

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tobramycin PARI 170 mg разтвор за небулизатор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула с единична доза от 1,7 ml съдържа 170 mg тобрамицин (tobramycin).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор за небулизатор

Бистър до бледожълт разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Tobramycin PARI е показан за лечение на хронична белодробна инфекция, причинена от *Pseudomonas aeruginosa*, при пациенти с кистозна фиброза (КФ) на възраст 6 или повече години.

Трябва да се има предвид официалното ръководство за правилна употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата Tobramycin PARI е една и съща за всички пациенти в рамките на одобрения възрастов диапазон, независимо от възрастта или теглото. Препоръчителната доза е една ампула (170 mg/1,7 ml), прилагана два пъти дневно (т.е. общата дневна доза е 2 ампули) за 28 дни. Дозовият интервал трябва да е възможно най-близък до 12 часа и не по-малък от 6 часа.

Tobramycin PARI се приема на редуващи се цикли от 28 дни. Трябва да се поддържа цикъл от 28 дни на активна терапия (период на лечение) и 28 дни почивка от лечение (период без лечение).

Пропуснати дози

В случай на пропусната доза с оставащи най-малко 6 часа до следващата доза, пациентът трябва да инхалира дозата колкото е възможно по-бързо. Ако до следващата планирана доза остават по-малко от 6 часа, пациентът трябва да изчака до следващата доза и да не инхалира повече, за да компенсира пропуснатата доза.

Продължителност на лечението

Лечението трябва да продължи на цикличен принцип, докато лекарят счита, че пациентът има клинична полза от лечението, като се има предвид, че липсват дългосрочни данни за безопасност за Tobramycin PARI. Ако има данни за клинично влошаване на белодробния статус, трябва да се обмисли допълнителна или алтернативна антипсевдомонас терапия. Вижте също информацията за клиничната полза и поносимостта в точки 4.4, 4.8 и 5.1.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Липсват достатъчно данни при тази популация в подкрепа на препоръка за или против корекция на дозата.

Бъбречно увреждане

Липсват данни при тази популация в подкрепа на препоръка за или против корекция на дозата на Tobramycin PARI. Моля, вижте и информацията за нефротоксичност в точка 4.4 и информацията за екскреция в точка 5.2.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания при пациенти с чернодробно увреждане. Тъй като тобрамицин не се метаболизира, не се очаква ефект на чернодробното увреждане върху експозицията на тобрамицин.

Пациенти след органна трансплантация

Не съществуват достатъчно данни за употреба на инхалационен тобрамицин при пациенти след органна трансплантация. Не могат да бъдат дадени препоръки за или против корекция на дозата за пациенти след органна трансплантация.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Tobramycin PARI при деца на възраст под 6 години.

Начин на приложение

Инхалаторно приложение

Tobramycin PARI се прилага чрез инхалация с помощта на предоставения в опаковката небулизатор Tolero. За подробни инструкции за употреба вижте точка 6.6.

Tobramycin PARI не трябва да се прилага по никакъв друг начин или с използване на каквото и да било друго устройство, освен предоставеното в опаковката. Използването на алтернативна нетествана небулизираща система може да промени отлагането на активното вещество в белите дробове. Това на свой ред може да промени ефикасността и безопасността на продукта.

Когато пациентите получават няколко инхалаторни лекарствени продукта и торакална физиотерапия, препоръчително е Tobramycin PARI да се използва последен.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ототоксичност

При парентералните аминогликозиди има съобщения за ототоксичност, проявяваща се като токсичност за слуха (загуба на слуха) и вестибуларна токсичност. Вестибуларната токсичност може да се проявява със световъртеж, атаксия или замаяност. Тинитусът може да е предупредителен симптом на ототоксичност и затова появата на този симптом налага повишено внимание.

При парентералните аминогликозиди е наблюдавана токсичност за слуха, измерена чрез оплаквания за загуба на слуха или аудиометрични оценки, и може да се има предвид и за инхалаторния начин на приложение. В открити проучвания и в постмаркетинговия опит, при някои пациенти с анамнеза за продължителна или съпътстваща употреба на интравенозни аминогликозиди, се е развила загуба на

слуха. Лекарите трябва да имат предвид потенциала аминогликозидите да проявят вестибуларна и кохлеарна токсичност и да провеждат подходящи оценки на слуховата функция по време на терапия с Tobramycin PARI.

При пациенти с риск от предразположение, вследствие на предхождаща продължителна системна терапия с аминогликозиди, може да се наложи обмисляне на аудиологична оценка, преди започване на терапия с Tobramycin PARI. Ако даден пациент съобщава за тинитус или загуба на слуха по време на терапия с аминогликозиди, лекарят трябва да обмисли насочването му за аудиологична оценка.

Нефротоксичност

Парентералната аминогликозидна терапия е свързана с нефротоксичност. Няма данни за нефротоксичност по време на клинични проучвания с инхалаторен тобрамицин и Tobramycin PARI. Tobramycin PARI трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с известна бъбречна дисфункция или съмнение за такава. Според настоящата клинична практика трябва да се оцени бъбречната функция на изходно ниво. Нивата на урея и креатинин трябва да се оценяват отново след всеки 6 пълни цикъла на терапия с Tobramycin PARI (180 дни терапия с небулизиран аминогликозид).

