

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TOBI

300 mg/5 ml - Lösung für einen Vernebler

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Ampulle mit 5 ml enthält 300 mg Tobramycin als Einmaldosis.

Vollständige Aufzählung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Lösung für einen Vernebler. Klare, schwach gelbe Lösung.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Tobi ist angezeigt bei Patienten mit zystischer Fibrose ab einem Alter von 6 Jahren in der Langzeitbehandlung von chronischer Infektion der Lunge mit *Pseudomonas aeruginosa*.

Beachten Sie bitte die offiziellen Leitlinien zum ordnungsgemäßen Gebrauch von antibiotischen Substanzen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

**TOBI ist für die inhalative Anwendung bestimmt und nicht für eine parenterale Anwendung geeignet.**

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Kinder beträgt eine Ampulle zweimal täglich über einen Zeitraum von 28 Tagen. Der Abstand zwischen den Anwendungen sollte möglichst genau 12 Stunden und nicht weniger als 6 Stunden betragen. Nach 28 Behandlungstagen sollten die Patienten die Behandlung mit TOBI für die folgenden 28 Tage aussetzen. Es sollte ein Zyklus von 28 Tagen aktiver Behandlung im Wechsel mit 28 Tagen Behandlungspause eingehalten werden.

Die Dosierung wird nicht dem Körpergewicht angepasst. Alle Patienten sollten zweimal täglich eine Ampulle TOBI (300 mg Tobramycin) erhalten.

Kontrollierte klinische Studien, die über einen Zeitraum von 6 Monaten mit dem folgenden Dosierungsschema für TOBI durchgeführt wurden, zeigten, dass die Verbesserung der Lungenfunktion gegenüber den Ausgangswerten während der 28-tägigen Behandlungspausen aufrechterhalten blieb.

#### TOBI® Dosierungsschema in kontrollierten klinischen Studien

Zyklus 1		Zyklus 2		Zyklus 3	
28 Tage	28 Tage	28 Tage	28 Tage	28 Tage	28 Tage
TOBI® 300 mg zweimal täglich zusätzlich zur Standardtherapie	Standardtherapie	TOBI® 300 mg zweimal täglich zusätzlich zur Standardtherapie	Standardtherapie	TOBI® 300 mg zweimal täglich zusätzlich zur Standardtherapie	Standardtherapie

Sicherheit und Wirksamkeit bei der Langzeitbehandlung von chronischen *Pseudomonas-aeruginosa*-bedingten Lungeninfektionen wurden in kontrollierten, offenen Studien bis zu 96 Wochen (12 Zyklen) untersucht, jedoch nicht bei Patienten unter 6 Jahren, bei Patienten mit einem forcierten expiratorischen

Einsekundenvolumen (FEV<sub>1</sub>) < 25 % bis > 75 % oder bei Patienten, die mit *Burkholderia cepacia* besiedelt waren.

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung mit Mukoviszidose hat.

Die zyklische Behandlung mit TOBI sollte so lange fortgeführt werden, bis der Patient nach ärztlicher Einschätzung aus dem Einschluss von TOBI in sein Behandlungsschema einen klinischen Vorteil gewinnt. Falls eine klinische Verschlechterung der pulmonalen Situation erkennbar wird, sollte eine zusätzliche gegen Pseudomonaden gerichtete Therapie in Betracht gezogen werden.

Klinische Studien haben gezeigt, dass ein mikrobiologischer Befund, der auf eine *in vitro* Resistenz hinweist, einen klinischen Nutzen für den Patienten nicht von vornherein ausschließt.

### Spezielle Patientengruppen

#### Ältere Menschen (≥65 Jahre)

Es liegen keine ausreichenden Daten zu dieser Patientengruppe vor, so dass keine Empfehlung für oder gegen eine Dosisanpassung gegeben werden kann.

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es liegen keine Daten für diese Patientengruppe vor, die eine Empfehlung für oder gegen eine Dosisanpassung von TOBI unterstützen. Bitte beachten Sie auch die Informationen zur Nephrotoxizität in Abschnitt 4.4 sowie zur Elimination in Abschnitt 5.2.

#### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es wurden keine Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Da Tobramycin nicht metabolisiert wird, ist eine Auswirkung einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Tobramycin-Exposition nicht zu erwarten.

#### Patienten nach einer Organtransplantation

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von TOBI bei Patienten nach einer Organtransplantation vor.

#### Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von TOBI bei Kindern unter 6 Jahren wurde noch nicht nachgewiesen. Derzeit verfügbare Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben, eine Empfehlung zur Dosierung kann jedoch nicht gegeben werden.

#### Art der Anwendung

Der Inhalt einer Ampulle sollte in den Vernebler entleert und durch Inhalation über einen etwa 15-minütigen Zeitraum verabreicht werden, wobei ein wiederverwendbarer PARI LC PLUS Handvernebler mit geeignetem Kompressor verwendet wird. Geeignete Kompressoren sind solche, die bei Anschluss an einen PARI LC PLUS Vernebler eine Flussgeschwindigkeit von 4 - 6 l/min und/oder einen Gegendruck von 110 - 217 kPa gewährleisten.

Die Anweisungen des Herstellers für die Pflege und den Gebrauch des Verneblers und Kompressors sollten beachtet werden.

