

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 300 mg tobramycine 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 met cystische fibrose (CF) van 6 jaar en ouder, voor langetermijnbehandeling van chronische longinfectie door *Pseudomonas aeruginosa*.

De officiële richtlijnen voor het verantwoord gebruik van antibacteriële middelen moeten in acht genomen worden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

TOBI wordt afgeleverd 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 volgens het gewicht. Elke patiënt dient tweemaal per dag één ampul TOBI (300 mg tobramycine) te gebruiken.

Gecontroleerde klinische onderzoeken gedurende een periode van 6 maanden, waarbij het onderstaande doseringsschema met TOBI werd toegepast, hebben aangetoond dat een blijvende verbetering van de longfunctie – ten opzichte van de aanvangswaarden – kon worden gehandhaafd gedurende de 28 dagen zonder behandeling.

Doseringsschema voor TOBI in gecontroleerde klinische onderzoeken

Cyclus 1		Cyclus 2		Cyclus 3	
28 dagen	28 dagen	28 dagen	28 dagen	28 dagen	28 dagen

TOBI 300 mg tweemaal per dag plus standaard behandeling	standaard behan- deling	TOBI 300 mg tweemaal per dag plus standaard behandeling	standaard behan- deling	TOBI 300 mg tweemaal per dag plus standaard behandeling	standaard behan- deling
---	-------------------------------	---	-------------------------------	---	-------------------------------

De veiligheid en werkzaamheid voor langetermijnbehandeling van chronische longinfectie door *Pseudomonas aeruginosa* zijn beoordeeld in gecontroleerde en open-label onderzoeken met een duur tot 96 weken (12 cycli), maar zijn niet uitgevoerd bij patiënten jonger dan 6 jaar, noch bij patiënten met een geforceerd expiratoir 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 ingesteld door een arts die ervaring heeft met de behandeling van cystic fibrose. 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 zijn/haar behandelingsschema. Wanneer klinische achteruitgang van de longfunctie duidelijk merkbaar is, dient aanvullende anti-pseudomonas therapie te worden overwogen. Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat een microbiologische rapportage over *in vitro* resistentie tegen het geneesmiddel niet noodzakelijkerwijs klinisch voordeel voor de patiënt uitsluit.

Speciale populaties

Ouderen (≥ 65 jaar)

Er zijn onvoldoende gegevens om in deze populatie een aanbeveling te doen pro of contra een dosisaanpassing.

Patiënten met verminderde nierfunctie

Er zijn onvoldoende gegevens om in deze populatie een aanbeveling te doen pro of contra een dosisaanpassing van TOBI. Gelieve u tevens te richten naar de informatie over nefrotoxiciteit in rubriek 4.4 en informatie over uitscheiding in rubriek 5.2.

Patiënten met verminderde leverfunctie.

Er werden geen studies uitgevoerd bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Aangezien tobramycine niet gemetaboliseerd wordt, wordt een effect van verminderde leverfunctie op de blootstelling aan tobramycine niet verwacht.

Patiënten na een orgaantransplantatie

Er bestaan geen afdoende gegevens voor het gebruik van TOBI bij patiënten na een orgaantransplantatie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en doeltreffendheid van TOBI bij kinderen jonger dan 6 jaar werd nog niet vastgesteld. Huidige beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar een aanbeveling qua dosering kan niet gemaakt worden.