Мониторирание на серумните концентрации на тобрамицин

Пациенти с известна слухова или бъбречна дисфункция или съмнение за такава трябва да се мониторира за серумните концентрации на тобрамицин. Ако при пациент, получаващ Tobramycin PARI, възникне ото- или нефротоксичност, терапията с тобрамицин трябва да се прекрати, докато серумната концентрация спадне под 2 µg/ml.

Серумни концентрации над 12 µg/ml са свързани с токсичност на тобрамицин и лечението трябва да се прекрати, ако концентрациите надхвърлят това ниво.

Серумната концентрация на тобрамицин трябва да се мониторира само с помощта на валидирани методи. Не е препоръчително вземане на кръвна проба от пръста поради риска от замърсяване на пробата.

Бронхоспазъм

При инхалиране на лекарствени продукти може да възникне бронхоспазъм и при употреба на небулизиран тобрамицин има съобщения за бронхоспазъм. Той трябва да се лекува според клиничната необходимост.

Първата доза Tobramycin PARI трябва да се използва под наблюдение на лекар, след прием на бронходилататор, ако това е част от схемата на лечение за пациента. ФЕО₁ трябва да се измерва преди и след небулизация.

Ако има данни за индуциран от терапията бронхоспазъм, лекарят трябва да прецени внимателно дали ползите от продължаващата употреба на Tobramycin PARI надхвърлят рисковете за пациента. При съмнение за алергичен отговор, Tobramycin PARI трябва да се прекрати.

Невромускулни нарушения

Tobramycin PARI трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с невромускулни нарушения, например паркинсонизъм или други нарушения, характеризирани се с миастения, включително миастения гравис, тъй като аминогликозидите могат да влошат мускулната слабост вследствие на потенциален кураре-подобен ефект върху невромускулната функция.

Хемоптиза

Инхалацията на небулизиран разтвор на тобрамицин може да индуцира кашличен рефлекс. Лечението с Tobramycin PARI при пациенти с активна, тежка хемоптиза, трябва да се започва само,

ако се счита, че ползите от лечението надхвърлят рисковете от индуциране на допълнителен кръвоизлив.

Развитие на резистентност

Развитието на резистентни към антибиотици *P. aeruginosa* и суперинфекция с други патогени представляват потенциални рискове, свързани с антибиотичната терапия. Развитието на резистентност по време на терапия с инхалаторен тобрамицин би могло да ограничи терапевтичните възможности по време на остри екзацербации; това трябва да се мониторира.

Други предпазни мерки

Пациентите, получаващи съпътстваща парентерална терапия с аминогликозиди (или с някакво лекарство, влияещо върху бъбречната екскреция, например диуретици), трябва да се мониторира според клиничната необходимост, като се има предвид рискът от кумулативна токсичност. Това включва мониториране на серумните концентрации на тобрамицин.

Не са проучени безопасността и ефикасността при пациенти, колонизирани с *Burkholderia cepacia*.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Въз основа на профила на взаимодействията на тобрамицин след интравенозно приложение и приложение под формата на аерозол, не се препоръчва едновременно и/или последващо приложение на Tobramycin PARI с други лекарствени продукти с нефротоксичен или ототоксичен потенциал, например:

- амфотерицин В, цефалотин, циклоспорин, такролимус, полимиксини (риск от повишена нефротоксичност);
- съединения на платината (риск от повишена нефротоксичност и ототоксичност);

Едновременната употреба на Tobramycin PARI с диуретични вещества (например етакринова киселина, фуросемид, урея или манитол) не се препоръчва. Подобни вещества могат да усилят токсичността на аминогликозидите чрез промяна на антибиотичните концентрации в серума и тъканите (вж. точка 4.4).

Други лекарствени продукти, за които има съобщения, че повишават потенциалната токсичност на парентерално прилаганите аминогликозиди, включват:

- антихолинестеразни средства, ботулинов токсин (невромускулни ефекти).

В клинични проучвания пациентите, използващи инхалаторен тобрамицин, са продължили да приемат дорназа алфа, бронходилататори, инхалаторни кортикостероиди и макролиди. Не са открити данни за лекарствени взаимодействия с тези лекарства.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от парентералната употреба на тобрамицин при бременни жени. Липсват достатъчно данни от употребата на тобрамицин, прилаган инхалаторно, при бременни жени. Проучванията при животни не показват тератогенен ефект на тобрамицин (вж. точка 5.3). Въпреки това аминогликозидите могат да причинят фетално увреждане (напр. вродена глухота и нефротоксичност), когато при бременна жена се достигат високи системни концентрации. Системната експозиция след инхалиране на Tobramycin PARI е много ниска (вж. точка 5.2). Ако Tobramycin PARI се използва по време на бременност, или ако пациентката забременее, докато приема Tobramycin PARI, тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за foetus.

Tobramycin PARI не трябва да се използва по време на бременност, освен ако ползата за майката надхвърля рисковете за плода или бебето.

Кърмене

Тобрамицин се екскретира в кърмата след системно приложение. Количеството тобрамицин, екскретирано в кърмата след приложение чрез инхалиране, не е известно, въпреки че се оценява като много ниско, предвид ниската системна експозиция. Поради потенциала за ототоксичност и нефротоксичност при бебета, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с Tobramycin PARI, като се вземе предвид важноста на терапията за майката.

