

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tobramycin PARI 170 mg roztok k rozprašování

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampulka s jednou dávkou o objemu 1,7 ml obsahuje tobramycinum 170 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok k rozprašování.

Čirý až nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tobramycin PARI je indikován k léčbě chronických plicních infekcí vyvolaných bakterií *Pseudomonas aeruginosa* při cystické fibróze (CF) u pacientů ve věku 6 let a starších.

Je nutné přihlížet k oficiálním doporučením týkajícím se správného použití antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka přípravku Tobramycin PARI je stejná pro všechny pacienty ve schváleném věkovém rozmezí bez ohledu na věk nebo tělesnou hmotnost. Doporučená dávka je jedna ampulka (170 mg/1,7 ml) podávaná dvakrát denně (tj. celková denní dávka jsou 2 ampulky) po dobu 28 dnů. Interval mezi 2 dávkami se má co nejvíce blížit 12 hodinám a nemá být kratší než 6 hodin.

Přípravek Tobramycin PARI se používá ve střídajících se cyklech po 28 dnech. Je nutné dodržovat cyklus 28 dnů aktivní terapie (období s léčbou) a 28 dnů bez terapie (období bez léčby).

Vynechání dávky

V případě, že si pacient zapomene vzít dávku a do další dávky zbývá nejméně 6 hodin, je třeba aby inhaloval dávku co nejdříve. Pokud do další plánované dávky zbývá méně než 6 hodin, pacient má počkat na další dávku a neinhlovat více, aby vynechanou dávku nahradil.

Trvání léčby

Léčba má pokračovat v cyklech tak dlouho, dokud se lékař domnívá, že léčba pacientovi přináší klinický prospěch s tím, že vezme v úvahu skutečnost, že údaje o bezpečnosti přípravku Tobramycin PARI při dlouhodobé léčbě nejsou k dispozici. Pokud je zřejmé, že dochází ke klinickému zhoršení stavu funkce plic, je zapotřebí zvážit přídatnou nebo alternativní léčbu pseudomonádové infekce. Viz také informace o klinickém přínosu a snášenlivosti v bodech 4.4, 4.8 a 5.1.

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥65 let)

U této populace neexistují dostatečné údaje na podporu doporučení pro úpravu dávky, nebo proti ní.

Porucha funkce ledvin

U této populace neexistují žádné údaje na podporu doporučení pro úpravu dávky přípravku Tobramycin PARI, nebo proti ní. Viz také informace o nefrotoxicitě v bodě 4.4 a informace o vylučování v bodě 5.2.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly prováděny žádné studie. Účinek poruchy funkce jater na expozici tobramycinu se neočekává, protože se tobramycin nemetabolizuje.

Pacienti po transplantaci orgánů

O použití tobramycinu v inhalační formě u pacientů po transplantaci orgánů neexistují adekvátní údaje. Pro pacienty po transplantaci orgánů nelze vydat žádná doporučení pro úpravu dávky, nebo proti ní.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Tobramycin PARI u dětí mladších 6 let.

Způsob podání

Inhalační podání.

Přípravek Tobramycin PARI se podává inhalací pomocí ruční soupravy rozprašovače Tolero, který je součástí balení.

Podrobné pokyny k použití viz bod 6.6.

Přípravek Tobramycin PARI se nesmí podávat žádnou jinou cestou ani se nesmí použít žádné jiné zařízení, než které je součástí balení. Použití alternativního netestovaného inhalačního systému může změnit ukládání léčivé látky v plicích. Následkem toho se může změnit účinnost a bezpečnost přípravku.

Jestliže pacienti používají několik inhalačních léčivých přípravků a podstupují hrudní fyzioterapii, doporučuje se, aby byl přípravek Tobramycin PARI použit jako poslední.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ototoxicita

U parenterálně podávaných aminoglykosidů byla hlášena ototoxicita, která se projevuje jako sluchová toxicita (ztráta sluchu) a vestibulární toxicita. Vestibulární toxicita se může projevovat vertigem, ataxií nebo závratěmi. Tinnitus může být varovným příznakem ototoxicity, a proto nástup tohoto příznaku je důvodem k opatrnosti.

U parenterálně podávaných aminoglykosidů byla hlášena sluchová toxicita diagnostikovaná na základě subjektivního vnímání ztráty sluchu nebo audiometrického vyšetření a lze ji rovněž předpokládat při inhalační cestě podání. Ztráta sluchu byla zaznamenána v otevřených klinických studiích a postmarketingovém sledování u některých pacientů s dlouhodobým předchozím či konkomitantním používáním intravenózně podávaných aminoglykosidů v anamnéze. Je nutné, aby lékaři vzali v úvahu aminoglykosidy jako potenciální příčinu vestibulární a kochleární toxicity a během léčby přípravkem Tobramycin PARI provedli příslušná vyšetření sluchových funkcí.

U pacientů s predispozicí k riziku vzhledem k předchozí dlouhodobé systémové léčbě aminoglykosidy může být nezbytné zvážit audiologické vyšetření před zahájením léčby přípravkem Tobramycin PARI. Pokud bude pacient udávat tinnitus nebo ztrátu sluchu během léčby aminoglykosidy, je nutné, aby lékař zvážil doporučení k audiologickému vyšetření.

Nefrotoxicita

Nefrotoxicita je spojována s parenterální léčbou aminoglykosidy. V klinických hodnoceních s tobramycinem podávaným inhalací a přípravkem Tobramycin PARI však nefrotoxicita prokázána nebyla. Při předepisování přípravku Tobramycin PARI pacientům se známou renální dysfunkcí či s podezřením na ni je zapotřebí postupovat s opatrností. Podle současné klinické praxe je třeba vyšetřit základní funkce ledvin. Hladiny urey a kreatininu je zapotřebí vyšetřit znovu po každých 6 úplných cyklech léčby přípravkem Tobramycin PARI (180 dnů léčby nebulizovaným aminoglykosidem).