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 stroomsnelheid heeft van 4-6 l/min. en/of een tegendruk van 110-217 kPa. De instructies van de fabrikant 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 de patiënt normaal ademt via het mondstuk van de vernevelaar. Een neusklemmetje kan de patiënt behulpzaam zijn bij het door de mond ademen. De patiënt dient zijn/haar standaard schema van thoraxfysiotherapie voort te zetten. Het gebruik van geschikte bronchodilatoren dient te worden voortgezet als dit klinisch nodig geacht wordt. Indien de patiënt diverse andere respiratoire behandelingen krijgt, wordt aanbevolen dat deze in de volgende volgorde genomen worden: bronchodilatator, thoraxfysiotherapie, 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 één of meerdere aminoglycosiden of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemene waarschuwingen

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

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

Monitoring van serumconcentraties tobramycine

De serumconcentraties van tobramycine moeten worden gemonitord bij patiënten met bekende of vermoede gehoor- of nierfunctiestoornis. Als bij een patiënt die Tobi krijgt oto- of nefrotoxiciteit optreedt, moet de behandeling met tobramycine worden gestaakt tot de serumconcentratie lager wordt dan 2 µg/ml.

De serumconcentraties van tobramycine moeten worden gemonitord bij patiënten die gelijktijdig parenteraal worden behandeld met aminoglycosiden (of andere medicatie die de renale excretie kan beïnvloeden). Deze patiënten moeten worden gemonitord als klinisch aangewezen.

De serumconcentratie van tobramycine dient alleen te worden gemonitord in bloed afgenomen 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 verhoogde metingen van serumspiegels van het geneesmiddel. Deze verontreiniging kan niet volledig worden voorkomen door voorafgaand aan testen de handen te wassen.

Bronchospasme

Bronchospasme kan optreden bij inhalatie van geneesmiddelen en is gerapporteerd bij inhalatie van verneveld tobramycine. De eerste dosis TOBI moet onder toezicht toegediend te worden, met gebruikmaking van een pre-vernevelingsbronchodilatator wanneer dit

onderdeel is van de huidige behandeling van de patiënt. De FEV₁ dient vóór en na de verneveling gemeten te worden. Als er aanwijzingen zijn voor bronchospasme, veroorzaakt door de behandeling, bij een patiënt die geen bronchodilatator krijgt, moet de test op een ander moment herhaald worden met een 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 medisch gezien op adequate wijze behandeld te worden.

Neuromusculaire stoornissen

TOBI moet met grote voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met bekende of vermoede neuromusculaire aandoeningen zoals parkinsonisme of andere aandoeningen die worden gekenmerkt door myasthenie, waaronder myasthenia gravis, omdat aminoglycosiden spierzwakte kunnen verergeren vanwege een mogelijk curarechtig effect op de neuromusculaire functie.

Nefrotoxiciteit

Hoewel nefrotoxiciteit in verband is gebracht met parenterale behandeling met aminoglycoside, werd nefrotoxiciteit niet waargenomen tijdens klinische onderzoeken met TOBI, er is echter acute nierinsufficiëntie gemeld na het in de handel brengen bij het gebruik van geïnhaleerde tobramycine (zie rubriek 4.8).

Het product moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bekende of vermoede nierfunctiestoornis en de serumspiegel van tobramycine dient te worden gecontroleerd. Patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie, d.w.z. een serumcreatinine > 2 mg/dl (176,8 µmol/l), zijn niet opgenomen in klinische onderzoeken.

De huidige klinische praktijk raadt aan om bij aanvang de nierfunctie te evalueren. Ureum- en creatinineconcentraties dienen telkens na 6 volledige behandelingscycli met TOBI opnieuw te worden bepaald (180 dagen van de aminoglycosidebehandeling met de vernevelaar).

Zie ook 'Monitoring van serumconcentraties tobramycine' hierboven.

Ototoxiciteit

Ototoxiciteit, in de vorm van zowel auditieve als vestibulaire toxiciteit, werd gerapporteerd na parenterale aminoglycosiden. Vestibulaire toxiciteit kan zich uiten 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 bij een behandeling met TOBI tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken. Bij open-label onderzoeken en postmarketing gegevens ondervonden enkele patiënten met een voorgeschiedenis van langdurig voorafgaand of gelijktijdig gebruik van intraveneuze aminoglycosiden gehoorverlies. Patiënten met gehoorverlies meldden vaak tinnitus.