TOBI® wird inhaliert, während der Patient sitzt oder aufrecht steht und normal durch das Mundstück des Verneblers atmet. Nasenklemmen können dem Patienten das Atmen durch den Mund erleichtern.

Die Patienten sollten ihre übliche Brustkorb-Physiotherapie weiterführen. Der Einsatz geeigneter Broncholytika sollte je nach klinischer Notwendigkeit fortgesetzt werden. Patienten, die mehrere verschiedene Atemwegstherapien erhalten, wird empfohlen, diese in folgender Reihenfolge anzuwenden: Broncholytikum, Brustkorb-Physiotherapie, andere inhalative Arzneimittel und zum Schluss TOBI®.

#### Maximaldosis

Die vertragene tägliche Maximaldosis von TOBI wurde nicht ermittelt.

### Hinweise für die Handhabung

TOBI, als Einmaldosis, ist eine sterile, nicht pyrogene, wässrige Lösung zur einmaligen Anwendung. Da konservierungsmittelfrei, sollte der Inhalt der gesamten Ampulle sofort nach Öffnen verbraucht werden und unbenutzte Lösung nicht weiter verwendet werden. Geöffnete Ampullen sollten nicht zur Weiterverwendung gelagert werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Die Verabreichung von TOBI ist bei allen Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit auf Aminoglykoside oder einem der in Abschnitt 6.1 aufgeführten sonstigen Bestandteile kontraindiziert.

### **4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Allgemeine Warnhinweise

Für Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit siehe Abschnitt 4.6.

TOBI sollte bei Patienten mit bekannter oder vermuteter renaler, auditorischer, vestibulärer oder neuromuskulärer Dysfunktion oder mit aktiver, schwerer Haemoptysis mit Vorsicht eingesetzt werden.

#### *Überwachung der Serumkonzentrationen von Tobramycin*

Die Serumkonzentrationen von Tobramycin sollte bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Gehörstörung oder renaler Dysfunktion monitoriert werden. Wenn Oto- oder Nephrotoxizität bei einem Patienten auftreten, der TOBI erhält, sollte die Therapie mit Tobramycin ausgesetzt werden, bis die Serumkonzentration unter 2 µg/ml fällt.

Die Serumkonzentrationen von Tobramycin sollten bei Patienten monitoriert werden, die begleitend auch eine parenterale Aminoglykosidtherapie (oder eine andere Medikation, die die renale Ausscheidung beeinflussen kann) erhalten. Diese Patienten sollten wie klinisch angemessen monitoriert werden.

Die Serumkonzentration von Tobramycin sollte ausschließlich durch Venenpunktion überwacht werden und nicht durch eine Blutentnahme durch Stechen in die Fingerkuppe. Die Kontamination der Haut der Finger mit Tobramycin kann zu falschen Messungen erhöhter Serumkonzentrationen des Wirkstoffs führen. Diese Kontamination kann auch durch Händewaschen vor dem Test nicht vollständig vermieden werden.

#### Bronchialspasmus

Im Zusammenhang mit der Inhalation von Arzneimitteln kann es zu Bronchospasmus kommen, über den auch in Zusammenhang mit inhalativem Tobramycin berichtet wurde. Die erste TOBI®-Dosis sollte unter Aufsicht verabreicht werden, wobei vor der Inhalation ein Broncholytikum eingesetzt werden sollte, falls dieses zum gegenwärtigen Behandlungsschema des betreffenden Patienten gehört. Das forcierte respiratorische Einsekundenvolumen (FEV<sub>1</sub>) sollte vor und nach der Inhalation gemessen werden. Wenn bei einem Patienten, der nicht mit einem Broncholytikum behandelt wurde, Hinweise auf therapieinduzierte Bronchospasmen auftreten, sollte der Test zu einem anderen Zeitpunkt mit Verabreichung eines Broncholytikums wiederholt werden. Hinweise auf Bronchospasmus trotz des Einsatzes einer spasmolytischen Therapie können Zeichen einer allergischen Reaktion sein. Wird eine allergische Reaktion vermutet, sollte TOBI® abgesetzt werden. Bronchospasmen sollten medizinisch angemessen behandelt werden.

#### Neuromuskuläre Störungen

TOBI sollte bei Patienten mit bekannten oder vermuteten neuromuskulären Störungen wie Parkinsonkrankheit oder andere durch Muskelschwäche gekennzeichnete Konditionen, einschließlich Myasthenia gravis, mit Vorsicht eingesetzt werden, da Aminoglykoside aufgrund einer potenziellen curareähnlichen Wirkung auf neuromuskuläre Funktionen die Muskelschwäche verstärken können.

#### Nephrotoxizität

Obwohl Nephrotoxizität mit parenteraler Aminoglykosid-Therapie in Zusammenhang gebracht worden ist, wurden in klinischen Studien mit TOBI keine Hinweise auf Nephrotoxizität beobachtet, jedoch wurde

nach der Markteinführung über akute Nierenschädigungen (AKI) bei der Anwendung von inhalativem Tobramycin berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Nierenfunktionsstörung sollte das Arzneimittel mit Vorsicht eingesetzt werden und Tobramycin Serumspiegel sollten überwacht werden. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, d. h. Serum Kreatininspiegel > 2 mg/dl (176,8 µmol/l), waren von klinischen Studien ausgeschlossen.

