

Bramitob - sammendrag av bytte

Preparat (generisk og referanse)	Generikum: Bramitob (Chiesi Farmaceutici S.p.a.) Inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning 300 mg/4 ml endosebeholdere	Referanse: Europeisk referanse uten markedsføringstillatelse i Norge: Tobradistin Solution for Injection, (Dista, Spania) (Ikke lenger på markedet). Referanse med markedsføringstillatelse i Norge: Tobi (Viatris Healthcare Ltd.) Inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning 300 mg/5 ml ampulle av plast
ATC-kode	J01GB01 Tobramycin (J01 Antibakterielle midler til systemisk bruk)	
Søkegrunnlag generisk	Artikkel 10(3) hybrid søknad	
Studier, hentet fra Assessment report (saksnummer 21/06010)	Since the active constituent of the formulation is a well-known drug substance and products containing this ingredient are already on the market, preclinical studies on the active ingredient were not conducted, nor are required. Preclinical information reported in FDA Summary basis of approval for Tobi® - Chiron Corporation and from published literature on pharmacology, pharmacokinetics and toxicology of tobramycin was submitted by the applicant, reported and discussed in the present technical document. The evaluation of the in vitro deposition of CHF 1538 was compared with that of one marketed product (Tobi®), a solution for nebulisation which contains the same active substance at the dose of 60 mg/ml in 5 ml single dose vials. The study was carried out using two systems: PARI Turbo BOY® coupled with PARI LC PLUS®, the nebuliser/compressor combination used in the clinical studies and recommended for use with CHF 1538 [Bramitob], and System 290 LS®, an ultrasonic system... Results confirm the equivalence of the two products, with minimal differences among the two tested particle size analyzers. The clinical development programme for CHF 1538 consisted of one clinical pharmacology study (study CP01) and two clinical studies (studies CT 01 and CT 02) intended to provide efficacy and safety-tolerability data.	

	Study CP01 investigated the pharmacokinetics of CHF 1538 and the concentration of tobramycin after a single administration of a 300 mg dose in the sputum of cystic fibrosis patients in comparison to the marketed formulation of tobramycin inhalation solution (Tobi[®], Chiron Corporation). The study showed that the bioavailability of tobramycin after single administration of CHF 1538 is comparable to that of the marketed product Tobi[®], therefore no increased safety risk may be expected with this new tobramycin formulation. The in vivo results are consistent with in vitro data suggesting therapeutic equivalence between the two inhalation solutions In study CT01, CHF 1538 or placebo were administered to cystic fibrosis patients with positive culture of <i>P. aeruginosa</i> over 4-week treatment followed by 4-week phase-out period without treatment. Study CT02 included three “on” cycles during which either CHF 1538 or placebo were administered. Each cycle was followed by a 4-week “off” cycle without treatment for 24 weeks overall duration. In the clinical studies, CHF 1538 was delivered via PARI LC PLUS jet nebuliser with PARI Turbo BOY air compressor (PARI, Germany). Both studies CT01 and CT02 showed consistent, statistically significant effects in the primary endpoint of FEV1% predicted favouring CHF 1538 over placebo. The effect on FEV1 was rapidly achieved and was maintained although it decreased during the off-drug periods, nevertheless remaining above baseline. Results for the secondary endpoints further evidenced the effectiveness of CHF 1538. In study CT 01, the concentrations of tobramycin after the first and the last aerosolised dose were higher than the in-vitro MIC90 in all patients, thus indicating that aerosolised tobramycin reaches adequate local concentrations. In study CT02, less patients treated with CHF1538 were hospitalised or required treatment with anti-pseudomonal antibiotics for pulmonary exacerbations compared with placebo.	
Indikasjon / pasientgruppe	Bramitob 4.1 Indikasjoner Behandling av kronisk lungeinfeksjon forårsaket av Pseudomonas aeruginosa hos pasienter med cystisk fibrose som er 6 år og eldre. Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.	Tobi 4.1 Indikasjoner TOBI er indisert til pasienter med cystisk fibrose (CF) som er 6 år og eldre for langtidsbehandling av kronisk lungeinfeksjon forårsaket av Pseudomonas aeruginosa. Det må tas hensyn til nasjonale anbefalinger når det gjelder bruk av antibakterielle midler.