Фертилитет

В проучвания при животни не е наблюдаван ефект върху фертилитета при мъжки или женски животни след подкожно приложение (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Tobramycin PARI не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В контролирани клинични проучвания с Tobramycin PARI най-честите нежелани реакции при пациенти с кистозна фиброза, с инфекция с *P. aeruginosa*, са били кашлица и дисфония.

В клиничния опит с разтвори за небулизатор на тобрамицин има съобщения за дисфония и тинитус при пациенти, лекувани с тобрамицин. Епизодите на тинитус са били транзиторни и са овладени без прекъсване на терапията с тобрамицин.

Понякога, при пациенти с анамнеза за продължителна предходна или съпътстваща употреба на интравенозни аминогликозиди, може да се получи загуба на слуха. Парентералната терапия с аминогликозиди е свързана със свръхчувствителност, ототоксичност и нефротоксичност (вж. Точка 4.4).

Липсват данни за дългосрочната безопасност на Tobramycin PARI (вж. също точка 5.1).

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Нежеланите лекарствени реакции, които са съобщени за разтвор на тобрамицин за небулизатор, са изброени в Таблица 1.

Нежеланите лекарствени реакции са изброени в съответствие със системно-органните класове по MedDRA. В рамките на всеки системно-органен клас нежеланите лекарствени реакции са класирани по честота, като най-честите реакции са посочени първи. Във всяка от групите според честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. В допълнение е предоставена съответната категория по честота, като се използва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$).

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции

Системо-органен клас	Категория по отношение на честотата	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации		
	Редки	Ларингит
	Много редки	Гъбична инфекция

		Орална кандидоза
Нарушения на кръвта и лимфната система		
	Много редки	Лимфаденопатия
Нарушения на имунната система		
	Много редки	Свърхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето		
	Редки	Анорексия
Нарушения на нервната система		
	Редки	Замаяност Афония Главоболие
	Много редки	Сомнолентност
Нарушения на ухото и лабиринта		
	Редки	Загуба на слуха Тинитус
	Много редки	Болка в ухото Нарушение на ухото
Съдови нарушения		
	Редки	Хемоптиза Епистаксис
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
	Нечести	Диспнея Дисфония Фарингит Кашлица
	Редки	Астма Белодробно нарушение Дискомфорт в областта на гръдния кош Продуктивна кашлица Ринит Бронхоспазъм
	Много редки	Хипоксия Хипервентилация Синуит
Стомашно-чревни нарушения		
	Редки	Повръщане Разязвяване в устата Гадене Дисгеузия
	Много редки	Диария Болка в корема
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
	Редки	Обрив
	Много редки	Уртикария Пруритус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		

	Много редки	Болка в гърба
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
	Редки	Астения Пирексия Болка Болка в гърдите
	Много редки	Общо неразположение
Изследвания		
	Редки	Понижени белодробни функционални показатели

Педиатрична популация

Няма разлика в профила на безопасност при педиатричната популация и възрастните пациенти, лекувани с Tobramycin PARI.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Приложението по инхалаторен път води до ниска системна бионаличност на тобрамицин. Симптомите на предозиране на небулизиращия разтвор могат да включват тежка пресипналост.

В случай на инцидентно поглъщане на Tobramycin PARI е малко вероятно да възникне токсичност, тъй като тобрамицин се абсорбира слабо от интактния стомашно-чревен тракт.

В случай на непреднамерено приложение на Tobramycin PARI по интравенозен път, могат да възникнат признаци и симптоми на парентерално предозиране на тобрамицин, включително замаяност, тинитус, световъртеж, загуба на слухова острота, респираторен дистрес и/или невромускулен блок и бъбречно увреждане.

Острата токсичност трябва да се лекува с незабавно прекратяване на Tobramycin PARI, като трябва да се направят изходни изследвания на бъбречната функция. Оценката на серумните концентрации на тобрамицин може да е от полза при мониториране на предозирането. В случай на предозиране, трябва да се прецени възможността за лекарствени взаимодействия с промени в елиминирането на Tobramycin PARI или на други лекарствени продукти.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение, аминогликозидни антибактериални средства, АТС код: J01GB01

Механизъм на действие

Тобрамицин е аминокгликозиден антибиотик, произведен от *Streptomyces tenebrarius*. Той действа основно чрез нарушаване на синтеза на протеини, което води до променен пермеабилитет на клетъчната мембрана, прогресивно разрушаване на клетъчната обвивка и последваща смърт на клетката. Той е бактерициден при концентрации, равни на или малко по-високи от инхибиторните концентрации.

Прагови стойности

Установените прагови стойности за чувствителност при парентерално приложение на тобрамицин са неподходящи при приложение на лекарствения продукт чрез небулизатор. Храчките на пациенти с кистозна фиброза имат инхибиторно действие върху локалната биологична активност на небулизираните аминокгликозиди. Това налага концентрациите в храчките след лечение с небулизиран тобрамицин да бъдат десет до двадесет и пет пъти над минималната инхибиторна концентрация (MIC), както за потискане на растежа на *P. aeruginosa*, така и за контрол на бактерицидното действие. В контролирани клинични проучвания 97% от пациентите, получаващи разтвор за небулизатор на тобрамицин, са постигнали концентрации в храчките, 10 пъти по-високи от най-високата MIC за култура на *P. aeruginosa* от пациента, а 95% от пациентите, получаващи разтвор за небулизатор на тобрамицин, са постигнали 25 пъти по-високи концентрации от най-високата MIC.

