

Gerenvooidere versie

TOBRAMYCINE STERI-NEB 300 MG/5 ML
verneveloplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 21 augustus 2018
Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tobramycine Steri-Neb 300 mg/5 ml, verneveloplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ampul van 5 ml bevat tobramycine 300 mg als enkelvoudige dosis.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Verneveloplossing
Heldere, lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tobramycine Steri-Neb wordt gebruikt voor de langetermijnbehandeling van een chronische longinfectie met *Pseudomonas aeruginosa* bij cystische fibrose (CF) bij patiënten van 6 jaar en ouder.

Richtlijnen voor het verantwoord gebruik van antibiotica dienen in acht te worden genomen.

Tobramycine Steri-Neb, verneveloplossing is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen in de leeftijd van 6 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Tobramycine Steri-Neb wordt geleverd voor gebruik via inhalatie en is niet voor parenteraal gebruik.

Dosering

De aanbevolen dosis voor volwassenen en kinderen is één ampul tweemaal per dag gedurende 28 dagen. De tijd tussen de doses moet 12 uur zijn, of zo dicht mogelijk daarbij, en mag niet minder dan 6 uur bedragen. Na een behandelingsperiode van 28 dagen moeten patiënten de volgende 28 dagen stoppen met de Tobramycine Steri-Neb behandeling. Er dient een cyclus van 28 dagen met behandeling en 28 dagen zonder behandeling gevolgd te worden. De dosering wordt niet aangepast naar gewicht. Elke patiënt dient twee keer per dag één ampul 300 mg tobramycine te gebruiken.

Tobramycine Steri-Neb Doseringsschema in gecontroleerd klinisch onderzoek

Cyclus 1	Cyclus 2	Cyclus 3
----------	----------	----------

TOBRAMYCINE STERI-NEB 300 MG/5 ML
verneveloplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 21 augustus 2018
Bladzijde : 2

28 dagen	28 dagen	28 dagen	28 dagen	28 dagen	28 dagen
Tobramycine 300 mg tweemaal daags plus standaard behandeling	Standaard behandeling	Tobramycine 300 mg tweemaal daags plus standaard behandeling	standaard behandeling	Tobramycine 300 mg tweemaal daags plus standaard behandeling	standaard behandeling

Gecontroleerde klinische studies gedurende een periode van 6 maanden, waarbij het doseringsschema werd toegepast, hebben aangetoond dat een blijvende verbetering van de longfunctie kon worden gehandhaafd gedurende de 28 dagen zonder behandeling.

De veiligheid en effectiviteit zijn vastgesteld in zowel open als gecontroleerde onderzoeken met een duur tot 96 weken (12 cycli), maar zijn niet uitgevoerd bij patiënten jonger dan 6 jaar, noch bij patiënten met een "forced expiratory volume" per seconde (FEV1) <25% of >75% van de voorspelde waarde, noch bij patiënten die zijn gekoloniseerd met *Burkholderia cepacia*.

De behandeling dient te worden gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van cystic fibrosis. De behandeling met tobramycine dient te worden voortgezet als cyclische therapie zolang de patiënt, naar het oordeel van de arts, klinisch voordeel heeft bij de opname van tobramycine in het behandelingschema. Wanneer klinische achteruitgang van de longfunctie duidelijk merkbaar is, dient aanvullende antipseudomonas therapie te worden overwogen. Klinische studies hebben aangetoond dat microbiologisch onderzoek dat *in vitro* resistentie aantoonde, niet noodzakelijkerwijs klinisch voordeel voor de patiënt uitsluit.

Bijzondere populaties

Ouderen (≥ 65 jaar)

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar in deze populatie om een aanbeveling voor of tegen dosisaanpassing te onderbouwen.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar in deze populatie om een aanbeveling voor of tegen dosisaanpassing met tobramycine te onderbouwen. Zie ook de informatie met betrekking tot nefrotoxiciteit in rubriek 4.4 en informatie met betrekking tot eliminatie in rubriek 5.2.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Aangezien tobramycine niet wordt gemetaboliseerd is een effect van een leverfunctie op de blootstelling aan tobramycine niet te verwachten.

Patiënten na een orgaantransplantatie

Er zijn geen adequate gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van tobramycine bij

Gerenvooidere versie

TOBRAMYCINE STERI-NEB 300 MG/5 ML
verneveloplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 21 augustus 2018
Bladzijde : 3

patiënten na een orgaantransplantatie.

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van tobramycine bij kinderen jonger dan 6 jaar is niet vastgesteld. De op dit moment beschikbare gegevens zijn beschreven in rubriek 5.1, maar er kunnen geen aanbevelingen met betrekking tot de dosering worden gegeven.

