

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TOBI 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

TOBI is geïndiceerd voor gebruik bij patiënten van 6 jaar en ouder met cystic fibrosis (CF) voor langetermijnbehandeling van chronische longinfectie met *Pseudomonas aeruginosa*.

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

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

TOBI 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 TOBI 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 TOBI (300 mg tobramycine) te gebruiken.

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

TOBI Doseringsschema in gecontroleerd klinisch onderzoek

Cyclus 1		Cyclus 2		Cyclus 3	
28 dagen	28 dagen	28 dagen	28 dagen	28 dagen	28 dagen
TOBI 300 mg tweemaal daags plus standaard behandeling	standaard behandeling	TOBI 300 mg tweemaal daags plus standaard behandeling	standaard behandeling	TOBI 300 mg tweemaal daags plus standaard behandeling	standaard behandeling

De veiligheid en effectiviteit voor langetermijnbehandeling van chronische pulmonale infectie door *Pseudomonas aeruginosa* 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 (FEV<sub>1</sub>) <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 TOBI dient te worden voortgezet als cyclische therapie zolang de patiënt, naar het oordeel van de arts, klinisch voordeel heeft bij de opname van TOBI in het behandelingschema. Wanneer klinische achteruitgang van de longfunctie duidelijk merkbaar is, dient aanvullende anti-pseudomonas therapie te worden overwogen. Klinische studies hebben aangetoond dat microbiologisch onderzoek dat *in vitro* resistentie aantoonde, niet noodzakelijkerwijs klinisch voordeel voor de patiënt uitsluit.

### **Speciale 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 TOBI 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 TOBI bij patiënten na een orgaantransplantatie.

### **Pediatrie patiënten**

De veiligheid en werkzaamheid van TOBI bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies 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.

TOBI dient te worden geïnhaleerd 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. De patiënt dient 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 TOBI.

### **Maximaal getolereerde dagelijkse dosis**

De maximaal getolereerde dagelijkse dosis van TOBI is niet vastgesteld.

### **4.3 Contra-indicaties**

Toediening van TOBI is gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor een of meerdere aminoglycosiden of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### **Algemene waarschuwing**

Voor informatie in het geval van zwangerschap en borstvoeding, zie rubriek 4.6.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van TOBI 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 TOBI 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 moet alleen gecontroleerd worden door middel van een venapunctie en niet door middel van een vingerprik. Verontreiniging van de huid van de vingers met tobramycine kan leiden tot onjuist gemeten 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 TOBI moet onder toezicht toegediend worden, na toediening van de pre-vernevelingsbronchodilatator wanneer dit onderdeel is van de huidige behandeling van de patiënt. De FEV<sub>1</sub> 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 TOBI worden stopgezet. Bronchospasme dient op adequate wijze behandeld te worden.

#### **Neuromusculaire stoornissen**

TOBI dient met grote voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met bekende of vermoede 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 TOBI. 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 TOBI therapie (180 dagen van de aminoglycoside behandeling met de vernevelaar).

Zie ook “Controle van tobramycine serumconcentraties” hierboven.

### **Ototoxiciteit**

Ototoxiciteit, zowel auditieve als vestibulaire toxiciteit, werd vastgesteld na parenterale aminoglycosiden. Vestibulaire toxiciteit kan zich manifesteren in de vorm van vertigo, ataxie of duizeligheid.

Ototoxiciteit, vastgesteld aan de hand van klachten over gehoorverlies of door audiometrisch onderzoek, deed zich niet voor met TOBI 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.

Artsen moeten rekening houden met de mogelijke vestibulaire en cochleaire toxiciteit en de adequate auditieve functietesten uitvoeren tijdens TOBI 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 TOBI wordt gestart. Het ontstaan van oorsuizen dwingt tot voorzichtigheid omdat het geldt als voorbode voor ototoxiciteit.

Voorzichtigheid is geboden als TOBI 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. Als een patiënt tinnitus of gehoorverlies meldt tijdens aminoglycoside therapie, dient de arts te overwegen auditief onderzoek te verrichten.