Monitorování koncentrace tobramycinu v séru

U pacientů se známou nebo suspektní sluchovou či ledvinovou dysfunkcí je nutné monitorovat sérové koncentrace tobramycinu. Pokud dojde k výskytu ototoxicity nebo nefrotoxicity u pacienta dostávajícího přípravek Tobramycin PARI, je nutné léčbu tobramycinem přerušit, dokud sérová koncentrace nepoklesne pod 2 µg/ml.

Sérové koncentrace vyšší než 12 µg/ml jsou spojeny s toxicitou tobramycinu a léčbu je nutné přerušit, pokud koncentrace překročila tuto úroveň.

Sérová koncentrace tobramycinu má být monitorována pouze pomocí validovaných metod. Odběr vzorku krve z prstu se nedoporučuje kvůli riziku kontaminace vzorku.

Bronchospasmus

Bronchospasmus se může vyskytnout při inhalaci léčivých přípravků a byl hlášen při inhalačním podání tobramycinu. Bronchospasmus je nutné léčit v souladu s adekvátním medicínským postupem.

První dávka přípravku Tobramycin PARI se má podat pod dohledem lékaře po podání bronchodilatancia, pokud je součástí stávajícího léčebného režimu pacienta. Je zapotřebí změřit FEV₁ před inhalací a po ní.

Pokud se prokáže bronchospasmus vyvolaný léčbou, lékař má pečlivě vyhodnotit, zda přínosy pokračujícího používání přípravku Tobramycin PARI převažují nad riziky pro pacienta. Pokud bude podezření na alergickou reakci, je nutné přípravek Tobramycin PARI vysadit.

Neuromuskulární poruchy

Přípravek Tobramycin PARI je nutné používat s velkou opatrností u pacientů s neuromuskulárními poruchami, jako je parkinsonismus nebo jiná onemocnění vyznačující se myasthenií, včetně diagnózy myasthenia gravis, protože aminoglykosidy mohou zhoršovat svalovou slabost díky potenciálnímu kurareformnímu účinku na neuromuskulární funkci.

Hemoptýza

Inhalace nebulizovaných roztoků tobramycinu může vyvolat kašlací reflex. Léčba přípravkem Tobramycin PARI u pacientů s aktivní, závažnou hemoptýzou má být zahájena pouze v případě, že přínos léčby převáží nad rizikem vyvolání dalšího krvácení.

Vznik rezistence

Vývoj bakterie *P. aeruginosa* rezistentní na antibiotika a superinfekce ostatními patogeny představují potenciální rizika spojená s terapií antibiotiky. Vznik rezistence během inhalační terapie tobramycinem by mohl omezit možnosti léčby během akutních exacerbací; sledování je nezbytné.

Další opatření

Pacienty léčené současně parenterálně podávanými aminoglykosidy (nebo jakýmkoliv léčivem ovlivňujícím renální exkreci, například diuretika) je nutné sledovat, z klinického hlediska je vhodné vzít v úvahu riziko kumulativní toxicity. To zahrnuje i monitorování sérových koncentrací tobramycinu.

Bezpečnost a účinnost u pacientů s kolonizací bakterií *Burkholderia cepacia* nebyly studovány.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Na základě profilu interakce pro tobramycin po intravenózním podání a podání ve formě aerosolu se souběžné a/nebo následné použití přípravku Tobramycin PARI nedoporučuje s jinými léčivými přípravky s nefrotoxickým či ototoxickým potenciálem, jako jsou:

- amfotericin B, cefalotin, cyklosporin, takrolimus, polymyxiny (riziko zvýšené nefrotoxicity);
- sloučeniny platiny (riziko zvýšené nefrotoxicity a ototoxicity);

Souběžné používání přípravku Tobramycin PARI s diuretiky (například kyselinou etakrynovou, furosemidem, močovinou nebo mannitolem) se nedoporučuje. Tyto sloučeniny mohou zvýšit toxicitu aminoglykosidů změnou koncentrací antibiotika v séru a tkáni (viz bod 4.4).

Mezi další léčivé přípravky, u nichž bylo hlášeno, že zvyšují potenciální toxicitu parenterálně podávaných aminoglykosidů, patří:

- anticholinesterázy, botulotoxin (neuromuskulární účinky).

V klinických studiích pacienti používající tobramycin v inhalační formě pokračovali v používání dornázy alfa, bronchodilatancií, inhalačních kortikosteroidů a makrolidů. Nebyl odhalen žádný důkaz o interakcích léčivého přípravku s těmito léky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o parenterálním podávání tobramycinu těhotným ženám jsou omezené. Adekvátní údaje o použití tobramycinu podávaného v inhalační formě těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nenaznačují teratogenní účinek tobramycinu (viz bod 5.3). Aminoglykosidy však mohou způsobit poškození plodu (např. vrozená kongenitální hluchota a nefrotoxicitu), když je u těhotné ženy dosaženo vysokých systémových koncentrací. Systémová expozice po inhalaci přípravku Tobramycin PARI je velmi nízká (viz bod 5.2). Pokud se přípravek Tobramycin PARI bude používat během těhotenství nebo pokud pacientka otěhotní během používání přípravku Tobramycin PARI, je nutné ji informovat o potenciálním nebezpečí pro plod.

Přípravek Tobramycin PARI nemá být podáván během těhotenství, pokud výhody pro matku nepřeváží nad riziky pro plod či novorozence.

Kojení

Tobramycin se po systémovém podání vylučuje do lidského mateřského mléka. Množství tobramycinu vyloučeného do mateřského mléka po inhalačním podání není známo, předpokládá se však, že bude velmi nízké s ohledem na nízkou systémovou expozici. Vzhledem k potenciální ototoxicitě a nefrotoxicitě u novorozenců je zapotřebí rozhodnout, zda ukončit kojení, nebo přerušit léčbu přípravkem Tobramycin PARI s ohledem na význam léčby pro matku.