Wijze van toediening

De inhoud van één ampul moet worden overgebracht in de vernevelaar en worden toegediend door middel van inhalatie gedurende een periode van ongeveer 15 minuten, met behulp van een in de hand gehouden PARI LC PLUS herbruikbare vernevelaar met een geschikte compressor. Met 'geschikte compressor' wordt een compressor bedoeld die, wanneer hij aan een PARI LC PLUS vernevelaar is bevestigd, een flow rate heeft van 4-6 l/min en/of een tegendruk van 110-217 kPa. De gebruiksinstructies voor onderhoud en gebruik van de vernevelaar en de compressor moeten worden opgevolgd.

Tobramycine dient te worden geïnhaald in zittende of staande positie en terwijl normaal wordt geademd via het mondstuk van de vernevelaar. Een neusklem kan de patiënt behulpzaam zijn bij het door de mond ademen. Naast het gebruik van Tobramycine dient de patiënt het normale regime van longfysiotherapie voort te zetten. Het gebruik van eventuele bronchodilatoren dient te worden voortgezet als dit klinisch nodig geacht wordt. Indien de patiënt diverse respiratoire behandelingen ontvangt, wordt aanbevolen dat deze in de volgende volgorde genomen worden: bronchodilatator, longfysiotherapie, andere inhalatiegeneesmiddelen en als laatste tobramycine.

Maximaal getolereerde dagelijkse dosis

De maximaal getolereerde dagelijkse dosis van tobramycine is niet vastgesteld.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of, andere aminoglycosiden of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemene waarschuwing

Voor informatie over de vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding, zie rubriek 4.6.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van tobramycine bij patiënten waarvan bekend is of vermoed wordt dat ze lijden aan nier-, gehoor-, evenwichts- of neuromusculaire stoornissen of aan ernstige actieve haemoptysis.

Controle van tobramycine serumconcentraties

De tobramycine serumconcentraties dienen te worden gecontroleerd bij patiënten met bekende of vermoede auditieve- of nierfunctiestoornissen. Als oto- of nefrotoxiciteit optreedt bij een patiënt die

TOBRAMYCINE STERI-NEB 300 MG/5 ML
verneveloplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 21 augustus 2018
Bladzijde : 4

tobramycine gebruikt, moet tobramycine therapie worden gestaakt totdat de serumconcentratie daalt tot onder 2 microgram/ml.

De serumconcentraties van tobramycine dienen te worden gecontroleerd bij patiënten die gelijktijdig parenterale aminoglycoside therapie krijgen (of andere medicijnen die uitscheiding via de nieren kunnen aantasten). Deze patiënten moeten adequaat worden gecontroleerd.

De serumconcentratie van tobramycine kan alleen gecontroleerd worden door middel van een venapunctie en niet door middel van een vingerprik, daar deze methode niet gevalideerd is. Het is waargenomen dat verontreiniging op de huid van de vingers door de bereiding en verneveling van tobramycine leidt tot onjuist verhoogde serumconcentraties van het geneesmiddel. Deze vervuiling kan niet volledig worden voorkomen door het wassen van de handen voor het testen.

Bronchospasme

Bronchospasme kan optreden bij inhalatie van geneesmiddelen en is gerapporteerd bij inhalatie van verneveld tobramycine. De eerste dosis tobramycine moet onder toezicht toegediend worden, na toediening van de pre-vernevelingsbronchodilatator wanneer dit onderdeel is van de huidige behandeling van de patiënt. De FEV₁ dient vóór en na de inhalatie gemeten te worden. Als er aanwijzingen zijn voor bronchospasme, veroorzaakt door de behandeling, bij een patiënt die geen bronchodilatator ontvangt, moet de test op een ander moment herhaald worden, met bronchodilatator. Tekenen van bronchospasme bij gebruik van een bronchodilatator kunnen wijzen op een allergische reactie. Wanneer een allergische reactie wordt vermoed, moet de behandeling met tobramycine worden stopgezet. Bronchospasme dient op adequate wijze behandeld te worden.

Neuromusculaire stoornissen

Tobramycine dient met grote voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met neuromusculaire stoornissen zoals parkinsonisme of andere aandoeningen die worden gekenmerkt door myasthenia, waaronder myasthenia gravis, omdat aminoglycosiden spierzwakte kunnen verergeren vanwege een mogelijk curare-achtig effect op de neuromusculaire functie.

Nefrotoxiciteit

Hoewel nefrotoxiciteit geassocieerd wordt met parenterale aminoglycoside therapie, werd dit niet waargenomen tijdens klinische studies met tobramycine.

Het product moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met bekende of vermoede nierfunctiestoornis en de serumspiegel van tobramycine dient te worden gecontroleerd. Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie d.w.z. een serumcreatinine waarde >2 mg/dl (176,8 micromol/l), zijn niet ingesloten in klinische onderzoeken.