	Fra 4.2 Dosering og administrasjonsmåte ...Dosering er ikke justert etter kroppsvekt. Alle pasienter skal gis én endosebeholder med Bramitob (300 mg tobramycin) to ganger daglig... ...Innholdet i én endosebeholder (300 mg) skal tømmes i nebulisatoren og gis som inhalasjon over en periode på omtrent 15 minutter ved hjelp av en PARI LC PLUS gjenbrukbar nebulisator, utstyrt med PARI TURBO BOY kompressor (leveringsrate 6,2 mg/min, total legemiddellevering 92,8 mg, gjennomsnittlig aerodynamisk massediameter: D10 0,65 µm, D50 3,15 µm, D90 8,99 µm) eller PARI LC SPRINT, utstyrt med PARI BOY Sx kompressor (leveringsrate 6,7 mg/min, total legemiddellevering 99,8 mg, gjennomsnittlig aerodynamisk massediameter: D10 0,70 µm, D50 3,36 µm, D90 9,41 µm).	Fra 4.2 Dosering og administrasjonsmåte Dosering ...Doseringen er ikke justert etter vekt. Alle pasienter skal gis én ampulle TOBI (300 mg tobramycin) to ganger daglig... ...Innholdet i en ampulle skal tømmes i nebulisatoren og gis som inhalasjon i løpet av en periode på ca. 15 minutter, ved hjelp av en håndholdt PARI LC PLUS gjenbrukbar nebulisator med en dertil egnet kompressor. Passende kompressorer skal gi en strømningshastighet på 4-6 l/min og/eller et returtrykk på 110-217 kPa når de er koplet til en PARI LC PLUS nebulisator. Produsentens instruksjoner om bruk og vedlikehold av nebulisator og kompressor skal følges.
Farmakologiske egenskaper (tatt fra preparatomtale til Bramitob)	Fra 5.1 Farmakodynamiske egenskaper Farmakoterapeutisk gruppe: Aminoglykosider, ATC-kode: J01GB01. Tobramycin er et aminoglykosidantibiotikum fremstilt av <i>Streptomyces tenebrarius</i>. Det virker hovedsakelig ved å hemme proteinsyntesen, noe som fører til forandring av permeabilitet i cellemembranen, progressiv oppløsning av celleveggen og til slutt celledød. Substansen er baktericid ved konsentrasjoner tilsvarende eller noe høyere enn hemmende konsentrasjoner. Fra 5.2 Farmakokinetiske egenskaper Absorpsjon og distribusjon Systemisk absorpsjon av legemidlet etter oral administrering viser kun 0,3–0,5 % av legemidlet i urin. Etter administrering via nebulisator hos 6 pasienter med cystisk fibrose var gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet omtrent 9,1 % av dosen. Systemisk	