Fertilita

Ve studiích se zvířaty nebyl pozorován žádný účinek na samčí či samičí fertilitu po subkutánním podání (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tobramycin PARI nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V kontrolovaných klinických studiích s přípravkem Tobramycin PARI byly nejčastějšími nežádoucími účinky u pacientů s cystickou fibrózou s infekcí bakterií *P. aeruginosa* kašel a dysfonie.

Klinická zkušenost s tobramycinem ve formě roztoku k rozprašování uvádí dysfonii a tinitus u pacientů léčených tobramycinem. Epizody tinitu byly přechodné a ustoupily bez přerušení léčby tobramycinem. Příležitostně může u pacientů s anamnézou dlouhodobého předchozího nebo souběžného používání intravenózně podávaných aminoglykosidů dojít ke ztrátě sluchu. Parenterálně podávané aminoglykosidy bývají spojovány s hypersenzitivitou, ototoxicitou a nefrotoxicitou (viz bod 4.4).

Dlouhodobé údaje o bezpečnosti nejsou pro přípravek Tobramycin PARI k dispozici (viz také bod 5.1).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené pro tobramycin ve formě roztoku k rozprašování jsou uvedeny v tabulce 1. Nežádoucí účinky léčivého přípravku jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů MedDRA. U každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky léčivého přípravku seřazeny podle frekvence a účinky s nejvyšší frekvencí výskytu jsou uvedeny jako první. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Kromě toho jsou příslušné kategorie frekvencí vyjádřeny pomocí následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$).

Tabulka 1 Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Kategorie frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace		
	Vzácné	Laryngitida
	Velmi vzácné	Mykotická infekce Orální kandidóza
Poruchy krve a lymfatického systému		
	Velmi vzácné	Lymfadenopatie
Poruchy imunitního systému		
	Velmi vzácné	Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy		
	Vzácné	Anorexie
Poruchy nervového systému		
	Vzácné	Závrať Afonie Bolest hlavy
	Velmi vzácné	Somnolence
Poruchy ucha a labyrintu		
	Vzácné	Ztráta sluchu Tinitus
	Velmi vzácné	Bolest ucha Onemocnění ucha
Cévní poruchy		
	Vzácné	Hemoptýza Epistaxe
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		

	Méně časté	Dyspnoe Dysfonie Faryngitida Kašel
	Vzácné	Astma Plicní onemocnění Diskomfort v oblasti hrudníku Produktivní kašel Rinitida Bronchospasmus
	Velmi vzácné	Hypoxie Hyperventilace Sinusitida
Gastrointestinální poruchy		
	Vzácné	Zvracení Ulcerace v ústech Nauzea Dysgeuzie
	Velmi vzácné	Průjem Bolesti v břišní krajině
Poruchy kůže a podkožní tkáň		
	Vzácné	Vyrážka
	Velmi vzácné	Kopřivka Pruritus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		
	Velmi vzácné	Bolest zad
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
	Vzácné	Astenie Pyrexie Bolest Bolest v oblasti hrudníku
	Velmi vzácné	Malátnost
Vyšetření		
	Vzácné	Snížené hodnoty funkčních vyšetření plic

Pediatrická populace

Mezi populacemi pediatrických a dospělých pacientů léčených přípravkem Tobramycin PARI nebyl žádný rozdíl v bezpečnostním profilu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměrů přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Inhalační podání vede k nízké systémové biologické dostupnosti tobramycinu. Symptomy předávkování aerosolem mohou zahrnovat silný chrapot.

V případě náhodného požití přípravku Tobramycin PARI je toxicita nepravděpodobná, protože se tobramycin špatně absorbuje z intaktního gastrointestinálního traktu.

V případě neúmyslného podání přípravku Tobramycin PARI intravenózní cestou se mohou objevit známky a příznaky předávkování parenterálně podaným tobramycinem včetně závratí, tinitu, vertiga, ztráty sluchu, respirační tísně a/nebo neuromuskulární blokády a zhoršení funkce ledvin.

Akutní toxicitu je nutné léčit okamžitým vysazením přípravku Tobramycin PARI a mají být provedeny základní testy funkce ledvin. Při sledování předávkování může být užitečné vyšetření sérových koncentrací tobramycinu. V případě jakéhokoliv předávkování je zapotřebí zvážit možnost lékové interakce se změnami eliminace přípravku Tobramycin PARI nebo jiných léčivých přípravků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, aminoglykosidová antibiotika.
ATC kód: J01GB01

Mechanismus účinku

Tobramycin je aminoglykosidové antibiotikum, které produkují bakterie *Streptomyces tenebrarius*. Primárně působí tak, že narušuje syntézu proteinů, což má za následek pozmeněnou permeabilitu buněčné membrány, progresivní narušení buněčného obalu a případně i buněčnou smrt. Působí baktericidně ve stejné nebo mírně vyšší koncentraci, než je inhibiční koncentrace.

Hraniční hodnoty

Stanovené limity citlivosti pro parenterální podání tobramycinu jsou nevhodné při podání léčivého přípravku ve formě aerosolu. Sputum pacientů s cystickou fibrózou vykazuje inhibiční účinek na lokální biologickou aktivitu nebulizovaných aminoglykosidů. To znamená, že koncentrace ve sputu po léčbě tobramycinem v inhalační formě musí být desetkrát až dvacetpětkrát vyšší než minimální inhibiční koncentrace (MIK) jak pro supresi růstu bakterií *P. aeruginosa*, tak kontrolu baktericidní aktivity. V kontrolovaných klinických studiích dosahovaly u 97 % pacientů léčených tobramycinem ve formě roztoku k rozprašování koncentrace ve sputu 10násobku nejvyšší MIK *P. aeruginosa* kultivované od pacienta a 95 % pacientů léčených tobramycinem ve formě roztoku k rozprašování dosáhlo 25násobku nejvyšší MIK.

Citlivost

Protože konvenční limity citlivosti pro inhalační cestu podání nejsou k dispozici, musí se při definování organismů jako citlivých, či necitlivých na nebulizovaný tobramycin postupovat opatrně.