Risico op ototoxiciteit als gevolg van mitochondriale DNA-varianten

Gevallen van ototoxiciteit met aminoglycosiden zijn waargenomen bij patiënten met bepaalde varianten in het mitochondriaal gecodeerde 12S rRNA-gen (MT-RNR1), met name de m.1555A>G variant. Ototoxiciteit trad op bij sommige patiënten, zelfs wanneer hun aminoglycoside-serumwaarden binnen het aanbevolen bereik lagen. In geval van bekende maternale geschiedenis van ototoxiciteit als gevolg van aminoglycosidegebruik of een bekende mitochondriale DNA-variant bij de patiënt, kan het nodig zijn om alternatieve behandelingen te overwegen in plaats van aminoglycosiden, tenzij het verhoogde risico op blijvend gehoorverlies wordt gecompenseerd door de ernst van de infectie en het ontbreken van veilige en effectieve alternatieve therapieën.

Zie ook “Controle van tobramycine serumconcentraties” hierboven.

### **Haemoptysis**

Inhalatie van verneveloplossingen kan een hoestreflex veroorzaken. TOBI 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 is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met TOBI.

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

Gelijktijdig en/of opeenvolgend gebruik van TOBI met andere geneesmiddelen die potentieel neurotoxisch, 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. TOBI mag niet gelijktijdig met etacrynezuur, furosemide, ureum of intraveneus mannitol toegediend worden.

Andere geneesmiddelen waarvan gerapporteerd is dat ze de potentiële toxiciteit van parenteraal toegediende aminoglycosiden doen toenemen, zijn:

Amfotericine B, cefalotine, ciclosporine, tacrolimus, polymixines (verhoogde kans op nefrotoxiciteit);

Platinumverbindingen (kans op toename van nefrotoxiciteit en ototoxiciteit);

Anticholinesterases, botulinetoxinen (neuromusculaire effecten).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

TOBI 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.

##### **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. Wanneer TOBI wordt gebruikt tijdens de zwangerschap, of wanneer de patiënte zwanger wordt tijdens het gebruik van TOBI, 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 TOBI 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 TOBI te beëindigen.

##### **Vruchtbaarheid**

Er werd in dieronderzoek geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen na subcutane toediening (zie rubriek 5.3).

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

Op grond van de gemelde bijwerkingen wordt beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen door TOBI onwaarschijnlijk geacht.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### **Samenvatting van het veiligheidsprofiel**

Er zijn twee parallelle, 24-week, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische studies uitgevoerd met TOBI in 520 cystic fibrosepatiënten in leeftijd variërend van 6 tot 63 jaar.

De zeer vaak ( $\geq 10\%$ ) gemelde bijwerkingen in de placebo-gecontroleerde studies met TOBI waren hoest, faryngitis, productieve hoest, asthenie, rhinitis, dyspneu, pyrexie, longaandoening, hoofdpijn, borstpijn, verkleurd sputum, hemoptyse, anorexie, verminderde longfunctietest, astma, braken, buikpijn, dysfonie, misselijkheid en gewichtsverlies.

De meeste meldingen werden gerapporteerd in gelijke of hogere frequentie bij patiënten die placebo kregen. In gecontroleerd klinisch onderzoek zijn dysfonie en tinnitus als enige ongewenste

bijwerkingen gerapporteerd welke significant vaker bij met TOBI behandelde patiënten voorkwamen; respectievelijk (12,8% TOBI vs. 6,5% placebo) en (3,1% TOBI vs. 0% placebo). Deze episoden van tinnitus waren voorbijgaand en verdwenen zonder onderbreking van de TOBI therapie, en waren niet gerelateerd aan blijvend gehoorverlies bij audiogram-onderzoek. Het risico op tinnitus nam niet toe met een stijgend aantal behandelcycli met TOBI (zie rubriek 4.4 Ototoxiciteit).

### Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

In de 24-week placebo-gecontroleerde studies en hun open-label extensies op actieve behandeling voltooiden in totaal 313, 264 en 120 patiënten de TOBI behandeling gedurende respectievelijk 48, 72 en 96 weken.

Tabel 1 geeft de incidentie van bijwerkingen die optraden tijdens de behandeling, volgens de volgende criteria: gemeld met een incidentie van  $\geq 2\%$  voor patiënten die TOBI kregen, zich voordoend in een grotere ratio in de TOBI arm en beoordeeld als geneesmiddel geassocieerd bij  $\geq 1\%$  van de patiënten.

Bijwerkingen uit klinische studies zijn vermeld volgens systeemorgaanklassen in MedDRA. Binnen iedere systeemorgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, met de meest voorkomende reacties eerst. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Daarnaast wordt de bijbehorende frequentie categorie volgens de volgende conventie (CIOMS III) ook gegeven voor iedere bijwerking: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), inclusief geïsoleerde meldingen.