Artsen moeten rekening houden met het feit dat aminoglycosiden mogelijk vestibulaire en cochleaire toxiciteit kunnen veroorzaken en de aangewezen auditieve functietests uitvoeren tijdens een behandeling met TOBI. Bij patiënten met een bekend risico vanwege een eerdere, langdurige, systemische behandeling met aminoglycoside kan het nodig zijn om een audiologisch onderzoek te overwegen alvorens de behandeling met TOBI wordt gestart. Het ontstaan van tinnitus dwingt tot voorzichtigheid omdat het geldt als voorbode voor ototoxiciteit.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij het voorschrijven van TOBI aan patiënten met bekende of vermoede gehoorstoornis of vestibulaire disfunctie. Artsen moeten een audiologische beoordeling overwegen bij patiënten met aanwijzingen voor gehoorstoornis of

met een verhoogd risico van gehoorstoornis.

Risico op ototoxiciteit door 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 variant m.1555A>G. Bij sommige patiënten trad ototoxiciteit op, zelfs wanneer hun serumniveaus aminoglycosiden binnen het aanbevolen bereik lagen. In geval van een bekende voorgeschiedenis van ototoxiciteit door aminoglycosidegebruik door de moeder of een bekende mitochondriale DNA-variant bij de patiënt, kan het nodig zijn andere behandelingen dan aminoglycosiden te overwegen, tenzij het verhoogde risico van permanent gehoorverlies niet opweegt tegen de ernst van de infectie en het ontbreken van veilige en effectieve alternatieve therapieën.

Als een patiënt tinnitus of gehoorverlies meldt tijdens een behandeling met aminoglycoside, dient de arts te overwegen hem/haar aan een audiologisch onderzoek te onderwerpen.

Zie ook 'Monitoring van serumconcentraties tobramycine' hierboven.

Hemoptysis

Inhalatie van verneveloplossingen kan een hoestreflex veroorzaken. TOBI mag bij patiënten met actieve, ernstige hemoptysis 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 die met TOBI behandeld werden een toename van de Minimaal Remmende Concentratie (MRC) van aminoglycosiden voor onderzochte *P. aeruginosa* isolaten. Er is een theoretisch risico dat zich bij patiënten, die worden behandeld met verneveld tobramycine, *P. aeruginosa* isolaten kunnen ontwikkelen die resistent zijn tegen 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 klinische onderzoeken vertoonden patiënten die gelijktijdig met TOBI en met dornase alfa, β -agonisten, inhalatiecorticosteroiden en andere orale of parenterale anti-pseudomonas antibiotica behandeld worden, 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 ethacrinezuur, 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, cyclosporine, tacrolimus, polymixinen (verhoogde kans op nefrotoxiciteit);

Platinumverbindingen (kans op toename van nefrotoxiciteit en ototoxiciteit);

Anticholinesterasen, 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 baby.

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van tobramycine, toegediend met inhalatie, bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst niet op een teratogeen effect van tobramycine (zie rubriek 5.3). Aminoglycosiden zijn echter potentieel schadelijk voor de foetus (bv. 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

Systemische 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 behandeling met TOBI te beëindigen.

Vruchtbaarheid

In dieronderzoek werd na subcutane toediening geen effect op de vruchtbaarheid bij mannetjes- en vrouwtjesdieren waargenomen (zie rubriek 5.3).

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

Op grond van de gemelde bijwerkingen wordt het onwaarschijnlijk geacht dat TOBI een invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Er zijn met TOBI twee parallelle, 24 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken uitgevoerd bij 520 patiënten met cystische fibrose in de leeftijd van 6 tot 63 jaar.

De meest ($\geq 10\%$) gemelde bijwerkingen in de placebogecontroleerde onderzoeken met TOBI waren hoesten, faryngitis, productieve hoest, asthenie, rinitis, dyspneu, koorts, longaandoening, hoofdpijn, pijn op de borst, verkleurd sputum, hemoptysis, anorexie, verslechtering van de longfunctietest, astma, braken, buikpijn, dysfonie, misselijkheid en gewichtsverlies.