Чувствителност

При липса на общоприети прагови стойности за чувствителност за начина на приложение чрез небулизатор, се изисква повишено внимание при определяне на организмите като чувствителни или нечувствителни към небулизиран тобрамицин.

В клинични проучвания с ТОВІ, повечето пациенти с изолати на *P. aeruginosa* с MIC стойности на тобрамицин < 128 µg/ml на изходно ниво са показали подобрена белодробна функция след лечение с ТОВІ. За пациенти с изолати на *P. aeruginosa* с MIC стойности ≥ 128 µg/ml на изходно ниво е малко вероятно да покажат клиничен отговор. Въпреки това седем от 13 пациенти (54%) в плацебо-контролираните проучвания, които са имали изолати със стойности на MIC ≥ 128 µg/ml, докато са използвали ТОВІ, са имали подобрение на белодробната функция.

Въз основа на *in vitro* данните и/или опита от клиничните проучвания, може да се очаква микроорганизмите, свързани с белодробни инфекции при КФ (кистозна фиброза), да отговорят на терапията с Tobramycin PARI както следва:

Чувствителни	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Нечувствителни	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>

Лечението по схемата на прилагане 28 дни с лекарство и 28 дни без лекарство в клиничните проучвания показва малко, но ясно повишение на MIC стойностите при тобрамицин, амикацин и гентамицин за тестваните изолати на *P. aeruginosa*. Всеки допълнителен 6-месечен период на лечение води до стъпаловидни увеличения, подобни по големина на наблюдаваните в 6-те месеца на контролираните проучвания. Преобладаващият механизъм на резистентност към аминокгликозидите, наблюдаван при *P. aeruginosa*, изолирани от пациенти с КФ с хронична инфекция, е липса на пермеабилитет, дефинирана с обща липса на чувствителност към всички аминокгликозиди. Изолатите на *P. aeruginosa* от пациенти с КФ са показали също, че имат адаптивна резистентност към аминокгликозиди, която се характеризира с обратимост по посока на чувствителност, когато антибиотикът се прекрати.

Друга информация

Няма данни, че при пациенти, лекувани с тобрамицин разтвор за небулизатор за период до 18 месеца, има по-голям риск от развитие на *B. cepacia*, *S. maltophilia* или *A. xylosoxidans*, отколкото би се очаквало при нелекувани пациенти. От храчките на лекувани пациенти по-често се извличат щамове на аспергилус; въпреки това клинични последствия, като алергична бронхопулмонална аспергилоза (АВРА), са съобщавани рядко и с честота, подобна на контролната група.

Характеристики на небулизираните продукти

Таблица 2: Сравнителни характеристики на клинично изпитваната и референтната партида: Tobramycin PARI/Небулизатор Tolero¹ и TOBI/PARI LC PLUS².

Работен параметър/комбинация лекарство/устройство*	Tobramycin PARI/Tolero	TOBI/PARI LC PLUS
Общо доставено лекарство [mg±SD]	96 ± 4,4	101 ± 8,5
Маса на фини частици < 5 µm [mg±SD]	72 ± 6,5	65 ± 7,1
Скорост на доставяне на лекарството [mg/min]	27 ± 5,0	7 ± 0,9
Медиана на масов аеродинамичен диаметър [µm ± SD]	3,8 ± 0,3	3,6 ± 0,4
Геометрично стандартно отклонение ±SD	1,5 ± 0,0	2,3 ± 0,2
Време за небулизация [min]	3,9 ± 0,6	15,3 ± 0,6

* Резултати от измервания на дихателна симулация и каскаден импактор.

¹ свързан с контролер eBase или eFlow rapid

² свързан с компресор PARI Boy SX

Скоростта на доставяне на лекарството за Tobramycin PARI не зависи от начина на дишане, който се прилага, т.е. за възрастен или за дете, за разлика от джет небулизатора PARI LC PLUS.

Клинична ефикасност и безопасност

Ограничените данни от едно контролирано клинично проучване върху един терапевтичен цикъл показват, че подобрението в белодробната функция се поддържа над изходното ниво по време на 28-дневния период без лечение.

Резултатите от проучване 12012.101 показват, че прогнозираното подобрение на белодробния функционален показател ФЕО1 в %, спрямо изходното ниво, се е увеличило с $8,2 \pm 9,4\%$ при лечение с Tobramycin PARI и с $4,8 \pm 9,6\%$ при лечение с референтна терапия през първия терапевтичен цикъл, което показва не по-малка ефикасност ($p = 0,0005$). Понижението на колониообразуващите единици (CFU), като индикатор за потискане на *P. aeruginosa*, е било сравнимо за Tobramycin PARI и референтния продукт.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

Системната експозиция на тобрамицин след инхалация на Tobramycin PARI се очаква да се дължи основно на инхалираната част от лекарствения продукт, тъй като тобрамицин не се абсорбира в значителна степен, когато се прилага перорално. Инхалирането на небулизиран тобрамицин води до високи концентрации в храчките и ниски плазмени нива.