De huidige klinische praktijk raadt aan om, vóór de start van de therapie, de nierfunctie te evalueren. Ureum- en creatinineconcentraties dienen opnieuw bepaald te worden na iedere 6 volledige cycli van tobramycine therapie (180 dagen van de aminoglycoside behandeling met de vernevelaar). Als er aanwijzingen zijn voor nefrotoxiciteit, moet alle tobramycine therapie worden gestopt, totdat de

TOBRAMYCINE STERI-NEB 300 MG/5 ML
verneveloplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 21 augustus 2018
Bladzijde : 5

dalserumspiegel is gedaald tot onder 2 microgram/ml. De therapie met tobramycine kan dan worden hervat naar het oordeel van de arts. Patiënten die gelijktijdig parenterale aminoglycosiden krijgen toegediend, moeten adequaat worden gecontroleerd waarbij het risico van cumulatieve toxiciteit in aanmerking wordt genomen.

Ototoxiciteit

Ototoxiciteit, zowel auditieve als vestibulaire toxiciteit, werd vastgesteld na parenterale aminoglycosiden. Auditieve toxiciteit, vastgesteld aan de hand van klachten over gehoorverlies of door audiometrisch onderzoek, deed zich niet voor met tobramycine therapie tijdens het gecontroleerde klinisch onderzoek. Open studies en postmarketing gegevens hebben aangetoond dat enkele patiënten, met een voorgeschiedenis van langdurig voorafgaand of gelijktijdig gebruik van intraveneuze aminoglycosiden, gehoorverlies ondervonden. Patiënten met gehoorverlies meldden vaak tinnitus. Vestibulaire toxiciteit kan zich manifesteren in de vorm van vertigo, ataxie of duizeligheid. Artsen moeten rekening houden met de mogelijke vestibulaire en cochleaire toxiciteit en de adequate auditieve functietesten uitvoeren tijdens tobramycine therapie. Bij patiënten met een bekend risico vanwege een eerdere, langdurige, systemische aminoglycoside behandeling, kan het nodig zijn om een auditief onderzoek te overwegen alvorens de behandeling met tobramycine wordt gestart. Het ontstaan van oorsuizen dwingt tot voorzichtigheid omdat het geldt als voorbode voor ototoxiciteit. Als een patiënt tinnitus of gehoorverlies meldt tijdens aminoglycoside therapie, dient de arts te overwegen auditief onderzoek te verrichten. Patiënten die gelijktijdig parenterale aminoglycoside therapie ontvangen, moeten adequaat worden gecontroleerd, waarbij het risico van toxiciteit in aanmerking wordt genomen.

Voorzichtigheid is geboden als tobramycine wordt voorgeschreven aan patiënten met bekende of vermoede auditieve of vestibulaire disfunctie. Artsen dienen een audiologisch onderzoek te overwegen voor patiënten die enig bewijs vertonen van auditieve disfunctie of patiënten die een verhoogd risico lopen op auditieve disfunctie.

Haemoptysis

Inhalatie van verneveloplossingen kan een hoestreflex veroorzaken. Tobramycine mag bij patiënten met ernstige actieve haemoptysis alleen gebruikt worden als de voordelen van de behandeling opwegen tegen de risico's van het opwekken van verdere hemorragie.

Microbiële resistentie

In klinisch onderzoek vertoonden sommige patiënten een toename van de Minimaal Remmende Concentratie van aminoglycosiden voor onderzochte *P. aeruginosa* isolaten. Er is een theoretisch risico dat zich bij patiënten, die worden behandeld met verneveld tobramycine, *P. aeruginosa* stammen kunnen ontwikkelen die resistent zijn voor intraveneus tobramycine (zie rubriek 5.1).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd met tobramycine verneveloplossing.

TOBRAMYCINE STERI-NEB 300 MG/5 ML
verneveloplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 21 augustus 2018
Bladzijde : 6

In de klinische studies vertoonden patiënten, die gelijktijdig behandeld werden met tobramycine en met dornase alfa, bèta-agonisten, inhalaticorticosteroiden en andere orale of parenterale anti-pseudomonas antibiotica, gelijksoortige bijwerkingen als de patiënten uit de controlegroep.

Gelijktijdig en/of opeenvolgend gebruik van tobramycine met andere geneesmiddelen die potentieel nefrotoxisch of ototoxisch zijn, dient vermeden te worden. Enkele diuretica kunnen de toxiciteit van aminoglycosiden verhogen door verandering van de antibioticaconcentraties in serum en weefsel. Tobramycine mag niet gelijktijdig met furosemide, ureum of mannitol toegediend worden.

Amfotericine B, cefalotine, ciclosporine, tacrolimus, polymixines verhogen de potentiële toxiciteit van parenteraal toegediende aminoglycosiden.