De meeste voorvallen werden in frequenties gemeld die overeenkwamen of hoger waren dan bij patiënten die placebo kregen. In gecontroleerde klinische onderzoeken zijn stemveranderingen en tinnitus als enige bijwerkingen gerapporteerd; ze kwamen significant vaker voor bij met TOBI behandelde patiënten, respectievelijk 12,8% TOBI tegenover 6,5% placebo en 3,1% TOBI tegenover 0% placebo. Deze episoden van tinnitus waren van voorbijgaande aard en verdwenen zonder stopzetting van de behandeling met TOBI, en waren niet gerelateerd aan blijvend gehoorverlies bij audiometrisch onderzoek. Het risico op tinnitus nam niet toe met herhaalde cycli van blootstelling aan TOBI (zie rubriek 4.4 Ototoxiciteit).

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

In de 24 weken durende placebogecontroleerde onderzoeken en hun open-label verlenging met werkzame behandeling voltooiden in totaal 313, 264 en 120 patiënten de behandeling met TOBI gedurende respectievelijk 48, 72 en 96 weken.

Tabel 1 toont de incidentie van tijdens de behandeling opgetreden bijwerkingen volgens de volgende criteria: gemeld met een incidentie van $\geq 2\%$ voor patiënten die TOBI kregen, vaker optredend in de arm met TOBI en beoordeeld als gerelateerd aan het geneesmiddel bij $\geq 1\%$ van de patiënten.

De in klinische onderzoeken gemelde bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de systeem/orgaanklassen van MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt aan de hand van de frequentie, met de meest voorkomende bijwerkingen als eerste. Binnen elke frequentie categorie zijn de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst. Daarnaast is ook voor elke bijwerking de bijbehorende frequentie categorie gebaseerd op de volgende afspraak (CIOMS III) vermeld: 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 onderzoeken

Bijwerkingen	Frequentie categorie
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Laryngitis	Vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Tinnitus	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Longaandoening	Zeer vaak
Rinitis	Zeer vaak
Dysfonie	Zeer vaak
Verkleurd sputum	Zeer vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Myalgie	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Malaise	Vaak
Onderzoeken	
Verslechtering van de longfunctietest	Zeer vaak

Naarmate de blootstellingsduur aan TOBI in de twee open-label verlengingsonderzoeken toenam, leek de incidentie van productieve hoest en verslechtering van de longfunctietest toe te nemen; de incidentie van dysfonie leek echter af te nemen. In het algemeen daalde de incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan de volgende systeem/orgaanklasse volgens MedDRA bij toenemende blootstelling aan TOBI: ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen, maagdarmsstelselaandoeningen en algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen.

Bijwerkingen afkomstig van spontane meldingen

Spontaan gemelde bijwerkingen, hieronder weergegeven, worden vrijwillig gemeld en het is niet altijd mogelijk de frequentie of het oorzakelijke 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, huiduitslag

Nier- en urinewegaandoeningen

Acute nierinsufficiëntie

Open-label onderzoeken en postmarketing gegevens hebben aangetoond dat enkele patiënten met een voorgeschiedenis van langdurig voorafgaand of gelijktijdig gebruik van intraveneuze aminoglycosiden gehoorverlies ondervonden (zie rubriek 4.4). Parenterale aminoglycosiden zijn in verband gebracht met overgevoeligheid, ototoxiciteit en nefrotoxiciteit (zie rubriek 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:

België	
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten www.fagg.be Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be e-mail: adr@fagg-afmps.be	

4.9 Overdosering

Toediening door inhalatie leidt tot een lage systemische biologische beschikbaarheid van tobramycine. 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 een intact maagdarmkanaal.