V klinických studiích s přípravkem TOBI se u většiny pacientů s izoláty bakterií *P. aeruginosa* s MIK tobramycinu < 128 µg/ml ve výchozím stavu projevilo zlepšení funkce plic po léčbě přípravkem TOBI. Pacienti s izoláty bakterie *P. aeruginosa* s MIK ≥ 128 µg/ml ve výchozím stavu mají nižší pravděpodobnost vzniku klinické odpovědi. Zlepšení funkce plic se však objevilo u sedmi ze 13 pacientů (54 %) v placebem kontrolovaných klinických studiích, kteří získali izoláty s MIK ≥ 128 µg/ml během používání přípravku TOBI.

Na základě údajů *in vitro* a/nebo zkušeností z klinických studií lze očekávat, že organismy spojované s plicními infekcemi u cystické fibrózy budou reagovat na terapii přípravkem Tobramycin PARI následujícím způsobem:

Citlivé	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
---------	--

Necitlivé	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>
-----------	---

Léčba s dávkovým režimem 28 dnů nasazení a 28 dnů vysazení přípravku v klinických studiích prokázala malé, ale jasné zvýšení MIK tobramycinu, amikacinu a gentamicinu pro testované izoláty bakterie *P. aeruginosa*. Každých dalších 6 měsíců léčby vedlo k aditivnímu zvýšení, v podobném rozsahu jako bylo zvýšení pozorované po 6 měsících v kontrolovaných klinických studiích. Impermeabilita, definovaná jako celková absence citlivosti na všechny aminoglykosidy, je mechanismem rezistence na aminoglykosidy s největší prevalencí pozorovaným u bakterií *P. aeruginosa* izolované u pacientů s cystickou fibrózou chronicky infikovaných. *P. aeruginosa* izolovaná od pacientů s cystickou fibrózou rovněž manifestovala adaptivní rezistenci na aminoglykosidy, která se mění po skončení antibiotické léčby zpět na citlivost.

Další informace

Nejsou žádné důkazy o tom, že by pacienti léčení až po 18 měsíců tobramycinem ve formě roztoku k rozprašování byli více ohroženi infekcí bakteriemi *B. cepacia*, *S. maltophilia* nebo *A. xylosoxidans*, než by se očekávalo u neléčených pacientů. Druhy *Aspergillus* byly ze sputa léčených pacientů získávány častěji, přesto byly klinické následky, jako je alergická bronchopulmonální aspergilóza (ABPA), hlášeny vzácně a s podobnou frekvencí jako v kontrolní skupině.

Charakteristiky aerosolu

Tabulka 2: Srovnávací údaje klinické testovací a referenční šarže: Tobramycin PARI/ruční rozprašovač Tolero¹, and TOBI/PARI LC PLUS².

Parametr/léčivý přípravek/zařízení	Tobramycin PARI/Tolero	TOBI/PARI LC PLUS
Celkové množství podaného léčivého přípravku [mg±SD]	96 ± 4,4	101 ± 8,5
Hmotnost jemných částic < 5 µm [mg±SD]	72 ± 6,5	65 ± 7,1
Rychlost podávání léčivého přípravku [mg/min]	27 ± 5,0	7 ± 0,9
Medián aerodynamického hmotnostního průměru [µm ± SD]	3,8 ± 0,3	3,6 ± 0,4
Geometrická směrodatná odchylka ±SD	1,5 ± 0,0	2,3 ± 0,2
Doba rozprašování [min]	3,9 ± 0,6	15,3 ± 0,6

* Výsledky z dechové simulace a měření kaskádovým impaktorem.

¹ ve spojení s regulátorem eBase nebo eFlow rapid

² zapojeno s kompresorem PARI Boy SX

Rychlost dávkování léčivého přípravku Tobramycin PARI nezávisí na způsobu dýchání, tj. dospělý či dítě, což je v protikladu k rozprašovači PARI LC PLUS.

Klinická účinnost a bezpečnost

Omezené údaje z jedné kontrolované klinické studie v průběhu jednoho léčebného cyklu naznačují, že zlepšení funkce plic zůstalo zachováno nad výchozím stavem během 28denního období bez léčby. Na základě výsledků klinického hodnocení 12012.101 vzrostlo zlepšení funkce plic FEV₁ % oproti výchozímu stavu o 8,2 ± 9,4 % u přípravku Tobramycin PARI a o 4,8 ± 9,6 % u referenční terapie v prvním léčebném cyklu, což prokazuje noninferiorní účinnost (p=0,0005). Snížení CFU, jakožto ukazatel suprese bakterie *P. aeruginosa*, bylo srovnatelné u přípravku Tobramycin PARI a u referenčního přípravku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Očekává se, že systémová expozice tobramycinu po inhalaci přípravku Tobramycin PARI pochází primárně z inhalovaného podílu léčivého přípravku, protože se tobramycin neabsorbuje po perorálním podání ve vyhodnotitelném množství. Inhalace nebulizovaného tobramycinu vede k vysokým koncentracím ve sputu a nízkým hladinám v plazmě.

Srovnávací data aerosolu naleznete v tabulce 2 v bodě 5.1.

Na konci 4týdenního dávkovacího cyklu přípravku Tobramycin PARI (170 mg/1,7 ml dvakrát denně) u pacientů s cystickou fibrózou bylo dosaženo maximálních koncentrací tobramycinu v plazmě (C_{\max}) $1,27 \pm 0,81 \mu\text{g/ml}$ přibližně za jednu hodinu po inhalaci. Koncentrace ve sputu byly vyšší a proměnlivější při C_{\max} $1,951 \pm 2,187 \mu\text{g/g}$. Po podání jednorázové dávky přípravku Tobramycin PARI 170 mg zdravým dobrovolníkům bylo dosaženo C_{\max} $1,1 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ po t_{\max} přibližně 4 hodiny.

Distribuce

Tobramycin je vázán na plazmové proteiny z méně než 10 %.