За сравнителни данни за небулизираните продукти, моля, вижте Таблица 2 в точка 5.1

В края на 4-седмичния цикъл на прилагане на Tobramycin PARI (170 mg/1,7 ml два пъти дневно) при пациенти с кистозна фиброза, максималната плазмена концентрация на тобрамицин (C_{max}) $1,27 \pm 0,81 \mu\text{g/ml}$ се достига приблизително един час след инхалиране. Концентрациите в храчките са по-високи и по-вариабилни с C_{max} от $1\ 951 \pm 2\ 187 \mu\text{g/g}$. След приложение на единична доза

Tobramycin PARI 170 mg при здрави доброволци, C_{\max} $1,1 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ се постига след t_{\max} приблизително 4 часа.

Разпределение

По-малко от 10% от тобрамицин се свързва с плазмените протеини.

Биотрансформация

Тобрамицин не се метаболизира и се екскретира основно непроменен в урината.

Елиминиране

Елиминирането на тобрамицин, приложен чрез инхалация, не е проучвано.

След интравенозно приложение, системно абсорбираният тобрамицин се елиминира чрез гломерулна филтрация. Елиминационният полуживот на тобрамицин в серума е приблизително 2 часа.

Неабсорбираният тобрамицин след приложение чрез инхалиране вероятно се елиминира основно в отделените храчки.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни показват, че основният риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието, се състои в бъбречна токсичност и ототоксичност. В проучвания за токсичност при многократно прилагане е доказано, че прицелните органи на токсичността са бъбреците и ухото – вестибуларните/кохлеарните функции. Като цяло токсичност се наблюдава при по-високи системни нива на тобрамицин, отколкото тези, които са постижими при инхалиране на препоръчителната клинична доза.

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност с тобрамицин, прилаган чрез инхалация. Подкожното приложение на дози от 100 mg/kg/ден при плъхове и максималната поносима доза от 20 mg/kg/ден при зайци по време на органогенеза не показват тератогенност. Тератогенността не би могла да бъде оценена при по-високи парентерални дози при зайци, тъй като те са индуцирали токсичност за майката и аборт. На базата на наличните данни от животни не може да се изключи риск от токсичност (напр. ототоксичност) при пренаталните нива на експозиция. Тобрамицин не нарушава фертилитета при мъжки или женски плъхове при подкожно приложение на дози до 100 mg/kg/ден.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Калциев хлорид
Магнезиев сулфат
Сярна киселина (за корекция на рН)
Натриев хидроксид (за корекция на рН)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти в небулизатора.

6.3 Срок на годност

3 години

Съдържанието на ампулата за еднократна употреба трябва да се използва веднага след отваряне (вж. точка 6.6).

Стабилност след отваряне на сашето: 4 седмици при съхранение под 25°C

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Tobramycin PARI се доставя в полиетиленови (PE) ампули, които са опаковани в запечатани сашета от алуминиево фолио (8 ампули в саше).

Вторичната опаковка съдържа:

- Една кутия с лекарствения продукт: 56 ампули с разтвор за небулизатор в 7 сашета.
- Една кутия с небулизатора Tolero.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Съдържанието на една ампула трябва да се изсипе в резервоара за лекарство на небулизатора Tolero и да се приложи чрез инхалация, докато не остане никакво лекарство в резервоара. Небулизаторът Tolero може да работи или с контролер eBase, или с контролен модул eFlow rapid. Работните характеристики от *in vitro* проучванията за характеризиране на небулизирания разтвор са идентични за двата контролера и са показани в точка 5.1, Таблица 2.

- Небулизацията трябва да се извършва в добре проветрено помещение.
- Небулизаторът трябва да се държи хоризонтално по време на работа.
- Пациентът трябва да седне в изправено положение по време на инхалация. Инхалацията трябва да се извършва чрез прилагане на нормален начин на дишане без прекъсване.
- Небулизаторът Tolero трябва да се почиства и дезинфекцира както е описано в указанията за употреба на устройството.

Tobramycin PARI е бистър до бледо жълт разтвор, но могат да се наблюдават известни вариации в цвета, което не показва загуба на активност, ако продуктът е съхраняван според препоръките.

Разтворът Tobramycin PARI е стерилен воден разтвор само за еднократна употреба. Тъй като разтворът не съдържа консерванти, съдържанието на цялата ампула трябва да се използва веднага след отваряне и неизползваният разтвор трябва да се изхвърли. Отворена ампула никога не трябва да се съхранява за повторна употреба.

Използвайте нов небулизатор Tolero, предоставен с лекарството, за всеки терапевтичен цикъл (28 дни на лечение).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Германия

Тел.: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10
Факс: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 30
Имейл: info@paripharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1350/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

PARI Pharma GmbH
Lochhamer Schlag 21
82166 Graefelfing
ГЕРМАНИЯ

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарствените продукти се отпускат по лекарско предписание.

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 12 месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешение за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tobramycin PARI 170 mg разтвор за небулизатор
тобрамицин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка ампула от 1,7 ml съдържа 170 mg тобрамицин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хлорид, калциев хлорид, магнезиев сулфат, вода за инжекции, сярна киселина и натриев хидроксид за корекция на рН

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Опаковката съдържа

- Една кутия с 56 ампули с разтвор за небулизатор в 7 сашета
- Една кутия с небулизатор Tolero

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката на Tobramycin PARI и Указанията за употреба на небулизатора Tolero.