Indien TOBI per ongeluk wordt toegediend via intraveneuze weg kunnen zich tekenen en symptomen van een overdosis van parenterale tobramycine voordoen, waaronder duizeligheid, tinnitus, vertigo, gehoorverlies, ademhalingsmoeilijkheden en/of neuromusculaire blokkade en gestoorde nierfunctie.

Bij acute toxiciteit moet de toediening van TOBI onmiddellijk worden gestaakt en moet de nierfunctie gecontroleerd worden. Serumconcentraties van tobramycine kunnen nuttig zijn bij de controle van een overdosis. In geval van overdosis moet men rekening houden met mogelijke geneesmiddeleninteracties met wijzigingen in de uitscheiding van TOBI of andere geneesmiddelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Aminoglycoside antibiotica, ATC-code: J01GB01

Werkingsmechanisme

Tobramycine is een aminoglycoside antibioticum dat geproduceerd wordt door *Streptomyces*

tenebrarius. Het werkt voornamelijk door verstoring van de proteïnesynthese, wat leidt tot gewijzigde celmembranpermeabiliteit, progressieve verstoring van het celmembraan en uiteindelijk celdood. Het heeft een bactericide werking bij concentraties gelijk aan of iets groter dan de remmende concentraties.

Breekpunten

De vastgestelde gevoeligheidsbreekpunten voor parenterale toediening van tobramycine zijn niet aangewezen voor het geneesmiddel wanneer het met een vernevelaar toegediend wordt.

Sputum bij cystic fibrose (CF) heeft een remmende werking op de plaatselijke biologische activiteit van aminoglycosiden via verneveling. Hierdoor moeten sputumconcentraties van tobramycine uit vernevelaars respectievelijk ongeveer tien en vijftientig keer boven de Minimaal Remmende Concentratie (MRC) voor de groei- en bactericide werking liggen. In gecontroleerde klinische onderzoeken bereikte 97% van de patiënten die TOBI kregen sputumconcentraties een 10-voud van de hoogste MRC voor *P. aeruginosa*, gekweekt van de patiënt, en bereikte 95% van de patiënten die TOBI kregen een 25-voud van de hoogste MRC. Klinisch voordeel wordt nog steeds bereikt bij het merendeel van patiënten waaruit stammen gekweekt worden met MRC-waarden boven het parenterale breekpunt.

Gevoeligheid

Bij gebrek aan conventionele gevoeligheidsbreekpunten voor toediening via verneveling, is voorzichtigheid geboden bij het bepalen of organismen al dan niet gevoelig zijn voor tobramycine, toegediend via verneveling. Uit de klinische onderzoeken met TOBI bleek echter dat een microbiologisch verslag dat op *in vitro* geneesmiddelresistentie wees, niet noodzakelijkerwijs een klinisch voordeel voor de patiënt uitsloot.

De meeste patiënten met *P. aeruginosa* isolaten, met een MRC < 128 µg/ml als uitgangswaarde voor tobramycine, een verbeterde longfunctie na behandeling met TOBI. Voor patiënten met een *P. aeruginosa* isolaat met een MRC ≥ 128 µg/ml als uitgangswaarde is het minder waarschijnlijk dat ze een klinische reactie vertonen. Uit de placebogecontroleerde onderzoeken bleek echter dat bij zeven van de 13 patiënten (54%) met een isolaat met een MRC ≥ 128 µg/ml de longfunctie verbeterde bij gebruik van TOBI. Gedurende de volledige periode van het onderzoek van 96 weken steeg de MIC₅₀ van tobramycine voor *P. aeruginosa* van 1 tot 2 µg/ml en de MIC₉₀ van 8 tot 32 µg/ml.