**Tabel 1 Bijwerkingen in klinische studies**

Bijwerkingen	Frequentie categorie
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Laryngitis	Vaak
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Tinnitus	Vaak
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Longaandoening	Zeer vaak
Rhinitis	Zeer vaak
Dysfonie	Zeer vaak
Verkleurd sputum	Zeer vaak
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Myalgie	Vaak
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Malaise	Vaak
<b>Onderzoeken</b>	
Verminderde longfunctietest	Zeer vaak

Aangezien de duur van de blootstelling aan TOBI toenam in de twee open-label extensie studies leek de incidentie van productieve hoest en verminderde longfunctietest te verhogen; echter de incidentie van dysfonie leek af te nemen. Over het geheel genomen nam de incidentie van bijwerkingen met betrekking tot de volgende MedDRA Systeem Orgaan Klasse (SOK) af met toenemende blootstelling aan TOBI: Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen, Maagdarmstelselaandoeningen en Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen.

### Bijwerkingen afgeleid van spontane meldingen

Spontaan gemelde bijwerkingen, hieronder genoemd, worden vrijwillig gemeld en het is niet altijd mogelijk hun frequentie en een causaal verband met blootstelling aan het geneesmiddel betrouwbaar vast te stellen.

### Zenuwstelselaandoeningen

Afonie, dysgeusie

### **Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen**

Gehoorverlies

### **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

Bronchospasme, orofaryngeale pijn

### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

Overgevoeligheid, pruritus, urticaria, uitslag

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, 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://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 TOBI per ongeluk wordt ingeslikt, is toxiciteit onwaarschijnlijk omdat tobramycine slecht geabsorbeerd wordt via het intacte spijsverteringskanaal.

Indien TOBI 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.

Bij acute toxiciteit moet de toediening van TOBI 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 TOBI 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.

#### **Limietwaarden**

De vastgestelde gevoeligheidslimieten voor parenterale toediening van tobramycine zijn niet van toepassing op het geneesmiddel wanneer het toegediend wordt door middel van een vernevelaar. 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 tien en vijftientig 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 TOBI gebruikten sputumconcentraties van 10 keer de hoogste MIC voor *P. aeruginosa*, gekweekt van de patiënt en bereikten 95% van de patiënten die TOBI 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.

### Gevoeligheid

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 TOBI 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.

De meeste patiënten met *P. aeruginosa* isolaten met een tobramycine MIC <128 microgram/ml als uitgangswaarde, vertoonden een verbeterde longfunctie na behandeling met TOBI. 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 TOBI.

Gedurende de gehele 96 weken duur van de extensie studies, nam de tobramycine MIC<sub>50</sub> voor *P. aeruginosa* toe van 1 tot 2 µg/ml en nam de MIC<sub>90</sub> toe van 8 tot 32 µg/ml.

Gebaseerd op *in vitro* data en/of resultaten van klinisch onderzoek kan verwacht worden dat de organismen die geassocieerd worden met longinfecties bij cystic fibrosis als volgt reageren op TOBI therapie:

Gevoelig	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Niet gevoelig	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>

Behandeling volgens het TOBI 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 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 TOBI 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 TOBI. *Aspergillus* soorten werden vaker waargenomen in sputum van patiënten die TOBI 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 (niet-chronische) *P. aeruginosa* infectie gedurende 28 dagen behandeld met TOBI. Na 28 dagen werden de patiënten 1:1 gerandomiseerd naar of stoppen (n=45) of 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 TOBI met een doseringsregime langer dan 28 dagen continue behandeling is niet goedgekeurd.

In een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie werden 51 patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 7 jaar met een bevestigde diagnose van CF en een vroege kolonisatie met *P. aeruginosa* (gedefinieerd als: ofwel eerste positieve kweek of eerste positieve kweek na minstens 1 jaar van negatieve kweken) behandeld met TOBI 300 mg/5 ml of placebo, beide tweemaal daags geïnhaleerd via een vernevelaar (PARI LC Plus®) gedurende 28 dagen. Patiënten die in het voorafgaande jaar een behandeling tegen *Pseudomonas* kregen werden uitgesloten. In totaal werden 26 patiënten gerandomiseerd naar TOBI en 25 patiënten naar placebo. De primaire uitkomst was gebaseerd op het percentage patiënten zonder *P. aeruginosa* kolonisatie bepaald middels een sputum/keeluitstrijkje na voltooiing van een behandelperiode van 28 dagen en was 84,6% (22 van de 26 patiënten) voor de TOBI-groep en 24% (6 van de 25 patiënten) voor de placebogroep ( $p < 0,001$ ). De frequentie, het type en de ernst van de waargenomen bijwerkingen bij kinderen  $< 7$  jaar waren in overeenstemming met het bekende veiligheidsprofiel van TOBI. Het gebruik van TOBI is niet geïndiceerd bij kinderen  $< 6$  jaar (zie rubriek 4.2 “Dosering en wijze van toediening”).