Die derzeitige klinische Praxis empfiehlt eine Beurteilung der Ausgangs-Nierenfunktion. Nach jeweils sechs kompletten Zyklen der TOBI-Behandlung (180 Tage Behandlung mit inhalativem Aminoglykosid) sollten die Harnstoff- und Kreatininspiegel gemessen werden.

Siehe auch oben unter „Überwachung der Serumkonzentrationen von Tobramycin“.

#### Ototoxizität

In Zusammenhang mit parenteralen Aminoglykosiden ist über eine sowohl die Gleichgewichts- als auch die Gehörfunktion betreffende Ototoxizität berichtet worden. Vestibuläre Toxizität kann sich durch Benommenheit, Ataxie oder Schwindelanfälle äußern. In kontrollierten klinischen Studien mit TOBI trat keine anhand von Beschwerden über Hörverlust oder im Hörtest festgestellte Ototoxizität auf. In offenen Studien und nach seit der Markteinführung von TOBI gesammelten Erkenntnissen erlitten einige Patienten mit anamnestisch bekanntem, länger vorangegangenen oder gleichzeitigem intravenösem Gebrauch von Aminoglykosiden einen Hörverlust. Patienten mit Hörverlust berichten häufig über Tinnitus.

Der behandelnde Arzt sollte in Betracht ziehen, dass Aminoglykoside zur Schädigung des Vestibulärorgans und der Cochlea führen können und daher während der Behandlung mit TOBI in regelmäßigen Abständen entsprechende Hörtests durchführen. Bei Patienten mit einem Prädispositionsrisiko aufgrund einer vorangegangenen, längeren systemischen Aminoglykosid-Behandlung kann es notwendig sein, vor Beginn der Behandlung mit TOBI einen Hörtest in Betracht zu ziehen. Das Auftreten von Tinnitus sollte zur Vorsicht gebieten, da er ein Warnsymptom für Ototoxizität darstellt.

Vorsicht ist außerdem geboten, wenn TOBI für Patienten mit bekannter oder vermuteter Gehör- oder Gleichgewichtsstörung verschrieben wird. Ärzte sollten für Patienten, die ein Anzeichen für eine Gehörstörung zeigen, oder ein erhöhtes Risiko für eine Gehörstörung aufweisen, eine audiologische Beurteilung in Betracht ziehen.

#### Risiko der Ototoxizität aufgrund von Varianten der mitochondrialen DNA

In Zusammenhang mit Aminoglykosiden wurden bei Patienten mit bestimmten Varianten im mitochondrial codierten 12S rRNA-Gen (MT-RNR1), insbesondere der Variante m.1555A>G, Fälle von Ototoxizität beobachtet. Ototoxizität trat bei manchen Patienten auch dann auf, wenn ihre Aminoglykosid-Serumspiegel im empfohlenen Bereich lagen. Im Falle einer anamnestisch bekannten Ototoxizität aufgrund der Anwendung eines Aminoglykosids bei der Mutter oder im Falle einer bekannten Variante der mitochondrialen DNA beim Patienten kann es erforderlich sein, alternative Behandlungen, die keine Aminoglykoside beinhalten, in Betracht zu ziehen, sofern die Schwere der Infektion das erhöhte Risiko eines dauerhaften Gehörverlusts nicht überwiegt und es nicht an sicheren und wirksamen alternativen Therapien mangelt.

Wenn ein Patient während der Aminoglykosid-Therapie über Tinnitus oder Hörverlust berichtet, sollte der behandelnde Arzt eine Überweisung des Patienten zur audiologischen Beurteilung erwägen.

Siehe auch oben unter „Überwachung der Serumkonzentrationen von Tobramycin“.

#### Haemoptysis

Die Inhalation von Lösungen kann einen Hustenreflex auslösen. Der Einsatz von TOBI bei Patienten mit aktiver, schwerer Haemoptysis sollte nur dann erfolgen, wenn die Vorteile der Behandlung die mit weiteren Blutungen verbundenen Risiken überwiegen.

#### Mikrobiologische Resistenz

In klinischen Studien mit TOBI zeigten manche Patienten eine Erhöhung der minimalen Hemmkonzentration (MIC) bei getesteten *Pseudomonas aeruginosa* Isolaten. Es besteht ein theoretisches

Risiko, dass Patienten, die mit inhalativ verabreichtem Tobramycin behandelt werden, *Pseudomonas aeruginosa* Stämme entwickeln könnten, die sich möglicherweise gegenüber intravenös verabreichtem Tobramycin als resistent erweisen (siehe Abschnitt 5.1).

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Mit TOBI wurden keine Interaktionsstudien durchgeführt.

Hinsichtlich unerwünschter Wirkungen zeigten Patienten, die TOBI gleichzeitig mit Dornase alfa,  $\beta$ -Agonisten, inhalierten Kortikosteroiden und weiteren oralen oder parenteralen pseudomonas-wirksamen Antibiotika einnahmen, im Rahmen von klinischen Studien ähnliche Nebenwirkungsprofile wie die Kontrollgruppe.