Platinaverbindingen kunnen leiden tot een toename van nefrotoxiciteit en ototoxiciteit.

Anticholinesterases en botulinetoxine verhogen de kans op neuromusculaire effecten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Tobramycine mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap of borstvoeding, tenzij de voordelen voor de moeder opwegen tegen de risico's voor de foetus of zuigeling.

Vruchtbaarheid

Er werd in dieronderzoek geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen na subcutane toediening.

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens omtrent het gebruik van tobramycine door verneveling bij zwangere vrouwen. Dierstudies geven geen aanwijzingen voor een teratogeen effect van tobramycine (zie rubriek 5.3). Echter, aminoglycosiden zijn potentieel schadelijk voor de foetus (bijv. congenitale doofheid) als hoge systemische concentraties worden bereikt bij een zwangere vrouw. Tobramycine mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap of borstvoeding, tenzij de voordelen voor de moeder opwegen tegen de risico's voor de foetus of zuigeling. Wanneer tobramycine wordt gebruikt tijdens de zwangerschap, of wanneer de patiënte zwanger wordt tijdens het gebruik van tobramycine, moet zij worden geïnformeerd over het potentiële gevaar voor de foetus.

Borstvoeding

Systemisch toegediende tobramycine wordt in de moedermelk uitgescheiden. Het is niet bekend of toediening van tobramycine leidt tot serumconcentraties die hoog genoeg zijn om tobramycine in de moedermelk te kunnen aantonen. Vanwege de mogelijke ototoxiciteit en nefrotoxiciteit van tobramycine bij zuigelingen, moet men beslissen om ofwel de borstvoeding te staken ofwel de therapie met tobramycine te beëindigen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Gerenvooidere versie

TOBRAMYCINE STERI-NEB 300 MG/5 ML
verneveloplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 21 augustus 2018
Bladzijde : 7

Tobramycine heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In gecontroleerd klinisch onderzoek zijn dysfonie en tinnitus als enige ongewenste bijwerkingen gerapporteerd welke significant vaker bij met tobramycine behandelde patiënten voorkwamen; respectievelijk (13% tobramycine vs. 7% controle) en (3% tobramycine vs. 0% controle). Deze episoden van tinnitus waren voorbijgaand en verdwenen zonder onderbreking van de therapie, en waren niet gerelateerd aan blijvend gehoorverlies bij audiogram-onderzoek. Het risico op tinnitus nam niet toe met een stijgend aantal behandelcycli met tobramycine.

Overige ongewenste bijwerkingen waarvan sommige een gevolg kunnen zijn van de onderliggende ziekte, en waarvoor een causaal verband niet kan worden uitgesloten zijn: verkleurd sputum, infectie van de luchtwegen, myalgie, neuspoliepen en otitis media.

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDra- orgaansysteemklasse	Bijwerking en symptomen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zelden: Laryngitis Zeer zelden: Orale candidiasis, schimmelinfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden: Lymfadenopathie
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer zelden: Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden: Anorexia
Zenuwstelselaandoeningen	Zelden: Hoofdpijn, duizeligheid, afonie Zeer zelden: Slaperigheid
Oor- en evenwichtsorgaan aandoeningen	Zelden: Tinnitus, gehoorverlies Zeer zelden: Gehoorafwijking, oorpijn
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms: Dysfonie, dyspneu, hoest, faryngitis Zelden: Bronchospasme, een ongemakkelijk gevoel op de borst, productieve hoest, longfunctiestoornis, haemoptysis, epistaxis, rhinitis, astma

Gerenvooidere versie

TOBRAMYCINE STERI-NEB 300 MG/5 ML verneveloplossing	
MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS	Datum : 21 augustus 2018
1.3.1 : productinformatie	Bladzijde : 8

	Zeer zelden: Hyperventilatie, hypoxie, sinusitis
Maagdarmstelselaandoeningen	Zelden: Dysgeusie, misselijkheid, mondulcera, braken, Zeer zelden: Diarree, buikpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden: Uitslag Zeer zelden: Urticaria, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en botaandoeningen	Zeer zelden: Rugpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden: Asthenie, koorts, pijn op de borst, pijn Zeer zelden: Malaise
Onderzoeken	Zelden: Verminderde longfunctietest

In open onderzoek en tijdens postmarketing onderzoek bleken sommige patiënten, met een historie van langdurig dan wel gelijktijdig gebruik van intraveneuze aminoglycosiden, gehoorverlies te vertonen (zie rubriek 4.4). Parenterale aminoglycosiden zijn in verband gebracht met overgevoeligheid, ototoxiciteit en nefrotoxiciteit (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlandse Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Toediening door inhalatie resulteert in een lage systemische biologische beschikbaarheid. Symptomen van een overdosis door verneveling zijn onder andere ernstige heesheid.