Op basis van *in vitro* gegevens en/of ervaring met klinisch onderzoek kan verwacht worden dat de organismen die geassocieerd worden met longinfecties bij CF als volgt reageren op een behandeling met TOBI:

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>

Een behandeling volgens het TOBI-schema tijdens klinische onderzoeken toonde een kleine maar duidelijke verhoging in Minimaal Remmende Concentraties van tobramycine, amikacine en gentamycine voor de geteste *P. aeruginosa* isolaten. Iedere extra 6 maanden behandeling resulteerde in een stapsgewijze toename die in grootte gelijkwaardig is met die zoals waargenomen in 6 maanden gecontroleerde klinische onderzoeken. Het meest voorkomende resistentiemechanisme van aminoglycoside dat waargenomen werd in *P. aeruginosa*, geïsoleerd bij chronisch geïnfecteerde patiënten met CF, is impermeabiliteit, wat gedefinieerd wordt door een algemeen gebrek aan gevoeligheid voor alle aminoglycosiden.

P. aeruginosa, geïsoleerd bij patiënten met CF, heeft eveneens aangetoond een adaptieve aminoglycosideresistentie te bezitten die wordt gekenmerkt door een omkering van de gevoeligheid wanneer het antibioticum wordt weggelaten.

Andere informatie

Er zijn geen aanwijzingen dat patiënten die gedurende maximaal 18 maanden met TOBI zijn behandeld, een groter risico lopen 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; klinische gevolgen zoals allergische bronchopulmonale aspergillose (ABPA) werden echter zelden gerapporteerd en met eenzelfde frequentie als in de controlegroep.

Er zijn onvoldoende gegevens over klinische veiligheid en doeltreffendheid bij kinderen < 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 boven 18 jaar) met een vroege (niet-chronische) *P. aeruginosa* infectie behandeld met TOBI gedurende 28 dagen. Na 28 dagen, werden patiënten 1:1 gerandomiseerd tussen ofwel stopzetting (n=45) ofwel een verdere behandeling van 28 dagen (n=43).

Het primaire resultaat was de mediane tijd tot heropflakking van *P. aeruginosa* (eender welke stam) die 26,1 en 25,8 maanden bedroeg voor de groepen 28 en 56 dagen respectievelijk.

Het werd vastgesteld dat 93 % en 92% van de patiënten vrij waren van infectie met *P. aeruginosa* 1 maand na het einde van de behandeling voor de groepen 28 en 56 dagen respectievelijk.

Het gebruik van TOBI met een doseringsregime langer dan 28 dagen continue behandeling, is niet goedgekeurd.

In een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek werden 51 patiënten van 3 maanden tot jonger dan 7 jaar oud met een bevestigde diagnose van CF en een vroege kolonisatie met *P. aeruginosa* (gedefinieerd als ofwel eerste positieve kweek over het geheel of eerste positieve kweek na een voorgeschiedenis van minstens 1 jaar van negatieve kweken) behandeld met TOBI 300 mg/5 ml of placebo, beide geïnhaleerd via een vernevelaar (PARI LC Plus®) tweemaal daags gedurende 28 dagen. Patiënten die in het voorafgaande jaar werden behandeld met antipseudomonale therapie werden uitgesloten. In totaal werden 26 patiënten gerandomiseerd naar het ontvangen van TOBI en 25 patiënten naar placebo. Het primaire resultaat was gebaseerd op het deel van de patiënten dat vrij was van *P. aeruginosa*-kolonisatie, beoordeeld aan de hand van de kweek van sputum of een 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 in de leeftijd <7 jaar waren in overeenstemming met het bekende veiligheidsprofiel van TOBI.

Het gebruik van TOBI is niet geïndiceerd bij kinderen in de leeftijd <6 jaar (zie rubriek 4.2, Dosering en wijze van toediening).

Klinische werkzaamheid

Ter ondersteuning van de oorspronkelijke registratieaanvraag ingediend in 1999 werden er twee identiek opgezette, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, 24 weken durende klinische onderzoeken met parallelle groepen (onderzoek 1 en onderzoek 2) uitgevoerd bij patiënten met cystische fibrose met *P. aeruginosa*. In deze onderzoeken werden 520 proefpersonen opgenomen met een baseline-FEV₁ van 25% tot 75% van hun voorspelde normale waarde. Patiënten jonger dan zes jaar of met een baselinecreatinine van > 2 mg/dl, of bij wie *Burkholderia cepacia* uit sputum was geïsoleerd, werden uitgesloten. In deze klinische onderzoeken werden 258 patiënten poliklinisch behandeld met TOBI met

gebruikmaking van een in de hand gehouden PARI LC PLUS™ herbruikbare vernevelaar met een DeVilbiss® Pulmo-Aide®-compressor.