Biotransformace

Tobramycin se nemetabolizuje a primárně se vylučuje do moči v nezměněném stavu.

Eliminace

Eliminace tobramycinu podávaného inhalační cestou nebyla zkoumána.

Po intravenózním podání se systémově absorbovaný tobramycin eliminuje glomerulární filtrací. Poločas eliminace tobramycinu ze séra je přibližně 2 hodiny.

Neabsorbovaný tobramycin se po inhalačním podání pravděpodobně primárně eliminuje ve vykašlávaném sputu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity odhalily, že hlavním rizikem pro člověka je renální toxicita a ototoxicita. Ve studiích toxicity po opakovaném podání bylo prokázáno, že cílovými orgány toxicity jsou ledviny a vestibulární/kochleární funkce. Obecně platí, že se toxicita projevuje při vyšších systémových hladinách tobramycinu, než jsou hladiny dosažitelné inhalací doporučené klinické dávky.

S inhalačně podávaným tobramycinem nebyly prováděny žádné studie reprodukční toxicity. Subkutánní podání dávky 100 mg/kg/den u potkanů a maximální tolerovaná dávka 20 mg/kg/den u králíků během organogeneze nebyla teratogenní. Teratogenita nemohla být vyhodnocena při vyšších parenterálních dávkách u králíků, protože vyvolávala maternální toxicitu a potrat. Na základě dostupných údajů ze studií se zvířaty nelze vyloučit riziko toxicity (např. ototoxicity) při prenatálních hladinách expozice. Tobramycin nezhoršoval fertilitu u samců nebo samic potkanů při subkutánních dávkách až do 100 mg/kg/den.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Chlorid vápenatý
Síran hořečnatý
Kyselina sírová (k úpravě pH)

Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky v rozprašovači.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Obsah jednodávkové ampulky použijte bezprostředně po otevření (viz bod 6.6).

Stabilita po otevření sáčku: 4 týdny pokud je uchováván při teplotě do 25 °C

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Tobramycin PARI je dodáván v polyethylenových (PE) ampulkách, které jsou baleny do uzavřeného sáčku z hliníkové fólie (8 ampulek v sáčku).

Vnější krabička obsahuje:

- Jednu krabičku s léčivým přípravkem: 56 ampulek s roztokem k rozprašování v 7 sáčcích.
- Jedna krabičku s ručním rozprašovačem Tolero.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obsah jedné ampulky vyprázdněte do nádržky na lék ručního inhalátoru Tolero a podávejte inhalací, dokud v nádržce nezůstane žádný lék. Ruční rozprašovač Tolero lze ovládat buď regulátorem eBase, nebo ovládací jednotkou eFlow *rapid*. Parametry výkonu ze studií pro charakterizaci aerosolu *in vitro* jsou shodné pro tyto dva regulátory a jsou uvedeny v tabulce 2 v bodě 5.1.

- Rozprašování je nutné provádět v dobře větrané místnosti.
- Ruční rozprašovač se musí udržovat během provozu ve vodorovné poloze.
- Pacient musí během inhalace sedět vzpřímeně. Inhalaci je zapotřebí provádět při normálním způsobu dýchání bez přerušování.
- Ruční rozprašovač Tolero se musí vyčistit a dezinfikovat způsobem uvedeným v pokynech k použití zařízení.

Přípravek Tobramycin PARI je čirý až nažloutlý roztok, a je možné pozorovat určitou variabilitu zbarvení, která však neznamená ztrátu účinnosti, pokud bude přípravek uchováván podle doporučení.

Roztok přípravku Tobramycin PARI je sterilní, vodný přípravek určený pouze k jednorázovému použití. Obsah celé ampulky se musí použít ihned po otevření a jakýkoliv nespotebovaný roztok se musí zlikvidovat, protože neobsahuje konzervační látky. Otevřená ampulka se nikdy nesmí uchovávat pro opakované použití.

Používejte nový ruční rozprašovač Tolero pro každý léčebný cyklus (28 dnů léčby), rozprašovač je dodáván s léčivým přípravkem.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Německo

Tel: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10

Fax: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 30

E-mail: info@paripharma.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/18/1350/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

PARI Pharma GmbH
Lochhamer Schlag 21
82166 Graefelfing
NĚMECKO

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivých přípravků je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 12 měsíců od jeho registrace. Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tobramycin PARI 170 mg roztok k rozprašování
Tobramycinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna ampulka o objemu 1,7 ml obsahuje tobramycinum 170 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: chlorid sodný, chlorid vápenatý, síran hořečnatý, voda pro injekci, kyselina sírová a hydroxid sodný (k úpravě pH).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Balení obsahuje

- jednu krabičku s: 56 ampulkami s roztokem k rozprašování v 7 sáčcích;
- jednu krabičku s ručním rozprašovačem Tolero.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte jak příbalovou informaci přípravku Tobramycin PARI, tak pokyny k použití ručního rozprašovače Tolero.

Inhalační podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1350/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Tobramycin PARI 170 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. EDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tobramycin PARI 170 mg roztok k rozprašování
Tobramycinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna ampulka o objemu 1,7 ml obsahuje tobramycinum 170 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: chlorid sodný, chlorid vápenatý, síran hořečnatý, voda pro injekci
kyselina sírová a hydroxid sodný (k úpravě pH).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Balení obsahuje 56 ampulek s roztokem k rozprašování v 7 sáčcích.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte jak příbalovou informaci přípravku Tobramycin PARI, tak pokyny k použití
ručního rozprašovači Tolero.

Inhalační podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1350/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Tobramycin PARI 170 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

SÁČEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tobramycin PARI 170 mg roztok k rozprašování

Tobramycinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna ampulka o objemu 1,7 ml obsahuje tobramycinum 170 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: chlorid sodný, chlorid vápenatý, síran hořečnatý, voda pro injekci, kyselina sírová a hydroxid sodný (k úpravě pH).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Obsahuje 8 ampulek.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte jak příbalovou informaci přípravku Tobramycin PARI, tak pokyny k použití ručního rozprašovače Tolero.