Gleichzeitiger und/oder sequenzieller Gebrauch von TOBI mit anderen Arzneimitteln, die neurotoxisches, nephrotoxisches oder ototoxisches Potenzial besitzen, sollte vermieden werden. Einige Diuretika können die Toxizität von Aminoglykosiden durch Veränderung der antibiotischen Serum- und Gewebkonzentrationen verstärken. TOBI sollte nicht gleichzeitig mit Ethacrynsäure, Furosemid, Harnstoff oder Mannitol intravenös verabreicht werden.

Andere Arzneimittel, von denen eine mögliche Verstärkung der Toxizität parenteral verabreichter Aminoglykoside berichtet wurden, sind:

Amphotericin B, Cefalotin, Ciclosporin, Tacrolimus, Polymyxine (Risiko erhöhter Nephrotoxizität);  
Platinverbindungen (Risiko erhöhter Nephrotoxizität und Ototoxizität);  
Cholinesterasehemmer, Botulinumtoxin (neuromuskuläre Wirkungen).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

TOBI sollte nicht während der Schwangerschaft oder der Stillzeit angewendet werden, es sei denn, die Vorteile für die Mutter überwiegen die Risiken für den Fetus bzw. Säugling.

##### Schwangerschaft

Aussagekräftige Daten über den inhalativen Einsatz von Tobramycin bei Schwangeren liegen nicht vor. Studien an Tieren ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Tobramycin (siehe Abschnitt 5.3). Wenn jedoch hohe systemische Konzentrationen von Aminoglykosiden bei Schwangeren erreicht werden, kann der Fetus Schaden nehmen (z. B. kongenitale Taubheit).

Wenn TOBI während der Schwangerschaft eingesetzt wird oder die Patientin während der Behandlung mit TOBI schwanger wird, sollte sie über die potenzielle Gefahr für den Fetus informiert werden.

##### Stillzeit

Systemisches Tobramycin tritt in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob die Verabreichung von TOBI Serumkonzentrationen bewirkt, die hoch genug sind, um Tobramycin in der Muttermilch nachzuweisen. Wegen des Ototoxizitäts- und Nephrotoxizitätspotenzials von Tobramycin bei Kindern sollte eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen zu beenden oder die TOBI-Therapie abubrechen ist.

##### Fertilität

In klinischen Studien bei Tieren konnte nach subkutaner Administration weder eine Auswirkung auf die männliche noch auf die weibliche Fertilität nachgewiesen werden.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Auf Basis der berichteten unerwünschten Reaktionen auf das Arzneimittel wird angenommen, dass TOBI wahrscheinlich keine Wirkung auf die Fähigkeit ausübt, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

#### **Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Zwei parallele, 24-wöchige, randomisierte, doppelt-verblindete, placebo-kontrollierte klinische Studien wurden mit TOBI durchgeführt. 520 Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 63 Jahren nahmen an diesen teil.

Die am häufigsten ( $\geq 10\%$ ) berichteten Nebenwirkungen in den placebo-kontrollierten Studien mit TOBI waren Husten, Pharyngitis, produktiver Husten, Asthenie, Rhinitis, Dyspnoe, Pyrexie, Lungenfunktionsstörung, Kopfschmerzen, Brustschmerzen, verfärbtes Sputum, Hämoptysis, Anorexie, verschlechterte Lungenfunktionsprüfung, Asthma, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Stimmstörungen, Übelkeit und Gewichtsverlust.

Die meisten Ereignisse wurden mit ähnlichem oder höherem Aufkommen für Patienten berichtet, die Placebo erhielten.

In kontrollierten Studien traten Dysphonie und Tinnitus bei mit TOBI behandelten Patienten häufiger auf (12,8 % TOBI gegenüber 6,5 % Kontrollgruppe Placebo und 3,1 % TOBI gegenüber 0 % Kontrollgruppe Placebo). Diese Episoden von Tinnitus waren vorübergehend, verschwanden ohne Absetzen der TOBI Therapie und waren nicht mit einem permanenten Hörverlust im Hörtest assoziiert. Das Risiko von Tinnitus stieg mit wiederholten Zyklen der TOBI® Therapie nicht an (siehe Abschnitt 4.4 Ototoxizität).

### **Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen**

In den Verumgruppen der 24-wöchigen, placebo-kontrollierten Studien und ihrer open-label Anschlussstudien beendeten 313, 264 bzw. 120 Patienten die Behandlung mit TOBI nach 48, 72 bzw. 96 Wochen.

Tabelle 1 listet die Inzidenzen von therapiebedingten Nebenwirkungen gemäß der folgenden Kriterien: berichtete Inzidenz  $\geq 2\%$  für Patienten, die TOBI erhielten, Auftreten im TOBI Arm mit einer höheren Rate, als im Placebo Arm, in  $\geq 1\%$  der Patienten als arzneimittelbedingt eingestuft.

Nach der Markteinführung sind unerwünschte Wirkungen in der folgenden Häufigkeit berichtet worden.

Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen sind nach MedDRA-Organsystemklassen geordnet aufgeführt. Innerhalb jeder Organsystemklasse sind die Nebenwirkungen in abnehmender Reihenfolge ihrer Häufigkeit angegeben. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in abnehmender Reihenfolge ihres Schweregrades angegeben. Dabei basieren die zusätzlich angegebenen Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen auf folgender Konvention (CIOMS III): Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

**Tabelle 1 Nebenwirkungen in klinischen Prüfungen**

<b>Nebenwirkungen</b>	<b>Häufigkeitskategorie</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Laryngitis	Häufig
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Tinnitus	Häufig
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Lungenfunktionsstörung	Sehr häufig
Rhinitis	Sehr häufig
Stimmstörung	Sehr häufig
Verfärbtest Sputum	Sehr häufig
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Myalgie	Häufig
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Unwohlsein	Häufig
<b>Untersuchungen</b>	
Verschlechterte Lungenfunktionsprüfung	Sehr häufig

Mit zunehmender Dauer der TOBI-Exposition in den zwei open-label Anschlussstudien, nahm die Inzidenz von produktivem Husten und Verschlechterung der Lungenfunktionsprüfung zu, dagegen nahm die Inzidenz für Stimmstörungen ab. Insgesamt nahm die Inzidenz für Nebenwirkungen in den folgenden MedDRA-Organsystemklassen mit einer Zunahme der TOBI-Exposition ab: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort.

#### **Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen**

Spontanmeldungen von Nebenwirkungen, unten aufgeführt, werden freiwillig angezeigt und es ist nicht immer möglich, die Häufigkeit oder den Kausalzusammenhang mit der Medikamentenexposition verlässlich zu begründen.

#### **Erkrankungen des Nervensystems**

Aphonie, Störung des Geschmacksempfindens

#### **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths**

Hörverlust

#### **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

Bronchospasmus, Rachenschmerzen

#### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Hypersensitivität, Pruritus, Urtikaria, Hautausschlag

#### **Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

Akute Nierenschädigung (AKI)

In offenen Studien und nach der Markteinführung zeigten einige Patienten, die vorher über längere Zeit (oder gleichzeitig) intravenös Aminoglykoside erhalten hatten, einen Hörverlust (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung parenteraler Aminoglykoside ist assoziiert mit Überempfindlichkeit, Ototoxizität und Nephrotoxizität (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

Die inhalative Verabreichung führt zu einer geringen systemischen Bioverfügbarkeit von Tobramycin. Als Symptom einer Aerosol-Überdosierung kann schwere Heiserkeit auftreten.

Im Fall einer unbeabsichtigten oralen Einnahme von TOBI ist eine toxische Wirkung unwahrscheinlich, da Tobramycin aus dem intakten Gastrointestinaltrakt schlecht resorbiert wird.

Im Fall einer ungewollten intravenösen Gabe von TOBI können Zeichen und Symptome einer parenteralen Tobramycin-Überdosierung auftreten, wie Benommenheit, Tinnitus, Schwindel, Hörschärfeverlust, Atemdepression und/oder neuromuskuläre Blockade sowie Nierenfunktionsstörung.

Auf akute Überdosierung sollte mit sofortigem Absetzen von TOBI und der Durchführung einer Ausgangsuntersuchung der Nierenfunktion reagiert werden. Die Tobramycin-Serumkonzentrationen können bei der Überwachung einer Überdosierung hilfreich sein. In jedem Fall von Überdosierung sollte an die Möglichkeit von Arzneimittel-Wechselwirkungen mit verändertem Metabolismus von TOBI oder anderen Arzneimitteln gedacht werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aminoglykosid– Antibiotika

ATC-Code: J01GB01

#### Wirkmechanismus

Tobramycin ist ein Aminoglykosid-Antibiotikum, das von *Streptomyces tenebrarius* produziert wird. Es wirkt primär durch eine Unterbrechung der Proteinsynthese, die zu einer veränderten Permeabilität der Zellmembran, progressivem Zerreißen der Zellhülle und schließlich zum Zelltod führt. Tobramycin wirkt bakterizid in Konzentrationen, die gleich oder leicht höher sind als die Hemmkonzentrationen.

#### Empfindlichkeitsgrenzen

Die anerkannten Empfindlichkeitsgrenzen für die parenterale Verabreichung von Tobramycin sind bei der inhalativen Verabreichung des Arzneimittels ungeeignet. Mukoviszidose-Sputum übt eine Hemmwirkung auf die lokale biologische Aktivität inhalativer Aminoglykoside aus. Daher müssen die Sputumkonzentrationen von inhalativem Tobramycin für eine Unterdrückung des Wachstums von *P. aeruginosa* und für eine bakterizide Wirkung um das 10- bzw. 25-fache über der minimalen Hemmkonzentration (MIC) liegen. In kontrollierten klinischen Studien wurden bei 97 % der mit TOBI behandelten Patienten im Sputum Konzentrationen in Höhe des Zehnfachen der MIC der *P. aeruginosa* Kulturen dieser Patienten erreicht; 95 % der mit TOBI behandelten Patienten erreichten das 25-fache der höchsten MIC. Selbst bei der Mehrzahl derjenigen Patienten, deren Kulturen MIC-Werte oberhalb der parenteralen Empfindlichkeitsgrenze aufweisen, wird ein klinischer Nutzen erreicht.