Indien Tobramycine Steri-Neb per ongeluk wordt ingeslikt, is toxiciteit onwaarschijnlijk omdat tobramycine slecht geabsorbeerd wordt via het intacte spijsverteringskanaal.

Indien Tobramycine Steri-Neb per ongeluk wordt toegediend via intraveneuze weg, kunnen zich tekenen van parenterale tobramycine overdosis voordoen, onder meer duizeligheid, tinnitus, vertigo, gehoorverlies, ademhalingsmoeilijkheden en/of neuromusculaire blokkade en verminderde nierfunctie.

TOBRAMYCINE STERI-NEB 300 MG/5 ML
verneveloplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 21 augustus 2018
Bladzijde : 9

Bij acute toxiciteit moet de toediening van Tobramycine Steri-Neb onmiddellijk gestopt worden en moet de nierfunctie nauwlettend gecontroleerd worden. Tobramycine serumconcentraties kunnen nuttig zijn bij de controle van de overdosis. In geval van overdosis moet men rekening houden met mogelijke geneesmiddeleninteracties met wijzigingen in de eliminatie van Tobramycine Steri-Neb of andere geneesmiddelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Aminoglycoside antibiotica
ATC code: J01GB01

Werkingsmechanisme

Tobramycine is een antibioticum van de aminoglycosidegroep dat geproduceerd wordt door *Streptomyces tenebrarius*. Het werkt voornamelijk door verstoring van de proteïnesynthese, hetgeen leidt tot veranderde celpermeabiliteit, progressieve disruptie van het celmembraan en uiteindelijk celdood. Het is bactericide bij concentraties gelijk aan of iets groter dan de inhibitieconcentraties.

Resistentiemechanismen

Resistentie voor tobramycine kan via verschillende mechanismen gebeuren, waaronder: aanpassing van de ribosomale subunits binnen de bacteriële cel, interferentie met het transport van tobramycine naar de cel en inactivatie van tobramycine door verschillende enzymen (bijvoorbeeld adenylation, fosforylation en acetylerende enzymen). Kruisresistentie voor andere aminoglycosiden kan voorkomen.

Breekpunten

De breekpunten zoals hieronder beschreven zijn gebaseerd op het systemische gebruik van tobramycine en kunnen niet toepasbaar zijn voor vernevelde tobramycine. Volgens de CPMP/EWP/558/95 rev1, zijn de volgende "Minimum Inhibitory Concentration" (MIC) breekpunten voor tobramycine als volgt gedefinieerd door EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Version 1.1.2010).

<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 2 mg/L, R > 4 mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	S ≤ 4 mg/L, R > 4 mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	S ≤ 4 mg/L, R > 4 mg/L
<i>Staphylococcus spp</i>	S ≤ 1 mg/L, R > 1 mg/L
Niet-soort gerelateerd	S ≤ 2 mg/L, R > 4 mg/L

Het voorkomen van verworven resistentie kan geografisch en afhankelijk van de tijd voor geselecteerde soorten verschillen. Lokale informatie is wenselijk, vooral wanneer het om de behandeling van ernstige infecties gaat. Men moet advies zoeken wanneer het lokaal voorkomen van resistentie in dermate aanwezig is dat het gebruik van het middel bij sommige type infecties twijfelachtig is.

De organismen die geassocieerd zijn bij longinfecties bij CF waarvan reactie op het geïnhaleerde

Gerenvooider versie

TOBRAMYCINE STERI-NEB 300 MG/5 ML verneveloplossing	
MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS	Datum : 21 augustus 2018
1.3.1 : productinformatie	Bladzijde : 10

middel wordt verwacht zijn de volgende:

<u>Gevoelig</u>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
<u>Ongevoelig</u>	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stentrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>

Informatie uit klinische onderzoeken

Sputum van cystic fibrosis-patiënten heeft een inhiberende werking op de plaatselijke biologische activiteit van aminoglycosiden via verneveling. Hierdoor moeten sputumconcentraties van vernevelde tobramycine respectievelijk 10 en 25 keer boven de Minimaal Remmende Concentratie (MIC) voor de bacteriostatische en bactericide activiteit voor *P. aeruginosa* liggen. In gecontroleerd klinisch onderzoek bereikten 97% van de patiënten die tobramycine gebruikten sputumconcentraties van 10 keer de hoogste MIC voor *P. aeruginosa*, gekweekt van de patiënt en bereikten 95% van de patiënten die tobramycine ontvingen 25 keer de hoogste MIC. Klinisch voordeel wordt nog steeds bereikt bij het merendeel van patiënten waaruit stammen gekweekt worden met MIC waarden boven de parenterale limietwaarde.