Инхалаторно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1350/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tobramycin PARI 170 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КУТИЯ, СЪДЪРЖАЩА ЛЕКАРСТВОТО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tobramycin PARI 170 mg разтвор за небулизатор
тобрамицин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка ампула от 1,7 ml съдържа 170 mg тобрамицин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хлорид, калциев хлорид, магнезиев сулфат, вода за инжекции, сярна киселина и натриев хидроксид за корекция на рН.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Опаковката съдържа 56 ампули с разтвор за небулизатор в 7 сашета.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката на Tobramycin PARI и Указанията за употреба на небулизатора Tolero.

Инхалаторно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1350/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tobramycin PARI 170 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

САШЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tobramycin PARI 170 mg разтвор за небулизатор

тобрамицин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка ампула от 1,7 ml съдържа 170 mg тобрамицин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хлорид, калциев хлорид, магнезиев сулфат, вода за инжекции, сярна киселина и натриев хидроксид за корекция на рН.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Съдържа 8 ампули.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката на Tobramycin PARI и Указанията за употреба на небулизатора Tolero.

Инхалаторно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1350/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

АМПУЛА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тобрамусин PARI 170 mg разтвор за небулизатор
тобрамицин
Инхалаторно приложение

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PARI Pharma GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Tobramycin PARI 170 mg разтвор за небулизатор тобрамицин (tobramycin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tobramycin PARI и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Tobramycin PARI
3. Как да използвате Tobramycin PARI
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tobramycin PARI
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Tobramycin PARI и за какво се използва

Какво представлява Tobramycin PARI

Tobramycin PARI съдържа антибиотично лекарство, наречено тобрамицин. То принадлежи към група антибиотични лекарства, наречени аминогликозиди.

За какво се използва Tobramycin PARI

Tobramycin PARI се използва при пациенти с кистозна фиброза, на възраст 6 и повече години, за лечение на белодробни инфекции, причинени от бактерии, наречени *Pseudomonas aeruginosa*.

Pseudomonas aeruginosa е бактерия, която често инфектира белите дробове на пациентите с кистозна фиброза в даден момент от живота им. Ако инфекцията не се лекува правилно, тя продължава да уврежда белите дробове, причинявайки допълнителни проблеми с дишането.

Как действа Tobramycin PARI

Когато инхалирате Tobramycin PARI, антибиотикът може да проникне директно в белите Ви дробове, за да се бори с бактериите, които причиняват инфекцията. Лекарството действа чрез нарушаване на производството на белтъци, от които бактериите се нуждаят за изграждане на клетъчните си стени. Това уврежда бактериите и впоследствие ги убива.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Tobramycin PARI

Не използвайте Tobramycin PARI:

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към тобрамицин, към някой от аминогликозидните антибиотици или към някоя от останалите съставки на Tobramycin PARI (изброени в точка 6).
- Ако това се отнася за Вас, съобщете на Вашия лекар, преди да използвате Tobramycin PARI.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, ако някога сте имали някое от следните заболявания:

- проблеми със слуха (включително шум в ушите и замаяност)
- проблеми с бъбреците
- стягане в гърдите
- кръв в храчките
- слабост в мускулите, която е трайна или се влошава с времето – симптом, най-вече свързан със заболявания като миастения (мускулна слабост) или болест на Паркинсон.

Ако някое от тези се отнася за Вас, съобщете на Вашия лекар, преди да използвате Tobramycin PARI.

Ако имате проблеми със слуха или бъбречната функция, Вашият лекар може да вземе кръвни проби, за да следи количеството Tobramycin PARI в организма Ви.

Инхалирането на лекарства може да причини стягане в гърдите, поради стесняване на дихателните пътища и това може да се случи при употреба на Tobramycin PARI. Вашият лекар може да Ви предпише други подходящи лекарства за разширяване на дихателните пътища, преди да използвате Tobramycin PARI.

С течение на времето шамовете на псевдомонас могат да станат резистентни на антибиотично лечение. Това означава, че с течение на времето Tobramycin PARI може да не действа така добре, както би трябвало. Говорете с Вашия лекар, ако това Ви притеснява.

Ако се лекувате и с тобрамицин или друг аминогликозиден антибиотик, прилаган чрез инжекция, това може да увеличи риска от нежелани реакции и Вашият лекар съответно ще наблюдава за такива.

Деца

Лекарството не е предназначено за употреба при деца на възраст под 6 години.

Други лекарства и Tobramycin PARI

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Не трябва да приемате следните лекарства, докато използвате Tobramycin PARI:

- фуросемид - диуретик (отводняващи таблетки)
- други лекарства с диуретичен потенциал, като урея или манитол
- други лекарства, които могат да увредят Вашите бъбреци или слух:
 - амфотерицин В, цефалотин, полимиксини (използвани за лечение на микробни инфекции), циклоспорин, такролимус (използван за намаляване на активността на имунната система). Тези лекарства могат да увредят бъбреците.
 - съединения на платината, като карбоплатин и цисплатин (използвани за лечение на някои форми на рак). Тези лекарства могат да увредят бъбреците или слуха.

Следните лекарства могат да увеличат рисковете от вредни ефекти, получаващи се, ако лекарствата Ви се дават, докато приемате тобрамицин или друг аминогликозиден антибиотик, прилаган чрез инжекция:

- антихолинестеразни средства като неостигмин и пиридостигмин (използвани за лечение на мускулна слабост) или ботулинов токсин. Тези лекарства могат да причинят поява или влошаване на мускулна слабост.