Inhalační podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1350/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

AMPULKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tobramycin PARI 170 mg roztok k rozprašování
Tobramycinum
Inhalační podání

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PARI Pharma GmbH

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Tobramycin PARI 170 mg roztok k rozprašování Tobramycinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoliv další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Tobramycin PARI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tobramycin PARI používat
3. Jak se přípravek Tobramycin PARI používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tobramycin PARI uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Tobramycin PARI a k čemu se používá

Co je přípravek Tobramycin PARI

Přípravek Tobramycin PARI obsahuje antibiotikum nazývané tobramycin. Patří do třídy antibiotik nazývaných aminoglykosidy.

K čemu se přípravek Tobramycin PARI používá

Přípravek Tobramycin PARI se používá u pacientů s cystickou fibrózou ve věku 6 let a starších k léčbě plicních infekcí způsobených bakterií nazývanou *Pseudomonas aeruginosa*.

Pseudomonas aeruginosa je bakterie, která často infikuje plíce pacientů s cystickou fibrózou v určitém období jejich života. Pokud nebude infekce řádně léčena, bude nadále poškozovat plíce a způsobovat další dýchací obtíže.

Jak přípravek Tobramycin PARI působí

Když inhalujete přípravek Tobramycin PARI, antibiotikum se může dostat přímo do plic a bojovat s bakteriemi způsobujícími infekci. Působí tak, že narušuje tvorbu bílkovin, které bakterie potřebují ke stavbě svých buněčných stěn. To bakterie poškodí a nakonec i zabije.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tobramycin PARI používat

Nepoužívejte přípravek Tobramycin PARI:

- jestliže jste alergický(a) (přecitlivělý(á)) na tobramycin, na jakýkoliv typ aminoglykosidových antibiotik nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud je to váš případ, oznamte to svému lékaři před použitím přípravku Tobramycin PARI.

Upozornění a opatření

Poradte se se svým lékařem, pokud jste někdy měl(a) kterýkoliv z následujících stavů:

- potíže se sluchem (včetně ušních šelestů a závratí)

- ledvinové obtíže
- pocit tísně na hrudi
- krev ve sputu (hlenovitá hmota, kterou vykašláváte)
- svalovou slabost, která přetrvává nebo se během doby zhoršuje, příznak většinou dávaný do souvislosti se stavu, jako jsou myasthenia (svalová slabost) nebo Parkinsonova choroba.

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného, oznamte to svému lékaři před použitím přípravku Tobramycin PARI.

Pokud máte problémy se sluchem nebo s funkcí ledvin, lékař vám může odebrat vzorky krve, aby sledoval množství přípravku Tobramycin PARI ve vašem těle.

Inhalování léků může způsobit pocit tísně na hrudi v důsledku zúžení dýchacích cest, to se může přihodit i s přípravkem Tobramycin PARI. Lékař vám může doporučit používání jiných vhodných léčivých přípravků k rozšíření dýchacích cest před použitím přípravku Tobramycin PARI.

Kmeny bakterií *Pseudomonas* se mohou po určité době stát rezistentními (necitlivými) na léčbu antibiotikem. To znamená, že přípravek Tobramycin PARI nemusí po určité době tak dobře působit, jak by měl. Jestliže se toho obáváte, pohovořte si o tom se svým lékařem.

Pokud rovněž používáte tobramycin nebo jiné aminoglykosidové antibiotikum v injekční formě, může to zvyšovat riziko nežádoucích účinků a lékař to bude podle potřeby sledovat.

Děti

Léčivý přípravek není určen k použití u dětí mladších 6 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Tobramycin PARI

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Následující léčiva neužívejte, pokud používáte přípravek Tobramycin PARI:

- furosemid, diuretikum (tablety zvyšující tvorbu a vylučování moči)
- jiná léčiva s diuretickým účinkem, jako jsou močovina nebo mannitol
- jiná léčiva, která mohou poškodit ledviny nebo sluch:
 - amfotericin B, cefalotin, polymyxiny (slouží k léčbě mikrobiálních infekcí), cyklosporin, takrolimus (slouží ke snížení aktivity imunitního systému). Tato léčiva mohou poškodit ledviny.
 - sloučeniny platiny, jako jsou karboplatina a cisplatina (používají se k léčbě některých forem zhoubných nádorových onemocnění). Tato léčiva mohou poškodit ledviny a sluch.

Dále uvedené léky mohou zvyšovat rizika škodlivých účinků, pokud vám budou podávány během současného injekčního podávání tobramycinu nebo jiných aminoglykosidových antibiotik:

- anticholinesterázy, jako jsou neostigmin a pyridostigmin (používané k léčbě svalové slabosti) nebo botulotoxin. Tyto léky mohou způsobovat svalovou slabost nebo její zhoršení.

Pokud užíváte jeden či více shora uvedených léků, informujte o tom svého lékaře předtím, než budete používat přípravek Tobramycin PARI.

Přípravek Tobramycin PARI nemíste ani neředit s jiným lékem ve svém ručním rozprašovači Tolero, který je dodáván společně s přípravkem Tobramycin PARI.

Pokud používáte několik různých způsobů léčby cystické fibrózy, provádějte to v následujícím pořadí:

1. bronchodilatační (průdušky rozšiřující) léčba, například salbutamol
 2. fyzioterapie hrudníku
 3. jiné inhalované léky
 4. přípravek Tobramycin PARI
- Ověřte si toto pořadí u svého lékaře.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Není známo, zda inhalování tohoto léčivého přípravku během těhotenství způsobuje nežádoucí účinky. Pokud budete tobramycin a další aminoglykosidová antibiotika dostávat v injekční formě, může to poškodit nenarozené dítě a způsobit hluchotu a ledvinové obtíže.