#### Empfindlichkeit

Aufgrund des Fehlens konventioneller Empfindlichkeits-Grenzwerte für die Verabreichung mittels Inhalation ist bei einer Definition von Organismen als gegenüber inhalativem Tobramycin „empfindlich“ oder „nicht empfindlich“ Vorsicht geboten. Indes zeigten die klinischen Studien mit TOBI, dass ein mikrobiologisches Gutachten, das auf eine *in vitro* Resistenz gegenüber dem Arzneimittel hinweist, nicht notwendigerweise einen klinischen Nutzen für den Patienten ausschließen kann.

Die meisten Patienten, die zu Beginn der Studie *P. aeruginosa*-Isolate mit Tobramycin-MICs < 128 µg/ml aufwiesen, zeigten infolge der Behandlung mit TOBI eine verbesserte Lungenfunktion. Bei Patienten mit einer MIC ≥ 128 µg/ml im *P. aeruginosa*-Isolat zu Beginn der Studie ist ein klinisches Ansprechen weniger wahrscheinlich. Dennoch zeigten in den placebokontrollierten Studien sieben von 13 Patienten (54 %), deren Isolate während der Anwendung von TOBI MICs von ≥ 128 µg/ml aufwiesen, eine Verbesserung der Lungenfunktion.

Über die Gesamtdauer der Anschlussstudien von 96 Wochen nahm die Tobramycin-MIC<sub>50</sub> für *P. aeruginosa* von 1 auf 2 µg/ml und die MIC<sub>90</sub> von 8 auf 32 µg/ml zu.

Auf der Grundlage von *in vitro* Daten und/oder Erfahrungen aus klinischen Studien kann von den Keimen, die mit einer Lungeninfektion bei Mukoviszidose assoziiert sind, folgende Reaktion auf die Behandlung mit TOBI erwartet werden:

Empfindlich	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Nicht empfindlich	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>

Die Behandlung mit dem TOBI-Regime führte in klinischen Studien zu einem geringen, jedoch eindeutigen Anstieg der minimalen Hemmkonzentrationen für Tobramycin, Amikacin und Gentamicin in den getesteten *P. aeruginosa*-Isolaten.

Jeder zusätzliche Behandlungszeitraum von 6 Monaten resultierte in zusätzlichen Anstiegen in ähnlicher Größenordnung wie sie auch in den 6 Monaten der kontrollierten Studien beobachtet worden waren.

Der bei *P. aeruginosa* von chronisch infizierten Mukoviszidose Patienten vorwiegend beobachtete Resistenzmechanismus ist die Impermeabilität, definiert durch ein generelles Fehlen der Empfindlichkeit gegenüber allen Aminoglykosiden.

Von Mukoviszidose Patienten isolierte *Pseudomonas aeruginosa* Stämme zeigten ebenfalls den Mechanismus der adaptiven Aminoglykosid-Resistenz, gekennzeichnet durch eine Reversion der Empfindlichkeit bei Absetzen des Antibiotikums.

### Weitere Informationen

Es fehlen Hinweise darüber, ob Patienten, die bis zu 18 Monaten mit TOBI behandelt wurden ein höheres Risiko haben, *B. cepacia*, *S. maltophilia*, *A. xylosoxidans* zu bekommen, als Patienten, die nicht mit TOBI behandelt wurden.

Aspergillus-Keime wurden häufiger bei mit TOBI behandelten Patienten im Sputum entdeckt, jedoch trat die klinische Erkrankung wie die Allergische Bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) selten und in der gleichen Häufigkeit wie in der Kontrollgruppe auf.

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Kindern unter 6 Jahren vor.

In einer offenen, nicht-kontrollierten Studie wurden 88 Mukoviszidose-Patienten (37 Patienten im Alter zwischen 6 Monaten und 6 Jahren, 41 Patienten im Alter zwischen 6 und 18 Jahren, 10 Patienten älter als 18 Jahre) mit einer frühen (nicht chronischen) *Pseudomonas-aeruginosa*-Infektion 28 Tage mit TOBI behandelt. Nach 28 Tagen wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder die Behandlung zu stoppen (n=45), oder die Behandlung 28 weitere Tage fortzuführen (n=43).

Primärer Zielparameter war die mediane Zeit bis zum Wiederauftreten von *Pseudomonas aeruginosa* (jeder Stamm). Diese lag bei 26,1 bzw. 25,8 Monaten für die 28-Tage- bzw. 56-Tage-Gruppe. Es wurde festgestellt, dass 93 % bzw. 92 % der Patienten der 28-Tage- bzw. 56-Tage-Gruppe einen Monat nach Beendigung der Behandlung keine *Pseudomonas-aeruginosa*-Infektion mehr aufwiesen. Der Gebrauch von TOBI mit einem Dosierungsschema von mehr als 28 Tagen ununterbrochener Behandlung ist nicht zugelassen.

In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie wurden 51 Patienten im Alter von 3 Monaten bis unter 7 Jahren, mit einer gesicherten Diagnose einer zystischen Fibrose sowie einer frühen *P.-aeruginosa*-Besiedlung (definiert entweder als erste positive Kultur überhaupt oder als erste positive Kultur nach mindestens einem Jahr an negativen Kulturen) mit TOBI 300 mg/5 ml oder mit Placebo behandelt. Beide Präparate wurden zweimal täglich für 28 Tage mit Hilfe eines Verneblers (PARI LC Plus®) inhaliert.