Bij afwezigheid van conventionele gevoeligheidswaarden voor de toediening d.m.v. verneveling, is voorzichtigheid geboden bij het bepalen of organismen al dan niet gevoelig zijn voor geïnhaled tobramycine. Echter, de klinische studies lieten zien dat een microbiologisch rapport dat in vitro resistentie voor een geneesmiddel aangeeft niet noodzakelijkerwijs een klinisch voordeel voor de patiënt uitsluit.

In klinisch onderzoek met tobramycine vertoonden de meeste patiënten met *P. aeruginosa* isolaten met een tobramycine MIC <128 microgram/ml als uitgangswaarde, een verbeterde longfunctie na behandeling met tobramycine. Voor patiënten met een *P. aeruginosa* isolaat met een MIC ≥128 microgram/ml als uitgangswaarde is het minder waarschijnlijk dat ze een klinische reactie tonen. Uit de placebo gecontroleerd onderzoeken bleek echter dat bij zeven van de 13 patiënten (54%) met een isolaat met MICs ≥ 128 microgram/ml de longfunctie verbeterde na gebruik van tobramycine.

Gedurende de gehele 96 weken duur van de extensie studies, nam de tobramycine MIC50 voor *P. aeruginosa* toe van 1 tot 2 µg/ml en nam de MIC90 toe van 8 tot 32 µg/ml.

Behandeling volgens het tobramycine regime tijdens klinisch onderzoek toonde een kleine maar duidelijke verhoging in Minimaal Remmende Concentraties van tobramycine, amikacine en gentamicine voor de geteste *P. aeruginosa* isolaten. Iedere extra 6 maanden behandeling resulteerde in een stapsgewijze toename, welke gelijkwaardig in grootte is met die zoals waargenomen in de 6 maanden

TOBRAMYCINE STERI-NEB 300 MG/5 ML
verneveloplossing**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**
1.3.1 : productinformatieDatum : 21 augustus 2018
Bladzijde : 11

gecontroleerd klinisch onderzoek. Het meest voorkomende aminoglycoside resistentiemechanisme dat gezien werd in *P. aeruginosa*, geïsoleerd bij chronisch geïnfecteerde cystic fibrosis-patiënten, is impermeabiliteit, gedefinieerd door een algemeen gebrek aan gevoeligheid voor alle aminoglycosiden. *P. aeruginosa*, geïsoleerd bij cystic fibrosis-patiënten, heeft eveneens aangetoond een adaptieve aminoglycoside-resistentie te bezitten welke wordt gekenmerkt door een herstel van de gevoeligheid wanneer het antibioticum wordt verwijderd.

Andere informatie

Er zijn geen aanwijzingen dat patiënten die gedurende 18 maanden met tobramycine zijn behandeld, een groter risico kennen op infecties met *B. cepacia*, *S. maltophilia* of *A. xylosoxidans*, dan verwacht mag worden bij patiënten die niet worden behandeld met tobramycine. *Aspergillus* soorten werden vaker waargenomen in sputum van patiënten die tobramycine kregen toegediend, echter klinische gevolgen zoals allergische bronchopulmonaire aspergillosis (ABPA) werden zelden waargenomen en met eenzelfde frequentie als in de controlegroep.

Er zijn onvoldoende klinische gegevens over de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen jonger dan 6 jaar.

In een open-label ongecontroleerde studie werden 88 patiënten met CF (37 patiënten tussen 6 maanden en 6 jaar, 41 patiënten tussen 6 en 18 jaar en 10 patiënten ouder dan 18 jaar) met een vroege (nietchronische) *P. aeruginosa* infectie gedurende 28 dagen behandeld met tobramycine. Na 28 dagen werden de patiënten 1:1 gerandomiseerd naar òf stoppen (n=45) òf het krijgen van nog eens 28 dagen behandeling (n=43).

De primaire uitkomst was de mediane tijd tot een recidief van *P. aeruginosa* (welke stam dan ook) die 26,1 respectievelijk 25,8 maanden bedroeg voor de 28-dagen en 56-dagen groepen. Er werd geconstateerd dat 93% respectievelijk 92% van de patiënten vrij waren van een *P. aeruginosa* infectie 1 maand na het einde van de behandeling in de 28-dagen en 56-dagen groepen. Het gebruik van tobramycine met een doseringsregime langer dan 28 dagen continue behandeling is niet goedgekeurd.