In elk onderzoek was bij met TOBI behandelde patiënten sprake van een aanzienlijke verbetering in de longfunctie en van een aanzienlijke afname in het aantal kolonievormende eenheden (KVE's) van *P. aeruginosa* in sputum tijdens de perioden waarin het geneesmiddel werd gebruikt. In de perioden van 28 dagen zonder gebruik van het geneesmiddel bleef de gemiddelde FEV₁ hoger dan de baselinewaarde, hoewel in de meeste gevallen deze verbetering weer enigszins verloren ging.

In de perioden zonder gebruik van het geneesmiddel keerde de bacteriedichtheid van het sputum weer terug naar de baselinewaarde. Met elke volgende cyclus werden de afnamen in de bacteriedichtheid van het sputum kleiner. Met TOBI behandelde patiënten werden gemiddeld 5,1 dagen in het ziekenhuis opgenomen tegenover 8,1 dagen voor patiënten met placebo. Met TOBI behandelde patiënten brachten minder dagen in het ziekenhuis door en hadden gemiddeld minder dagen parenterale antibiotica met een anti-pseudomonaswerking nodig dan patiënten met placebo.

In open-label verlenging van de onderzoeken 1 en 2 voltooiden 396 van de 464 patiënten een van de twee 24 weken durende dubbelblinde onderzoeken. In totaal voltooiden 313, 264 en 120 patiënten de behandeling met TOBI gedurende respectievelijk 48, 72 en 96 weken. De mate van verslechtering van de longfunctie was na instelling van behandeling met TOBI aanzienlijk lager dan waargenomen bij patiënten die tijdens de dubbelblinde gerandomiseerde behandelperiode placebo kregen. De geschatte helling in het regressiemodel van de longfunctieafname was -6,52% gedurende de geblindeerde behandeling met placebo en -2,53% gedurende behandeling met TOBI (p=0,0001)

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Tobramycine is een kationisch polair molecuul dat niet gemakkelijk epitheelmembranen passeert. De systemische blootstelling aan tobramycine na inhalatie van Tobi is naar verwachting het gevolg van pulmonale absorptie van de aan de longen afgegeven dosisfractie aangezien de mate van absorptie van tobramycine niet merkbaar is bij toediening via de orale route. De biologische beschikbaarheid van Tobi kan variëren door individuele verschillen in de werking van de vernevelaar en in luchtwegpathologie.

Sputumconcentraties

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

Serumconcentraties

De gemiddelde serumconcentratie van tobramycine 1 uur na inhalatie van een eenmalige dosis TOBI à 300 mg bij patiënten met CF bedroeg 0,95 µg/ml (bereik: < ondergrens meetbereik – 3,62 µg/ml). Na 20 weken behandeling met het TOBI-schema bedroeg de gemiddelde serumconcentratie van tobramycine 1 uur na toediening van 1,05 µg/ml (bereik: < ondergrens meetbereik – 3,41 µg/ml). Ter vergelijking, schommelen de piekconcentraties na intraveneuze of intramusculaire toediening na een enkele dosis tobramycine van 1,5 tot 2 mg/kg lichaamsgewicht typisch van 4 tot 12 µg/mL.

Distributie

Na toediening van Tobi blijft tobramycine voornamelijk geconcentreerd in de luchtwegen.

Minder dan 10% van tobramycine is aan plasma-eiwitten gebonden.

Biotransformatie

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

Eliminatie

De eliminatie van via inhalatie toegediend tobramycine is niet onderzocht.