Ausgeschlossen waren Patienten, die bereits im Vorjahr mit einer Anti-Pseudomonas-Therapie behandelt wurden. Insgesamt wurden 26 Patienten randomisiert, um TOBI zu erhalten, und 25 Patienten um Placebo zu erhalten. Der primäre Endpunkt basierte auf dem Anteil an Patienten, die keine *P.-aeruginosa*-Besiedlung mehr zeigten, ermittelt durch Sputum/Rachenabstrich-Kulturen nach Abschluss einer 28-tägigen Behandlungsperiode. Bei der TOBI-Gruppe belief sich dieser Anteil auf 84,6 % (22 von 26 Patienten), bei der Placebo-Gruppe auf 24 % (6 von 25 Patienten) ( $p < 0,001$ ).

Die Häufigkeit, Art und Schwere der beobachteten Nebenwirkungen bei Kindern  $< 7$  Jahren stimmten mit dem bekannten Sicherheitsprofil von TOBI überein.

Die Anwendung von TOBI ist bei Kindern  $< 6$  Jahren nicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung).

### Klinische Wirksamkeit

Zwei identisch konzipierte, doppelt-verblindete, randomisierte, placebo-kontrollierte, parallele Gruppen einsetzende, 24-wöchige klinische Studien (Studie 1 und Studie 2) wurden mit an zystischer Fibrose leidenden Patienten mit *P. aeruginosa* durchgeführt, um den ursprünglichen Zulassungsantrag im Jahr

1999 zu unterstützen. Die Studien nahmen 520 Teilnehmer auf, die einen FEV<sub>1</sub> Basiswert zwischen 25 % und 75 % ihres prognostizierten Normalwertes aufwiesen. Patienten, die jünger als 6 Jahre waren, die einen Kreatinin-Ausgangswert von > 2 mg/dl aufwiesen oder in deren Sputum *Burkholderia cepacia* isoliert werden konnte, wurden von den Studien ausgeschlossen. In den klinischen Studien erhielten 258 Patienten eine ambulante Behandlung mit TOBI, dabei wurde ein tragbarer PARI LC PLUS wiederverwendbarer Vernebler mit einem DeVilbiss Pulmo-Aide Kompressor verwendet.

In jeder Studie erfuhren die mit TOBI behandelten Patienten eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion sowie eine signifikante Reduktion der Anzahl der *P. aeruginosa* koloniebildenden Einheiten (CFU = colony forming units) im Sputum während der aktiven Behandlungsphasen. Der mittlere FEV<sub>1</sub> Wert blieb während der 28-tägigen Behandlungspausen über dem Basiswert, ging in der Regel aber zurück. Die Bakteriendichte im Sputum ging während der Behandlungspausen auf den Ausgangswert zurück. Die Reduktion der Bakteriendichte im Sputum nahm mit jedem Behandlungszyklus ab.

Patienten, die mit TOBI behandelt wurden, verbrachten durchschnittlich weniger Tage im Krankenhaus und benötigten an weniger Tagen eine parenterale Antibiotikatherapie gegen Pseudomonaden, als Patienten im Placebo-Arm.

In die open-label Extensionen der Studien 1 und 2 wurden 396 Patienten der 464, die eine der zwei 24-wöchigen, doppelt-verblindeten Studien absolviert hatten, eingeschlossen. Insgesamt beendeten 313, 264 bzw. 120 Patienten die Behandlung mit TOBI nach 48, 72 bzw. 96 Wochen. Der Anteil eines Rückgangs der Lungenfunktion war nach Initiierung der TOBI Therapie signifikant geringer als bei den Patienten, die während des doppelt-verblindeten, randomisierten Behandlungszeitraums Placebo erhielten. Die geschätzte Steigung im Regressionsmodell betrug für die Abnahme der Lungenfunktion -6,52 % während der verblindeten Behandlung mit Placebo und -2,53 % während der Behandlung mit TOBI (p=0,0001).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Tobramycin ist ein kationisches polares Molekül, das die Membran von Epithelien nicht leicht überwindet. Die systemische Verfügbarkeit von Tobramycin nach der Inhalation von TOBI resultiert voraussichtlich aus der pulmonalen Resorption des Dosisanteils, der in die Lungen gelangt, da Tobramycin nach oraler Gabe nicht in nennenswertem Umfang resorbiert wird. Die Bioverfügbarkeit von TOBI kann in Abhängigkeit individueller Unterschiede der Verneblerleistung und der Pathologie der Atemwege variieren.

*Sputumkonzentrationen:* Zehn Minuten nach Inhalation der ersten 300 mg Dosis von TOBI betrug die durchschnittliche Tobramycinkonzentration im Sputum 1237 µg/g (Bereich: 35 bis 7414 µg/g). Tobramycin akkumuliert nicht im Sputum; nach 20-wöchiger Behandlung mit TOBI entsprechend dem Dosierungsschema lag die durchschnittliche Tobramycinkonzentration im Sputum 10 Minuten nach Inhalation bei 1154 µg/g (Bereich: 39 bis 8085 µg/g). Es wurde eine hohe Variabilität der Tobramycinkonzentrationen im Sputum beobachtet. Zwei Stunden nach Inhalation fielen die Sputumkonzentrationen auf etwa 14 % der 10 Minuten nach Inhalation gemessenen Tobramycinspiegel ab.