Ако приемате едно или повече от горните лекарства, говорете с Вашия лекар, преди да използвате Tobramycin PARI.

Не трябва да смесвате или разреждате Tobramycin PARI с което и да било друго лекарство във Вашия небулизатор Tolero, който се предоставя заедно с Tobramycin PARI.

Ако сте подложени на няколко вида лечение за кистозна фиброза, трябва да спазвате следния ред:

1. Лечение с бронходилататор, като салбутамол
2. Физиотерапия на гръден кош
3. Други инхалаторни лекарства

4. Tobramycin PARI

Моля, проверете този ред и с Вашия лекар.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Не е известно дали инхалирането на това лекарство, докато сте бременна, причинява нежелани реакции. Когато се прилагат чрез инжектиране, тобрамицин и други аминогликозидни антибиотици могат да причинят увреждане на плода, като глухота или проблеми с бъбреците.

Ако кърмите, трябва да говорите с Вашия лекар преди да използвате това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Tobramycin PARI да повлияе върху способността Ви да шофирате или работите с машини.

3. Как да използвате Tobramycin PARI

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Препоръчителната доза е две ампули всеки ден (една сутрин и една вечер) за 28 дни.

- Дозата е еднаква за всички лица на възраст 6 години и повече.
- Инхалирайте през устата цялото съдържание на една ампула сутрин и една ампула вечер, като използвате небулизатора Tolero.
- Най-добре е между дозите да има интервал възможно най-близък до 12 часа, но този интервал трябва да е най-малко 6 часа.
- След като сте използвали лекарството си 28 дни, ще имате 28-дневно прекъсване, по време на което няма да инхалирате Tobramycin PARI. След това ще започнете друг курс след прекъсването (както е илюстрирано).
- Важно е да продължите да използвате лекарството два пъти всеки ден по време на Вашия 28-дневен период на лечение и да се придържате към цикъла 28-дни лечение/28-дни без лечение.

На ЛЕЧЕНИЕ с Tobramycin PARI	БЕЗ ЛЕЧЕНИЕ с Tobramycin PARI
Използвайте Tobramycin PARI по два пъти на ден за 28 дни	Не използвайте Tobramycin PARI за следващите 28 дни

Повторете цикъла

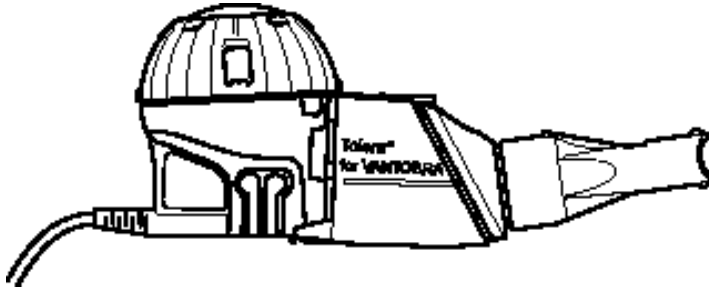
Продължете да използвате Tobramycin PARI въз основа на този цикъл дотогава, докато Вашият лекар не Ви каже да спрете.

Ако имате въпроси за това колко дълго да използвате Tobramycin PARI, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Подготовка на Tobramycin PARI за инхалиране

- Използвайте Tobramycin PARI само с небулизатора Tolero, показан на картинката по-долу, за да е сигурно, че инхалирате правилната доза. Не използвайте небулизатора Tolero за никое друго лекарство.

- Прочетете Указанията за употреба, предоставени с устройството, преди да го използвате.



- Уверете се, че имате контролер eFlowrapid или eBase, който да свържете към небулизатора Tolero. Съответният контролер може да Ви бъде предписан от Вашия лекар или закупен отделно.
- Измийте старателно ръцете си със сапун и вода.
- Извадете една ампула Tobramycin PARI от сачето от алуминиево фолио непосредствено преди инхалиране.
- Дръжте останалата част от лекарството в хладилник, в оригиналната кутия.
- Поставете всички части на Вашия небулизатор Tolero върху чиста, суха хартия или кърпа. Уверете се, че небулизаторът е върху равна, стабилна повърхност.
- Сглобете небулизатора Tolero, както е илюстрирано в Указанията за употреба на устройството.
- Дръжте ампулата изправена и леко потупайте, преди да отчупите горната част, за да избегнете разливане. Изсипете съдържанието на една ампула в резервоара за лекарство на небулизатора.
- Започнете лечението седнали с изправен гръб в добре проветрено помещение. Дръжте небулизатора хоризонтално и дишайте нормално през устата. Избягвайте да дишате през носа. Продължете да вдишвате и издишвате спокойно, докато лечението завърши. Когато цялото лекарство е приложено, ще чуете звук за „завършено лечение“.
- Ако трябва да прекъснете лечението по някаква причина, натиснете и задръжте бутона On/Off (Вкл./Изкл.) за една цяла секунда. За да започнете отново лечението, натиснете и задръжте бутона On/Off отново за една цяла секунда, за да подновите лечението.
- Небулизаторът Tolero трябва да се почиства и дезинфекцира както е описано в инструкциите за употреба на устройството.
- Използвайте нов небулизатор Tolero, предоставен с лекарството, за всеки цикъл на лечение (28 дни на лечение).

