدواء جاهزاً للاستنشاق.

٧- أخرج هواء الزفير بالكامل بعيداً عن البخاخة.

٨- امسك البخاخة بحيث يتجه المبسم نحوك. ضع فمك على المبسم بحيث يحيط به بإحكام. استنشق المسحوق بعمق في شهيق واحد مستمر.

٩- أخرج البخاخة من فمك، وأوقف تنفسك لمدة ٥ ثوان تقريباً، ثم أخرج هواء الزفير بعيداً عن البخاخة.

١٠- بعد أن تتنفس بشكل طبيعي عدة مرات، استنشق مرة أخرى من نفس الكبسولة مع تكرار الخطوات ٧ و ٨ و ٩ عاليه.

١١- فك المبسم وأخرج الكبسولة من الحجرة.

١٢- افحص الكبسولة المستخدمة. يجب أن تبدو مثقوبة وفارغة.
- إذا كانت الكبسولة مثقوبة ولكنها لا تزال تحتوي على بعض المسحوق، أعدها إلى الحجرة مع إدخال الجانب المثقوب من الكبسولة أولاً. أعد المبسم إلى مكانه واستنشق مرتين أخرتين من الكبسولة (كرر الخطوة ٥، ثم الخطوات من ٧ إلى ١١). أعد فحص الكبسولة.
- إذا كانت الكبسولة تبدو غير مثقوبة، أعدها إلى الحجرة، وأعد المبسم إلى مكانه، واضغط الزر من آخره واستنشق مرتين أخرتين من الكبسولة (كرر الخطوات من ٥ إلى ١١). بعد ذلك، إذا ظلت الكبسولة ممتلئة وغير مثقوبة، استبدل البخاخة بالبخاخة الاحتياطية وحاول مرة أخرى (كرر الخطوات ٢ و ٣ ومن ٥ إلى ١١).

١٣- تخلص من الكبسولة الفارغة.

١٤- كرر ابتداء من الخطوة ٤، مع الكبسولات الثلاثة المتبقية من الجرعة.

١٥- أعد المبسم إلى مكانه واربطه بإحكام إلى أن يتوقف. بعد استنشاق الجرعة كاملة (٤ كبسولات)، امسح المبسم بمنديل نظيف وجاف.

١٦- أعد البخاخة إلى علبة التخزين الخاصة بها، وأغلقها بإحكام.
لا تغسل البخاخة بالماء على الإطلاق.

انظر **الجرعة وطريقة الاستعمال**.

التوافر

أداة توبي بودهيلر وعلبة التخزين الخاصة بها مصنوعة من البلاستيك.

يتوافر توبي بودهيلر في عبوات شهرية تحتوي على ٤ علب أسبوعية وبخاخة احتياطية في علبة التخزين الخاصة بها. تحتوي كل علبة أسبوعية على ٥٦ كبسولة × ٢٨ مجم (٧ شرائط نفطية، كل شريط به ٨ كبسولات) وأداة توبي بودهيلر في علبة التخزين الخاصة بها.

أحجام العبوات

أحجام العبوات مختصة بالبلد.

الصانع

انظر العلبة الخارجية.

آخر مراجعة للمعلومات

نوفمبر ٢٠١١

® = علامة تجارية مسجلة

نوفارتس فارما، شركة مساهمة، بازل، سويسرا

هذا دواء

- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يُعرّضك للخطر.
- اتبع بدقة وصفة الطبيب، وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلي الذي صرف لك الدواء.
- الطبيب والصيدلي هما الخبيران بالدواء، وبنفعه وضرره.
- لا تقطع من تلقاء نفسك مدة العلاج المحددة لك.
- لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.

تُحفظ الأدوية بعيداً عن متناول أيدي الأطفال

مجلس وزراء الصحة العرب
اتحاد الصيادلة العرب

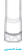
تعليمات خاصة بالاستعمال والتداول

داخل عبوتك الشهرية

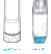
تحتوي كل عبوة شهرية على:
- ٤ عبوات أسبوعية (انظر المحتويات أدناه).
- ١ بخاخة احتياطية (إضافية) (بخاخة بودهيلر) وعلبة التخزين الخاصة بها

داخل عبوتك الأسبوعية

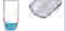
تحتوي كل عبوة أسبوعية على:
- ١ بخاخة (بخاخة بودهيلر) وعلبة التخزين الخاصة بها.
- ٧ بطاقات كبسولات (بطاقة واحدة لكل يوم من أيام الأسبوع).
- تحتوي كل بطاقة كبسولات على ٨ كبسولات (تقابل الجرعة اليومية: محتويات ٤ كبسولات يتم استنشاقها في الصباح ومحتويات ٤ كبسولات يتم استنشاقها في المساء).



علبة التخزين



البخاخة

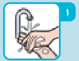


بطاقة الكبسولات

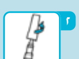
كيف تستنشق دواءك بواسطة البخاخة بودهيلر

- **استعمل فقط البخاخة بودهيلر الموجودة في هذه العبوة.** لا تستعمل كبسولات توبي بودهيلر مع أي أداة أخرى، ولا تستعمل البخاخة بودهيلر لأخذ أي دواء آخر.
- عندما تبدأ في استعمال عبوة أسبوعية جديدة من الكبسولات، استخدم البخاخة بودهيلر الجديدة المرفقة بالعبوة وتخلص من البخاخة المستخدَمة وعلبتها. يتم استخدام كل بخاخة بودهيلر لـ ٧ أيام فقط.
- **لا تبلع الكبسولات.** وإنما يجب عليك استنشاق المسحوق الموجود داخل الكبسولات.
- احفظ دائماً الكبسولات في بطاقة الكبسولات إلى حين استخدامها. لا تُخرج الكبسولات من البطاقة مسبقاً.
- احفظ البخاخة بودهيلر في علبتها المغلَقة بإحكام في حالة عدم استخدامها.