### **Klinische werkzaamheid**

Er werden twee identiek opgezette, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, parallel-groep, 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 FEV<sub>1</sub> 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 TOBI therapie op een poliklinische basis gebruik makend van een in de hand gehouden PARI LC PLUS™ herbruikbare vernevelaar met een DeVilbiss® Pulmo-Aide® compressor.

In iedere studie hadden met TOBI behandelde patiënten een significante verbetering van de 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 FEV<sub>1</sub> 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 TOBI 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 TOBI gedurende respectievelijk 48, 72 en 96 weken. De mate van achteruitgang van de longfunctie was significant minder na starten van de TOBI 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 TOBI ( $p=0,0001$ ).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### **Absorptie**

Tobramycine is een kationisch polair molecuul dat niet gemakkelijk epiteelmembranen passeert. De systemische blootstelling aan tobramycine na inhalatie van TOBI 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 TOBI 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 TOBI 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 TOBI-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 gemiddelde serumconcentratie van tobramycine 1 uur na inhalatie van een eenmalige dosis TOBI 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 TOBI-regime bedroeg de gemiddelde serumconcentratie van tobramycine 1 uur na toediening 1,05 microgram/ml (spreiding: < ondergrens meetbereik – 3,41 microgram/ml). Ter vergelijking, de piekconcentraties na 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 TOBI 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 via inhalatie toegediend tobramycine is niet onderzocht. Na intraveneuze toediening wordt tobramycine hoofdzakelijk geëlimineerd door middel van glomerulaire filtratie van de onveranderde verbinding. De schijnbare terminale halfwaardetijd van tobramycine in serum na inhalatie van een 300 mg enkele dosis van TOBI 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 na toediening van TOBI wordt waarschijnlijk hoofdzakelijk geëlimineerd in opgehoest sputum.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens tonen aan dat de grootste gevaren voor de mens, gebaseerd op onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit of reproductietoxiciteit, bestaan uit de renale toxiciteit en ototoxiciteit. In onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering 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.

Carcinogeniciteitsstudies 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 (groter dan of gelijk aan 40mg/kg/dag) 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. 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 injectie  
Zwavelzuur en natriumhydroxide voor pH stelling

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden in de vernevelaar.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Voor eenmalig gebruik. De inhoud van de hele ampul dient onmiddellijk na het openen gebruikt te worden (zie rubriek 6.6).

Gooi de resterende inhoud weg.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

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

Na verwijdering uit de koelkast, of indien koeling niet beschikbaar is, kunnen ongeopende TOBI ampullen in de folieverpakking, die al dan niet aangebroken is, tot maximaal 28 dagen bewaard worden bij een temperatuur tot en met 25°C.

TOBI-oplossing is normaliter lichtgeel, maar enige variatie in kleur kan worden waargenomen. Dit wijst niet op een verlies aan activiteit wanneer het product werd bewaard zoals aanbevolen.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

TOBI wordt geleverd in 5 ml ampullen van polyethyleen met lage dichtheid voor eenmalig gebruik. Eén kartonnen buitenverpakking bevat in totaal 56, 112 of 168 ampullen verdeeld over respectievelijk 4, 8 of 12 foliezakjes. Elk foliezakje bevat 14 ampullen in een plastic bakje.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

TOBI is een steriele, pyrogeenvrije, waterige oplossing voor eenmalig gebruik. Omdat het geen conserveermiddelen bevat moet de inhoud van de ampul onmiddellijk na opening worden gebruikt en moet een niet gebruikt restant worden weggegooid. Geopende ampullen mogen nooit worden bewaard voor hergebruik.

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

Mylan Healthcare B.V.  
Krijgsman 20  
1186 DM Amstelveen

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

RVG 25484

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 november 2000

Datum van laatste verlenging: 9 december 2009

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 13 juli 2023