Na intraveneuze toediening wordt tobramycine voornamelijk geëlimineerd door glomerulaire filtratie van de ongewijzigde verbinding. De schijnbare terminale halfwaardetijd van tobramycine in serum na inhalatie van een enkelvoudige dosis van 300 mg Tobi was bij patiënten met cystische fibrose 3 uur.

De nierfunctie wordt verwacht de blootstelling aan tobramycine te beïnvloeden, alhoewel er geen gegevens beschikbaar zijn vermits patiënten met een serumcreatinine gelijk aan of meer dan 2 mg/dL (176,8 µmol/L) of een bloed urea stikstof (BUN) gelijk aan of meer dan 40 mg/dL niet werden opgenomen in de klinische studies.

Niet-geabsorbeerde tobramycine na toediening van TOBI wordt waarschijnlijk hoofdzakelijk geëlimineerd in opgehoest sputum.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden erop dat het grootste risico voor mensen bestaat uit renale toxiciteit en ototoxiciteit. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit of reproductietoxiciteit. Bij onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering zijn de nieren en de evenwichts-/cochleaire functies doelorganen voor toxiciteit. Doorgaans wordt toxiciteit waargenomen bij hogere systemische tobramycinespiegels dan deze die kunnen worden bereikt door middel van inhalatie van de aanbevolen klinische dosis.

In carcinogeniteitsonderzoeken met geïnhaleerd tobramycine werden voor geen enkel type tumor verhoogde incidenties gevonden. Tobramycine vertoonde geen genotoxisch potentieel in een batterij genotoxiciteitstests.

Er is geen onderzoek naar reproductietoxicologie uitgevoerd met tobramycine toegediend via inhalatie, maar subcutane toediening van doses van 100 mg/kg/dag bij ratten en van de maximaal getolereerde dosis van 20 mg/kg/dag bij konijnen, gedurende organogenese, bleek niet teratogeen te zijn. Teratogeniciteit kon niet onderzocht worden bij hogere parenterale doses (hogere dan of gelijk aan 40 mg/kg/dag) bij konijnen aangezien deze leidden tot maternale toxiciteit en abortus. Tijdens niet-klinische onderzoeken naar reproductietoxiciteit met tobramycine werd ototoxiciteit niet bij de nakomelingen beoordeeld. Op basis van beschikbare gegevens uit dieronderzoek kan de kans op toxiciteit (bv. ototoxiciteit) bij prenatale blootstelling niet worden uitgesloten.

Subcutane toediening tot maximaal 100 mg/kg tobramycine had geen effect op het paargedrag en veroorzaakte geen vruchtbaarheidsstoornissen bij mannetjes- en vrouwtjesratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride

Water voor injectie

Zwavelzuur en natriumhydroxide voor aanpassing van de pH

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Wegens gebrek aan verenigbaarheidsonderzoeken mag dit geneesmiddel niet worden vermengd met andere geneesmiddelen in de vernevelaar.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Voor eenmalig gebruik. De inhoud van de hele ampul moet onmiddellijk na opening worden gebruikt (zie rubriek 6.6).

Gooi enige ongebruikte inhoud weg.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

Na verwijdering uit de koelkast, of indien koeling niet beschikbaar is, kunnen (intacte of ongeopende) TOBI-zakjes maximaal 28 dagen bewaard worden bij een temperatuur beneden 25°C.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

TOBI wordt geleverd in 5 ml ampullen uit polyethyleen met lage dichtheid voor eenmalig gebruik. Eén kartonnen buitenverpakking bevat in totaal 56, 112 of 168 ampullen met respectievelijk 4, 8 of 12 afgesloten 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

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

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

Viatrix Healthcare
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

BE219676

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

Samenvatting van de productkenmerken

- A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 December 2000
- B. Datum van laatste verlenging: 17 September 2010

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

04/2025

Datum van goedkeuring: 05/2025