

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 een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Verneveloplossing

Heldere, lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Langetermijnbehandeling van chronische longinfectie met *Pseudomonas aeruginosa* bij cystic fibrosis (mucoviscidosis) patiënten van 6 jaar en ouder.

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 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 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 aantoont, 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.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van TOBI bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn 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.

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 gecontraïndiceerd bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor één of meerdere aminoglycosiden of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1).

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.

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 TOBI 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 TOBI 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 TOBI worden stopgezet. Bronchospasme dient op adequate wijze behandeld te worden.

Neuromusculaire stoornissen

TOBI 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 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). Als er aanwijzingen zijn voor nefrotoxiciteit, moet alle tobramycine therapie worden gestopt, totdat de dalserumspiegel is gedaald tot onder 2 microgram/ml. De therapie met TOBI 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. Vestibulaire toxiciteit kan zich manifesteren in de vorm van vertigo, ataxie of duizeligheid.

Auditieve toxiciteit, 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.

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. 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 cumulatieve toxiciteit in aanmerking wordt genomen.

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

In de klinische studies vertoonden patiënten, die gelijktijdig behandeld werden met TOBI 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 TOBI 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. TOBI mag niet gelijktijdig met furosemide, ureum of 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.

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

In gecontroleerd klinisch onderzoek zijn dysfonie en tinnitus als enige ongewenste bijwerkingen gerapporteerd welke significant vaker bij met TOBI behandelde patiënten voorkwamen; respectievelijk (13% TOBI vs. 7% controle) en (3% TOBI vs. 0% controle). 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.

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. In de postmarketing fase zijn ongewenste bijwerkingen gerapporteerd met de volgende frequenties:

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 Anorexie

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden Hoofdpijn, duizeligheid, afonie

Zeer zelden Slaperigheid

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zelden Tinnitus, gehoorverlies

Zeer zelden Gehoorafwijking, oorpijn

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms Dysfonie, dyspnoe, hoest, faryngitis

Zelden Bronchospasme, een ongemakkelijk gevoel op de borst, longfunctiestoornis, productieve hoest, haemoptysis, epistaxis, rhinitis, astma

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, 4.4).

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

Algemene eigenschappen

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 vijftienving 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 geïnhaleerd tobramycine.

In klinisch onderzoek met TOBI vertoonden de meeste patiënten met *P. aeruginosa* isolaten met een tobramycine MIC <128 microgram/ml als uitgangswaarde, 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.

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 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 TOBI met een doseringsregime langer dan 28 dagen continue behandeling is niet goedgekeurd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

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 mediane 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 mediane 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.

Eliminatie

De eliminatie van via inhalatie toegediend tobramycine is niet onderzocht. Tobramycine wordt voornamelijk onveranderd uitgescheiden in de urine en 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.

Na i.v. toediening wordt systemisch geabsorbeerd tobramycine hoofdzakelijk geëlimineerd door middel van glomerulaire filtratie. De eliminatiehalfwaardetijd van tobramycine uit serum bedraagt ongeveer 2 uur. Minder dan 10% tobramycine wordt aan plasma-eiwitten gebonden.

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 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.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injectie

Zwavelzuur en natriumhydroxide voor pH stelling

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

Novartis Pharma B.V.

Raapopseweg 1,

6824 DP Arnhem

Nederland

Telefoon: 026-37 82 111

E-mail: mid.phnlar@novartis.com

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

In het register ingeschreven onder:

RVG 25484

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

29 november 2000 / 9 december 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 5.1 en 5.2: 26 augustus 2011.