*Serumkonzentrationen:* Bei Mukoviszidose Patienten betrug die mittlere Serumkonzentration von Tobramycin eine Stunde nach Inhalation einer TOBI-Einzeldosis von 300 mg 0,95 µg/ml (Konzentration: Nicht messbar unterhalb 3,62 µg/ml). Nach 20-wöchiger Behandlung mit TOBI entsprechend dem Dosierungsschema lag die mittlere Tobramycin-Konzentration im Serum 1 Stunde nach Verabreichung bei 1,05 µg/ml. (Konzentration: Nicht messbar unterhalb 3,41 µg/ml). Zum Vergleich: Die Spitzenkonzentration nach intravenöser oder intramuskulärer Gabe einer einzelnen Tobramycin-Dosis von 1,5 bis 2 mg/kg bewegt sich typischerweise zwischen 4 und 12 µg/ml.

### Verteilung

Nach der Anwendung von TOBI verbleibt das Tobramycin primär konzentriert in den Atemwegen. Weniger als 10 % des Tobramycins werden an Plasmaprotein gebunden.

### Biotransformation

Tobramycin wird nicht metabolisiert und primär unverändert über den Urin ausgeschieden.

### Elimination

Die Elimination von durch Inhalation verabreichtem Tobramycin wurde nicht untersucht.

Nach intravenöser Gabe wird Tobramycin hauptsächlich durch glomeruläre Filtration der unveränderten Substanz eliminiert. Die scheinbare terminale Halbwertszeit von Tobramycin im Serum nach Inhalation einer einzelnen 300 mg Dosis TOBI betrug für Patienten mit zystischer Fibrose 3 Stunden.

. Patienten mit einem Serumkreatinin von 2 mg/dl oder höher oder einem Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) von 40 mg/dl oder höher wurden nicht in klinische Studien eingeschlossen.

Tobramycin, das nach TOBI-Verabreichung nicht resorbiert wurde, wird wahrscheinlich primär über expextoriertes Sputum ausgeschieden.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die nicht-klinischen Daten zur Sicherheit beim Menschen zeigen auf der Grundlage von Studien zur pharmakologischen Sicherheit, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität oder Reproduktionstoxizität, dass die Hauptgefährdung in der Nephrotoxizität und Ototoxizität besteht. Zielorgane der Toxizität waren in Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe die Nieren und vestibuläre/cochleäre Funktionen. Im Allgemeinen trat Toxizität jedoch erst bei einem systemischen Tobramycinspiegel auf, dessen Höhe durch Inhalation bei der empfohlenen Dosierung nicht erreichbar ist.

Studien zur Karzinogenität mit inhaliertem Tobramycin zeigten keine erhöhte Inzidenz verschiedener Tumore. In einer Reihe von Tests zur Genotoxizität zeigte Tobramycin kein genotoxisches Potenzial.

Zur Reproduktionstoxikologie von inhaliertem Tobramycin wurden keine Studien durchgeführt.

Subkutane Verabreichung von Tobramycin in Dosen von 100 mg/kg/Tag bei Ratten und der maximal tolerierten Dosis von 20 mg/kg/Tag bei Kaninchen während der Organogenese wirkten jedoch nicht teratogen. Teratogenität konnte für höhere parenterale Dosen (40 mg/kg/Tag oder höher) bei Kaninchen nicht bestimmt werden, da sie maternale Toxizität und Aborte induzierten. Während der nicht-klinischen Reproduktionstoxizitätsstudien mit Tobramycin wurde die Ototoxizität in der Nachkommenschaft nicht evaluiert. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten aus Tierversuchen kann das Risiko von Toxizität (z.B. Ototoxizität) durch pränatale Expositionsmengen nicht ausgeschlossen werden.

Die subkutane Verabreichung von bis zu 100 mg/kg Tobramycin hatte keinen Effekt auf das Paarungsverhalten und zeigte keine Schädigung der Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid

Wasser für Injektionszwecke

Schwefelsäure und Natriumhydroxid zur pH-Einstellung

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Auf Grund von fehlenden Kompatibilitätsstudien darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln im Vernebler gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

Für den einmaligen Gebrauch. Der Inhalt der Ampulle sollte sofort nach Öffnen zur Gänze verwendet werden. (siehe Abschnitt 6.6).  
Der verbleibende Inhalt ist zu verwerfen.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank, oder wenn eine Kühlung nicht möglich ist, können die (intakten oder geöffneten) TOBI-Beutel für bis zu 28 Tage bei Temperaturen von nicht über 25 °C aufbewahrt werden.

Die TOBI Inhalationslösung ist normalerweise leicht gelblich, eine Farbveränderung bewirkt jedoch keinerlei Veränderung in der Wirksamkeit, wenn das Produkt wie empfohlen gelagert wurde.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

TOBI wird in 5 ml Einzeldosis-Ampullen aus Polyethylen (low density) geliefert. Ein Umkarton enthält: 56, 112 oder 168 Ampullen in 4, 8 oder 12 versiegelten Folienbeuteln. Jeder Folienbeutel enthält 14 Ampullen in einem Plastikträger.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN  
Irland

### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-23973

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Februar 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. Dezember 2009

### **10. STAND DER INFORMATION**

Mai 2025

## **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.