Не използвайте алтернативна система за небулизация, която не е тествана, защото това може да промени количеството на лекарството, което достига до белите дробове. Това на свой ред може да промени начина на действие на лекарството и безопасността му.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Tobramycin PARI

Ако инхалирате твърде много Tobramycin PARI, може да получите силно пресипнал глас. Кажете на Вашия лекар възможно най-скоро. Ако погълнете Tobramycin PARI, малко вероятно е това да причини тежки проблеми, тъй като тобрамицин се абсорбира слабо от стомаха, но все пак трябва да кажете за това на Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да използвате Tobramycin PARI

Ако сте забравили да използвате Tobramycin PARI и има поне 6 часа до следващата Ви доза, приемете дозата си колкото можете по-скоро. В противен случай изчакайте за следващата си доза. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Tobramycin PARI

Не спирайте употребата на Tobramycin PARI, освен ако Вашият лекар не Ви каже да спрете, тъй като Вашата белодробна инфекция може да не се контролира достатъчно и да се влоши.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни

- стягане в гърдите със затруднено дишане (рядко, засяга до 1 на 1 000 души)
- алергични реакции, включително уртикария и сърбеж (много рядко, засягат до 1 на 10 000 души).

Ако получите някои от тези нежелани реакции, спрете употребата на Tobramycin PARI и веднага кажете на Вашия лекар.

Хората с кистозна фиброза имат много симптоми на заболяването. Те могат пак да се получават, докато използвате Tobramycin PARI, но не би трябвало да са толкова чести или по-лоши от преди.

Ако изглежда, че основното Ви белодробно заболяване се влошава, докато използвате Tobramycin PARI, веднага кажете на Вашия лекар.

Други нежелани реакции могат да включват:

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- задух
- промяна на гласа (пресипналост)
- засилена кашлица
- възпалено гърло

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- ларингит (възпаление на гръкляна, което може да причини промяна на гласа, възпалено гърло и затруднено преглъщане)
- загуба на гласа
- главоболие, слабост
- кръвене от носа, секрет от носа
- шум в ушите (обикновено преходен), загуба на слух, замайване
- откашляне на кръв, отделяне на повече храчки от обикновено, дискомфорт в гърдите, астма, висока температура
- нарушения на вкуса, гадене, язви в устата, повръщане, загуба на апетит
- обрив
- болка в гърдите или обща болка
- влошаване на белодробните функционални показатели

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- гъбични инфекции на устата или гърлото, например млечница
- подуване на лимфните жлези
- сънливост
- болка в ушите, проблеми с ушите
- хипервентилация, ниски нива на кислород в кръвта, синусит
- диария, болка в стомаха
- червени пустули, папули по кожата
- копривна треска, сърбеж
- болка в гърба
- общо неразположение

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Tobramycin PARI

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху ампулата или сашето, или кутията след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Ако нямате наличен хладилник (както когато транспортирате лекарството си), можете да съхранявате кутията с лекарството (с отворени или неотворени сашета) под 25°C за срок до 4 седмици. Ако продуктът е бил съхраняван на стайна температура за повече от 4 седмици, той трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че е станало мътно, или ако има частици в разтвора.

Никога не съхранявайте отворена ампула. След като се отвори, ампулата трябва да се използва веднага и всякакви остатъци от продукта трябва да се изхвърлят.

Не изхвърляйте лекарствата в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tobramycin PARI

- Активното вещество е тобрамицин. Една ампула съдържа 170 mg тобрамицин като единична доза.
- Другите съставки (помощни вещества) са: натриев хлорид, калциев хлорид, магнезиев сулфат, вода за инжекции, сярна киселина и натриев хидроксид за корекция на рН.

Как изглежда Tobramycin PARI и какво съдържа опаковката

Tobramycin PARI разтвор за небулизатор се предлага в готова за употреба ампула.

Tobramycin PARI е бистър до бледожълт разтвор, чийто цвят може да варира до по-тъмножълт. Това не променя начина, по който действа Tobramycin PARI, при условие, че указанията за съхранение се спазват.

Ампулите са опаковани в сашета, като едно саше съдържа 8 ампули, което отговаря на количеството, необходимо за 4 дни лечение.

Tobramycin PARI се предлага заедно с небулизатор Tolero. Доставка се в кутия, която съдържа две вътрешни кутии, една с лекарството (56 ампули с разтвор за небулизатор в 7 сашета) и една с небулизатора. Опаковката е достатъчна за един цикъл на лечение от 28 дни.

Притежател на разрешението за употреба и производител

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg

Германия

Тел.: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10

Факс: +49 (0) 89 – 74 28 46 30

Имейл: info@paripharma.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Приложение IV

**Заключения относно подобие и дерогация, представени от Европейската агенция по
лекарствата**

Заключения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **Подобие**

CHMP е на мнение, че Tobramycin PARI е подобен на разрешено(и) за употреба лекарство(а) сирак(ци) по смисъла на член 3 от Регламент (ЕО) № 847/2000 на Комисията, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.

- **Дерогация**

CHMP е на мнение, че съгласно член 8 от Регламент (ЕО) № 141/2000 се прилага следната дерогация, предвидена в член 8, параграф 3 от същия Регламент, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад: притежателят разрешението за употреба на Tobі Podhaler е дал съгласието си на заявителя.