Klinische werkzaamheid

Er werden twee identiek opgezette, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, parallelgroep, 24-week klinische studies (Studie 1 en Studie 2) uitgevoerd bij cystic fibrose patiënten met *P. aeruginosa* als ondersteuning voor de originele registratie die plaatsvond in 1999. Aan deze studie namen 520 personen deel die een basis FEV1 hadden tussen 25% en 75% van hun verwachte normale waarde. Patiënten jonger dan 6 jaar, of die een uitgangswaarde voor creatine hadden van >2 mg/dl of die *Burkholderia cepacia* geïsoleerd uit sputum hadden waren geëxcludeerd. In deze klinische studies kregen 258 patiënten tobramycine therapie op een poliklinische basis gebruik makend van een in de hand gehouden PARI LC PLUSTM herbruikbare vernevelaar met een DeVilbiss® Pulmo-Aide® compressor.

In iedere studie hadden met tobramycine behandelde patiënten een significante verbetering van de

TOBRAMYCINE STERI-NEB 300 MG/5 ML
verneveloplossing**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**
1.3.1 : productinformatieDatum : 21 augustus 2018
Bladzijde : 12

longfunctie en significante vermindering van het aantal *P. aeruginosa* kolonievormende eenheden (CFU's) in het sputum gedurende de periode dat geneesmiddel gebruikt werd. Het gemiddelde FEV1 bleef boven de uitgangswaarde in de 28 dagen dat geen geneesmiddel gebruikt werd, hoewel het in de meeste gevallen wat afnam. De bacteriedichtheid in het sputum keerde terug naar de uitgangswaarde tijdens de periodes dat geen geneesmiddel werd gebruikt. Verminderingen in de bacteriedichtheid in het sputum waren kleiner in iedere opvolgende cyclus.

Patiënten die behandeld werden met tobramycine hadden minder opnamedagen in het ziekenhuis en vereisten gemiddeld minder dagen met parenterale anti-pseudomonas antibiotica, vergeleken met placebo patiënten.

In de open-label extensies van de studies 1 en 2 waren er 396 patiënten van de 464 die beide 24-week dubbelblinde studies voltooiden. In totaal voltooiden 313, 264 en 120 patiënten de behandeling met tobramycine gedurende respectievelijk 48, 72 en 96 weken. De mate van achteruitgang van de longfunctie was significant minder na starten van de tobramycine therapie dan werd waargenomen bij patiënten die placebo kregen tijdens de dubbelblind gerandomiseerde behandelingsperiode. De geschatte helling in het regressiemodel voor de longfunctie achteruitgang was -6,52% tijdens de blinde placebo behandeling en -2,53% tijdens behandeling met tobramycine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Tobramycine is een kationisch polair molecuul dat niet gemakkelijk epiteelmembranen passeert. De systemische blootstelling aan tobramycine na inhalatie zal naar verwachting het gevolg zijn van pulmonaire absorptie van het deel van de dosis dat wordt geleverd aan de longen aangezien tobramycine niet in noemenswaardige mate wordt geabsorbeerd na orale toediening. De biologische beschikbaarheid van tobramycine kan variëren als gevolg van individuele verschillen in de werking van de vernevelaar en pathologie van de luchtwegen.

Sputumconcentratie: Tien minuten na inhalatie van de eerste dosis tobramycine van 300 mg bedroeg de gemiddelde concentratie tobramycine in sputum 1,237 microgram/g (spreiding: 35 tot 7,414 microgram/g). Tobramycine accumuleert niet in sputum; na 20 weken therapie volgens het tobramycine-regime bedroeg de gemiddelde sputumconcentratie van tobramycine 10 minuten na inhalatie 1,154 microgram/g (spreiding: 39 tot 8,085 microgram/g). Er werd een hoge variabiliteit van de tobramycinespiegels in sputum waargenomen. Twee uur na inhalatie daalden de sputumconcentraties tot ongeveer 14% van de tobramycinespiegels die 10 minuten na inhalatie waren gemeten.

Serumconcentratie: De mediane serumconcentratie van tobramycine 1 uur na inhalatie van een eenmalige dosis tobramycine van 300 mg bij cystic fibrosis-patiënten bedroeg 0,95 microgram/ml (spreiding: < ondergrens meetbereik – 3,62 microgram/ml). Na 20 weken therapie met het tobramycine-regime bedroeg de mediane serumconcentratie van tobramycine 1 uur na toediening 1,05 microgram/ml (spreiding: < ondergrens meetbereik – 3,41 microgram/ml). Ter vergelijking, de piekconcentraties na

TOBRAMYCINE STERI-NEB 300 MG/5 ML
verneveloplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 21 augustus 2018
Bladzijde : 13

intraveneuze of intramusculaire toediening van een enkelvoudige tobramycinedosis van 1,5 tot 2 mg/kg variëren specifiek van 4 tot 12 microgram/ml.

Distributie

Na toediening van tobramycine blijft tobramycine voornamelijk geconcentreerd in de luchtwegen. Minder dan 10% tobramycine wordt aan plasma-eiwitten gebonden.