Pokud kojíte, poraďte se s lékařem, než začnete tento léčivý přípravek používat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

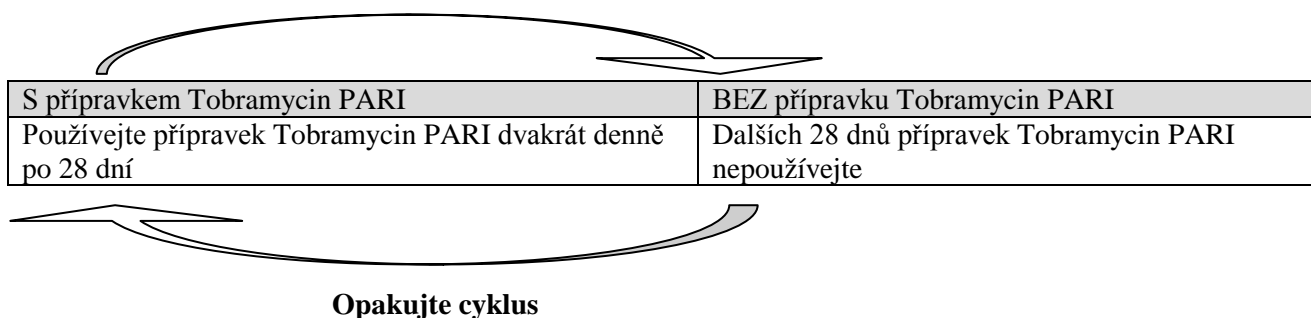
Neočekává se, že přípravek Tobramycin PARI ovlivní vaši schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Tobramycin PARI používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Doporučená dávka přípravku jsou dvě ampulky každý den (jedna ráno a jedna večer) po 28 dnů.

- Dávka je stejná pro všechny osoby ve věku 6 let a starší.
- Inhalujte ústy celý obsah jedné ampulky ráno a druhé ampulky večer pomocí ručního inhalátoru Tolero.
- Nejlepší je, aby se interval mezi dvěma dávkami co nejvíce blížil 12 hodinám, ale tento interval musí být nejméně 6 hodin.
- Poté, co jste používal(a) svůj přípravek po 28 dnů, následuje 28denní přestávka, během níž nebudete inhalovat žádný přípravek Tobramycin PARI. Poté zahájíte další cyklus (jak je znázorněno na obrázku).
- Je důležité, abyste dodržoval(a) používání přípravku dvakrát denně během 28 dnů s léčbou a abyste dodržoval(a) 28denní cyklus s léčbou /28denní cyklus bez léčby.

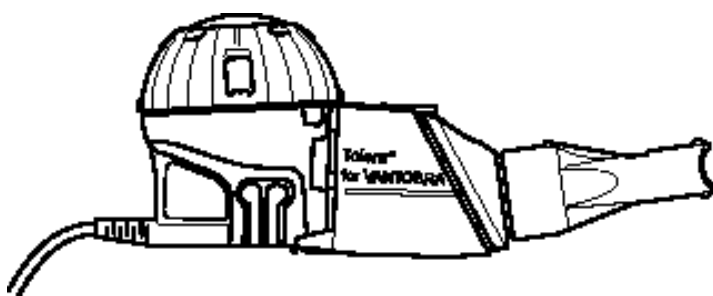


Pokračujte v používání přípravku Tobramycin PARI tímto cyklickým způsobem tak dlouho, jak Vám lékař určí.

Pokud budete mít dotazy ohledně délky používání přípravku Tobramycin PARI, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka.

Příprava přípravku Tobramycin PARI k inhalaci

- Přípravek Tobramycin PARI používejte pouze s ručním rozprašovačem Tolero zobrazeným na následujícím obrázku, abyste měl(a) jistotu, že inhalujete správnou dávku. Nepoužívejte ruční rozprašovač Tolero pro žádný jiný lék.
- Před použitím si přečtěte pokyny k použití dodávané s ručním rozprašovačem.



- Ujistěte se, že máte regulátor eFlowrapid nebo eBase k připojení ručního rozprašovače Tolero. Příslušný regulátor vám může předepsat ošetřující lékař nebo si jej můžete zakoupit samostatně.
- Omyjte si důkladně ruce mýdlem a vodou.
- Vyjměte jednu ampulku přípravku Tobramycin PARI ze sáčku z hliníkové folie těsně před inhalací.
- Uchovávejte zbývající přípravek v chladničce v původní krabičce.
- Položte všechny díly ručního rozprašovače Tolero na čistý, suchý papírový nebo látkový ručník. Dbejte na to, aby byl ruční rozprašovač na rovném, stabilním povrchu.
- Sestavte ruční rozprašovač Tolero podle obrázku v pokynech pro použití ručního rozprašovače.
- Držte ampulku ve svislé poloze a lehce na ní poklepejte předtím, než odlomíte horní část ampulky, aby nedošlo k rozlítí. Vyprázdňte obsah jedné ampulky do nádobky na lék ručního rozprašovače.
- Začněte s léčbou vsedě ve vzpřímené poloze v dobře větrané místnosti. Držte ruční rozprašovač ve vodorovné poloze a normálně dýchejte ústy. Nedýchejte nosem. Pokračujte v pohodlném nadechování a vydechování až do ukončení léčby. Po podání veškerého léku uslyšíte tón informující, že je „léčba dokončena“.
- Pokud budete potřebovat léčbu z jakéhokoliv důvodu přerušit, stiskněte a přidržte tlačítko On/Off (zapnuto/vypnuto) na celou jednu sekundu. Chcete-li léčbu začít znovu, stiskněte a přidržte tlačítko On/Off (zapnuto/vypnuto) opět na jednu celou sekundu, aby se léčba obnovila.
- Ruční rozprašovač Tolero se musí vyčistit a dezinfikovat způsobem uvedeným v pokynech k použití přístroje.
- Používejte nový ruční rozprašovač Tolero pro každý léčebný cyklus (28 dnů s léčbou), rozprašovač je dodáván s léčivým přípravkem.