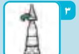
التعليمات الأساسية الخاصة بالاستخدام مذكورة أدناه.



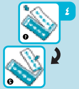
١- اغسل يديك **وجففهما تماماً**.



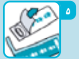
٢- قبل الاستعمال مباشرة، أخرج البخاخة من علبتها بأن تمسك القاعدة وتُدير الجزء العلوي من العلبة في اتجاه عكس عقارب الساعة.
- ضع الجزء العلوي من العلبة جانبياً.
- انظر إلى البخاخة للتأكد من أنها ليست تالفة أو متسخة.
- أوقف البخاخة في وضع رأسي في قاعدة العلبة.



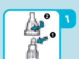
٣- امسك جسم البخاخة، وفك المبسم في اتجاه عكس عقارب الساعة.
- ضع المبسم جانبياً على سطح نظيف وجاف.



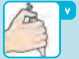
٤- اقطع عبر الثقوب بالطول ثم بالعرض كما هو موضح في الصورتين (١) و (٢).



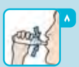
٥- انزع الرقاقة المعدنية عن بطاقة الكبسولات حتى تظهر كبسولة واحدة فقط.
- أخرج الكبسولة من البطاقة.



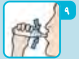
٦- ضع الكبسولة فوراً في حجرة البخاخة (١).
- أعد المبسم إلى مكانه.
- اربط المبسم بإحكام إلى أن يتوقف. لا تربطه بأقوى مما ينبغي (٢).



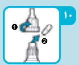
٧- لثقب الكبسولة، امسك البخاخة مع توجيه المبسم إلى أسفل.
- اضغط الزر الأزرق بإحكام من آخره بالإبهام ثم أطلق الزر.
- الآن يمكنك استنشاق الكبسولة في شهيقين منفصلين (الخطوتين ٨ و ٩).



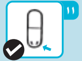
٨- **استنشق محتويات الكبسولة - الشهيق الأول.**
- قبل أن تضع المبسم في فمك، أخرج هواء الزفير بالكامل بعيداً عن البخاخة.
- ضع فمك على المبسم - بحيث يحيط به بإحكام.
- استنشق المسحوق بعمق في شهيق واحد.
- أخرج البخاخة من فمك، وأوقف تنفسك لمدة ٥ ثوان تقريباً.
- ثم أخرج هواء الزفير بشكل طبيعي بعيداً عن البخاخة.



٩- **استنشق محتويات الكبسولة - الشهيق الثاني.**
- تنفس بشكل طبيعي عدة مرات بعيداً عن البخاخة.
- عندما تكون مستعداً، خذ شهيقاً ثانياً بأن تكرر الخطوة ٨، باستخدام نفس الكبسولة.



١٠- فك المبسم (١) وأخرج الكبسولة من الحجرة (٢).



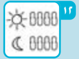
١١- **انظر إلى الكبسولة المستخدمة. يجب أن تبدو مثقوبة وفارغة.**
إذا كانت فارغة، تخلص من الكبسولة.

إذا كانت الكبسولة مثقوبة ولكنها لا تزال تحتوي على بعض المسحوق:

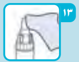
- أعد الكبسولة إلى حجرة البخاخة (الخطوة ٦). أدخل الجانب المثقوب من الكبسولة أولاً.
- أعد المبسم إلى مكانه وكرر الخطوات ٨ و ٩ و ١٠.

إذا كانت الكبسولة تبدو غير مثقوبة:

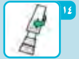
- أعد الكبسولة إلى حجرة البخاخة (الخطوة ٦).
- أعد المبسم إلى مكانه وكرر الخطوات ٧ و ٨ و ٩.
- بعد ذلك، إذا كانت الكبسولة لا تزال ممتلئة وتبدو غير مثقوبة، استبدل البخاخة بالبخاخة الاحتياطية (الموجودة في العبوة الشهرية) وكرر الخطوات ٢ و ٣ و ٦ و ٧ و ٨ و ٩ و ١٠.



١٢- خذ الكبسولات الـ ٣ الأخرى بنفس الطريقة.
- مع كل كبسولة أخرى، كرر الخطوات ٥ و ٦ و ٧ و ٨ و ٩ و ١٠ و ١١.
- تخلص من جميع الكبسولات الفارغة.



١٣- أعد المبسم إلى مكانه واربطه بإحكام إلى أن يتوقف. بعد استنشاق الجرعة كاملة (٤ كبسولات)، امسح المبسم بمنديل نظيف وجاف.
- **لا تغسل البخاخة بالماء.**



١٤- أعد البخاخة إلى علبة التخزين
- يتم تدوير الجزء العلوي من العلبة في اتجاه عقارب الساعة إلى أن تُغلَق بإحكام.

يرجاء أيضاً الرجوع إلى بند **الجرعة وطريقة الاستعمال**.

يجب حفظ توبي بودهيلر بعيداً عن متناول ومرأى الأطفال إلا في حالة الاستخدام العلاجي ويكون ذلك تحت الإشراف المناسب من شخص بالغ.