Biotransformatie

Tobramycine wordt niet gemetaboliseerd en wordt voornamelijk onveranderd uitgescheiden in de urine.

Eliminatie

De eliminatie van een geïnhaleerde tobramycine toediening is niet onderzocht.

Systemisch geabsorbeerde wordt deels geëlimineerd door glomerulaire filtratie van de onveranderde verbinding. De schijnbare terminale halfwaardetijd van tobramycine in serum na inhalatie van een 300 mg enkele dosis van tobramycine was 3 uur bij cystic fibrosis patiënten.

De nierfunctie wordt geacht van invloed te zijn op de blootstelling aan tobramycine. Gegevens zijn echter niet beschikbaar aangezien patiënten met een serumcreatinine van 2 mg/dl (176,8 micromol/l) of meer of ureum in het bloed van 40 mg/dl of meer niet waren geïnccludeerd in klinische studies.

Niet geabsorbeerde tobramycine wordt geëlimineerd via het sputum.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens tonen aan dat de grootste gevaren voor de mens, gebaseerd op studies van veiligheidsfarmacologie, herhaalde-dosis toxiciteit, genotoxiciteit of reproductietoxiciteit, bestaan uit de renale toxiciteit en ototoxiciteit. In herhaalde-dosis toxiciteitsstudies bleken de nieren en de evenwichts/cochleaire functies doelorganen voor toxiciteit te zijn. In het algemeen wordt toxiciteit waargenomen bij hogere systemische tobramycine spiegels dan welke kunnen worden bereikt door middel van inhalatie van de aanbevolen klinische dosis.

Carcinogeniteitsstudies met geïnhaleerd tobramycine lieten geen toename van de incidentie van enige vorm van tumor zien. Tobramycine vertoonde geen genotoxisch potentieel in een reeks van onderzoeken naar genotoxiciteit.

Er is geen onderzoek naar reproductietoxiciteit uitgevoerd met tobramycine toegediend via inhalatie, maar subcutane toediening van doses van 100 mg/kg/dag in ratten en van de maximaal tolereerbare dosis van 20 mg/kg/dag in konijnen, gedurende organogenese, bleek niet teratogeen. Teratogeniteit kon niet onderzocht worden bij hogere parenterale doseringen in konijnen gezien het feit dat deze concentraties resulteerde in maternale toxiciteit en abortus. Ototoxiciteit werd niet geëvalueerd bij nakomelingen tijdens niet-klinische reproductietoxiciteitsstudies met tobramycine.

Gerenvooide versie

TOBRAMYCINE STERI-NEB 300 MG/5 ML
verneveloplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 21 augustus 2018
Bladzijde : 14

Gebaseerd op beschikbare gegevens uit dieronderzoek kan de kans op toxiciteit (b.v. ototoxiciteit) bij prenatale blootstelling niet worden uitgesloten.

Subcutane toediening van maximaal 100 mg/kg tobramycine had geen invloed op het paringsgedrag noch veroorzaakte het vermindering van de vruchtbaarheid in mannelijke of vrouwelijke ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injecties
Zwavelzuur (voor pH-bepaling)
Natriumhydroxide (voor pH-bepaling)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

De foliezakjes (dicht of open) kunnen beneden 25°C worden bewaard gedurende 28 dagen.
De gehele inhoud van de ampul moet na openen onmiddellijk worden gebruikt (zie rubriek 6.6).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities na openen van de verpakking, zie rubriek 6.3.

Tobramycine Steri-Neb, verneveloplossing kan licht geel zijn en variatie in de kleur kan voorkomen. Dit houdt niet in dat de werkzaamheid minder wordt als het middel volgens de juiste bewaarcondities wordt bewaard.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tobramycine Steri-Neb verneveloplossing is verpakt als 5 ml lage dichtheid polyethyleen ampullen voor eenmalig gebruik.

Gerenvoieerde versie

TOBRAMYCINE STERI-NEB 300 MG/5 ML
verneveloplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 21 augustus 2018
Bladzijde : 15

Vier ampullen zijn verpakt in een foliezakje. Elk doosje bevat 14 (56 ampullen), 28 (112 ampullen) of 42 (168 ampullen) foliezakjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel is een steriel, niet-pyrogeen, waterige oplossing voor eenmalig gebruik. Omdat het geneesmiddel conserveermiddel-vrij is moet het na opening onmiddellijk worden gebruikt en ongebruikte oplossing moet weggegooid worden. Geopende ampullen moeten niet voor hergebruik worden bewaard.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva Nederland BV
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 106999

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 30 november 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 6.3: 19 October 2018.

Gerenvooidere versie

TOBRAMYCINE STERI-NEB 300 MG/5 ML
verneveloplossing

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 21 augustus 2018
Bladzijde : 16

0818.6v.JK