	absorpsjon av tobramycin er svært lav ved administrering via aerosol inhalering og kun begrenset mengde inhalert legemiddel opptas i den systemiske sirkulasjonen. Det anslås at omtrent 10 % av den totale mengden av det nebuliserte legemidlet deponeres i lungene og den resterende mengden på 90 % enten forblir i nebulisatoren, treffer orofarynx og svelges, eller pustes ut i atmosfæren. <i>Sputumkonsentrasjoner:</i> Ti minutter etter inhalasjon av den første 300 mg dosen med Bramitob var gjennomsnittskonsentrasjonen av tobramycin 695,6 µg/g (område: 36 til 2638 µg/g). Tobramycin akkumulerer ikke i sputum. Etter 20 uker med behandling med Bramitob-regimet var gjennomsnittlige sputumkonsentrasjoner av tobramycin 10 minutter etter inhalasjon 716,9 µg/g (område: 40 til 2530 µg/g). Det ble observert stor variasjon av sputumkonsentrasjoner av tobramycin. To timer etter inhalasjon falt sputumkonsentrasjonene til ca. 14 % av de tobramycin-nivåer som ble målt 10 minutter etter inhalasjon. <i>Serumkonsentrasjoner:</i> Den gjennomsnittlige konsentrasjonen av tobramycin i serum 1 time etter inhalasjon av en enkel 300 mg dose av Bramitob hos CF-pasienter var 0,68 µg/ml (område: 0,06 µg/ml–1,89 µg/ml). Etter 20 ukers behandling med tobramycin var den gjennomsnittlige konsentrasjonen av tobramycin i serum 1 time etter dosering 1,05 µg/ml (område: BLQ–3,41 µg/ml). Eliminasjon Det finnes ingen studier på eliminasjon av tobramycin administrert ved inhalasjon. Etter intravenøs administrering elimineres systemisk absorbert tobramycin hovedsakelig ved glomerulær filtrasjon. Halveringstiden for tobramycin i serum er omtrent 2 timer. Mindre enn 10 % av tobramycin er bundet til plasmaproteiner. Tobramycin som ikke absorberes etter administrering, elimineres sannsynligvis primært i opphostet sputum.	
Kvalitativ sammensetning	Bramitob 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer Natriumklorid Svovelsyre Natriumhydroksid (for pH-justering) Vann til injeksjonsvæsker	Tobi 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer Natriumklorid Vann til injeksjonsvæsker Svovelsyre og natriumhydroksid for pH-justering
Vurdering i Assessment report	Tobramycin has a well characterized safety profile, therefore the data of exposure to CHF 1538 may be considered adequate. The clinical trials did not disclose any safety issues and documented good tolerability of the nebulised tobramycin. Most adverse effects appeared related to the underlying disease. The safety risks with aerosolised tobramycin are those of aminoglycoside toxicity; the lower systemic exposure that is achieved when delivering the drug by nebulisation reduces the risk of toxicity compared with	

	parenteral therapy. In this regard, no clinically significant differences were observed for signs and symptoms of nephrotoxicity or ototoxicity in the clinical studies comparing CHF 1538 to placebo. Nonetheless, recommendations are made in prescribing information for the product regarding monitoring renal and auditory function. The benefit/risk assessment of the product is favourable.
Opptak på byttelisten i henhold til retningslinjene	Bramitob inhalasjonsvæske til nebulisator har fått markedsføringstillatelse via artikkel 10(3) hybrid søknad med et europeisk referanseprodukt. Tilsvarende referansepreparat i med markedsføringstillatelse i Norge er Tobi inhalasjonsvæske til nebulisator. Det er ikke utført noen bioekvivalensstudier mellom Bramitob og tilsvarende inhalasjonsvæsker til nebulisator. En studie sammenligner de farmakokinetiske egenskapene til Bramitob og Tobi. Studien demonstrerte sammenlignbar biotilgjengelighet av tobramycin etter en enkelt inhalasjon. Det er i tillegg utført to kliniske studier med pasienter med cystisk fibrose og P. aeruginosa-infeksjon for å demonstrere effekten av Bramitob sammenlignet med placebo. Studiene viste statistiske signifikante effekter av Bramitob vs. Placebo. Se mer under "Studier, hentet fra Assessment report". Bramitob og Tobi inneholder 300 mg tobramycin per ampulle, selv om ampulle-størrelsen er ulik (hhv. 4 ml og 5 ml). Indikasjonene og den kvalitative sammensetningen er identisk. Preparatene administreres vha. gjenbrukbare nebulisatorer. Ifølge preparatomtalen skal Bramitob administreres vha. PARI LC PLUS eller PARI LC SPRINT. Bruk av PARI LC SPRINT er ikke beskrevet i preparatomtalen til Tobi. Byttegruppen mener at dette ikke er av betydning for å vurdere om preparatene er byttbare eller ikke. EMAs retningslinjer for oralt inhalerte produkter (OIP guidelines) ble utarbeidet i 2009, dvs etter at Bramitob ble utredet i 2006, og er følgelig ikke fulgt i utviklingen av produktet. Det er gjort sammenligningsstudier, både in vivo og in vitro, som har vist sammenlignbar terapeutisk effekt av generika-preparat og referanse. Byttegruppen mener at legemidlene er medisinsk likeverdige, og saken sendes ut på høring jf. Byttegruppens retningslinjer.