Nepoužívejte alternativní netestovaný inhalační systém, protože může změnit množství léčiva, které se dostane do plic. To může ovlivnit účinnost a bezpečnost přípravku.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Tobramycin PARI, než jste měl(a)

Pokud vdechnete příliš mnoho přípravku Tobramycin PARI, může se objevit chrapot. Informujte o tom co nejdříve svého lékaře. Pokud přípravek Tobramycin PARI požijete, je nepravděpodobné, že by to způsobilo závažné obtíže, protože se tobramycin ze žaludku špatně vstřebává, přesto o tom co nejdříve informujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Tobramycin PARI

Pokud zapomenete použít přípravek Tobramycin PARI a zbývá-li do vaší příští dávky více než 6 hodin, použijte svoji dávku co nejdříve. Jinak počkejte na svoji další dávku. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Tobramycin PARI

Nepřestávejte používat přípravek Tobramycin PARI, pokud vám to ošetřující lékař nedoporučí, jinak byste mohl(a) ztratit dostatečnou kontrolu nad plicní infekcí a mohlo by dojít k jejímu zhoršení.

Máte-li jakékoliv další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné

- tíseň na hrudi s dýchacími obtížemi (vzácné, postihuje až 1 z 1000 osob)
- alergické reakce včetně kopřivky a svědění (velmi vzácné, postihují až 1 z 10000 osob).

Pokud se objeví kterýkoliv z výše uvedených účinků, přestaňte používat přípravek Tobramycin PARI a okamžitě o tom informujte svého lékaře.

Lidé s cystickou fibrózou mohou mít mnoho příznaků nemoci. Ty se mohou stále vyskytovat během používání přípravku Tobramycin PARI, ale neměly by být tak časté nebo horší než dříve.

Pokud se vám bude zdát, že se základní plicní onemocnění zhoršilo v době, kdy používáte přípravek Tobramycin PARI, informujte o tom neprodleně svého lékaře.

Mezi ostatní nežádoucí účinky mohou patřit:

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- dušnost
- změna hlasu (chrapot)
- zhoršení kašle
- bolest v krku

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1000)

- laryngitida (zánět hrtanu, který může způsobit změnu hlasu, bolest v krku a polykací obtíže)
- ztráta hlasu
- bolest hlavy, slabost
- krvácení z nosu, zvýšená nosní sekrece (rýma)
- ušní šelest (normálně přechodný), ztráta sluchu, závrať
- vykašlávání krve, větší tvorba sputa než obvykle, nepříjemný pocit na hrudi, astma, horečka
- poruchy chuti, pocit na zvracení, vředy v ústech, zvracení, ztráta chuti k jídlu
- vyrážka
- bolest na hrudi nebo celková bolest
- zhoršení výsledků při testu funkce plic

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 10000)

- kvasinkové infekce v ústech či krku, například moučnivka
- otok lymfatických (mízních) žláz
- spavost
- bolest ucha, problémy s uchem
- hyperventilace (prohloubené zrychlené dýchání), nízké hladiny kyslíku v krvi, zánět vedlejších nosních dutin
- průjem, bolest žaludku a v okolí žaludku
- červené puchýřky, pupeny na kůži
- kopřivka, svědění
- bolest zad
- celkový pocit nemoci

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Tobramycin PARI uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na ampulce, sáčku nebo na krabičce za „Použitelné do“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Pokud nebudete mít k dispozici chladničku (například když lék přepravujete), můžete uchovávat krabičku s lékem (otevřené a neotevřené sáčky) při teplotě do 25 °C až po 4 týdny. Pokud byl přípravek uchováván při pokojové teplotě delší dobu než 4 týdny, musí být rovněž zlikvidován podle místních požadavků.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je roztok zakalený, nebo pokud jsou v něm částice.

Otevřenou ampulku nikdy neuchovávejte. Po otevření ampulku okamžitě použijte a jakýkoliv zbývajíc přípravek je nutné zlikvidovat.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Tobramycin PARI obsahuje

- Léčivou látkou je tobramycinum. Jedna ampulka obsahuje tobramycinum 170 mg jako jednotlivou dávku.
- Dalšími složkami (pomocnými látkami) jsou: chlorid sodný, chlorid vápenatý, síran hořečnatý, voda pro injekci, kyselina sírová a hydroxid sodný (k úpravě pH).

Jak přípravek Tobramycin PARI vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Tobramycin PARI roztok k rozprašování je dodáván v ampulce připravený k použití.

Přípravek Tobramycin PARI je čirý až nažloutlý roztok, který se může změnit až na tmavší žlutou barvu. Tím se nezmění způsob, jak přípravek Tobramycin PARI působí, za předpokladu, že byly dodrženy pokyny k uchování.

Ampulky jsou baleny do sáčků. Jeden sáček obsahuje osm ampulek, což vystačí na čtyři dny léčby.

Přípravek Tobramycin PARI je k dispozici s ručním rozprašovačem Tolero. Dodává se v krabičce, která obsahuje dvě vnitřní krabičky, v jedné je léčivý přípravek (56 ampulek s roztokem k rozprašování v 7 sáčcích) a v druhé je ruční rozprašovač. Balení stačí na jeden cyklus léčby trvajíc 28 dnů.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Německo

Tel: +49 89 – 74 28 46 - 10
Fax: +49 89 – 74 28 46 30
E-mail: info@paripharma.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Příloha IV

Závěry o podobnosti a odlišnosti předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Podobnost**

Výbor CHMP je toho názoru, že přípravek Tobramycin PARI je podobný registrovanému léčivému přípravku (registrovaným léčivým přípravkům) pro vzácná onemocnění ve smyslu článku 3 nařízení Komise (ES) č. 847/2000, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.

- **Odlišnost**

Výbor CHMP je toho názoru, že v souladu s článkem 8 nařízení (ES) č. 141/2000 byla doložena tato odlišnost uvedená v čl. 8 odst. 3 nařízení (ES) č. 141/2000, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení: držitel rozhodnutí o registraci přípravku Tobi Podhaler dal souhlas žadateli.