

BILAG I
PRODUKTRESUMÈ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tobramycin PARI 170 mg nebuliser-opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver enkeltdosis ampul med 1,7 ml indeholder 170 mg tobramycin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Nebuliser-opløsning.

En klar til let gul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tobramycin PARI er indiceret til behandlingen af kronisk lungeinfektion, der skyldes *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter i alderen 6 år og opefter med cystisk fibrose (CF).

Officiel vejledning i korrekt anvendelse af antibakterielle midler bør tages i betragtning.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Dosis af Tobramycin PARI er den samme for alle patienter i den godkendte aldersgruppe, uanset alder eller vægt. Den anbefalede dosis er én ampul (170 mg/1,7 ml) administreret to gange daglig (dvs. den totale daglige dosis er 2 ampuller) i 28 dage. Doseringsintervallerne bør være så tæt som muligt på 12 timer og ikke under 6 timer.

Tobramycin PARI tages i skiftende cyklusser på 28 dage. En 28-dages cyklus med aktiv behandling (on-treatment periode) og 28 dages hvile fra behandling (off-treatment periode) bør opretholdes.

Oversprungne doser

I tilfælde af en oversprungen dosis med mindst 6 timer tilbage indtil den næste dosis, bør patienten inhalere dosen så snart som muligt. Hvis der er mindre end 6 timer tilbage til den næste planlagte dosis, bør patienten vente til den næste dosis og ikke inhalere mere for at kompensere for den oversprungne dosis.

Varighed af behandlingen

Behandlingen bør fortsættes på en cyklisk basis lige så længe, som lægen skønner, at patienten drager klinisk fordel af behandlingen, idet det tages i betragtning, at sikkerhedsdata på længere sigt ikke er tilgængelige for Tobramycin PARI. Hvis klinisk forværring af pulmonær status er tydelig, bør yderligere eller alternativ anti-pseudomonal behandling overvejes. Se også oplysninger om klinisk fordel og tolerabilitet i pkt. 4.4, 4.8 og 5.1.

Særlige populationer

Ældre patienter (≥ 65 år)

Der er utilstrækkelige data om denne population til at understøtte en anbefaling for eller imod dosisjustering.

Nedsat nyrefunktion

Der er ingen data om denne population til at understøtte en anbefaling for eller imod dosisjustering af Tobramycin PARI. Der henvises også til oplysninger om nefrotoksicitet i pkt. 4.4 og oplysning om udskillelse i pkt. 5.2.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført nogen forsøg hos patienter med nedsat leverfunktion. Da tobramycin ikke metaboliseres, forventes der ikke en virkning på nedsat leverfunktion ved eksponering for tobramycin.

Patienter efter organtransplantation

Der eksisterer ikke tilstrækkelige data for brugen af inhaleret tobramycin hos patienter efter organtransplantation. Der kan ikke gives nogen anbefaling for eller mod dosisjustering for patienter efter organtransplantation.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende TOBRAMYCIN PARI hos børn under 6 år.

Administration

Brug ved inhalation.

Tobramycin PARI administreres som inhalation ved brug af Tolero nebuliser-håndsættet, der leveres i pakningen. For nærmere instruktioner om brugen, se pkt. 6.6.

Tobramycin PARI må ikke administreres ad nogen anden vej eller ved brug af nogen anden anordning end den, der leveres i pakningen. Brugen af et alternativt, ikke-testet nebuliser-system kan ændre det aktive stofs pulmonære aflejring. Og dette kan dermed ændre produktets effekt og sikkerhed.

Hvor patienter får adskillige inhalerede lægemidler og lungefysioterapi, anbefales det at Tobramycin PARI anvendes til sidst.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ototoksicitet

Ototoksicitet, manifesteret som både auditorisk toksicitet (høretab) og vestibulær toksicitet, er blevet rapporteret med parenterale aminoglycosider. Vestibulær toksicitet kan manifestere sig som vertigo, ataxi eller svimmelhed. Tinnitus kan være et varslende symptom på ototoksicitet, og fremkomst af dette symptom bør derfor berettige til forsigtighed.

Auditorisk toksicitet, målt ved klager over høretab eller ved audiometriske evalueringer, blev observeret med parenterale aminoglycosider og skal også tages i betragtning ved inhalation som administrationsmåde. I u-blindede forsøg og erfaring efter markedsføring, har nogle patienter med en anamnese for længerevarende tidligere eller samtidig brug af intravenøse aminoglycosider oplevet høretab. Lægerne bør tage potentialet for aminoglycosider til at medføre vestibulær og cochleær toksicitet i betragtning og foretage passende vurderinger af auditorisk funktion under behandling med Tobramycin PARI.

Hos patienter med en prædisponerende risiko grundet tidligere længerevarende behandling med systemisk aminoglycosid, kan det være nødvendigt at overveje audiologisk vurdering inden indledning af behandling med Tobramycin PARI. Hvis en patient rapporterer tinnitus eller høretab under behandling med aminoglycosid, bør lægen overveje at henvise dem til audiologisk vurdering.

Nefrotoksicitet

Nefrotoksicitet er blevet forbundet med behandling med parenteralt aminoglycosid. Der var intet bevis for nefrotoksicitet under klinisk afprøvning med inhaleret tobramycin og Tobramycin PARI. Der bør udvises forsigtighed ved ordination af Tobramycin PARI til patienter med kendt eller mistanke om renal dysfunktion. I henhold til nuværende klinisk praksis bør baseline nyrefunktion vurderes. Urea- og kreatininniveauer bør genvurderes efter hver 6. fuldførte cyklus Tobramycin PARI terapi (180 dage med behandling med nebuliseret aminoglycosid).

Monitoring af serum-tobramycinkoncentrationer

Patienter med kendt eller mistanke om auditorisk eller renal dysfunktion bør monitoreres for serum-tobramycinkoncentrationer. Hvis oto- eller nefrotoksicitet forekommer hos en patient, der får Tobramycin PARI, bør behandling med tobramycin seponeres, indtil serum-koncentrationen falder til under 2 µg/ml.

Serum-koncentrationer højere end 12 µg/ml er forbundet med tobramycintoksicitet og behandlingen bør seponeres, hvis koncentrationerne overskrider dette niveau.

Serum-koncentrationen af tobramycin bør kun monitoreres ved brug af validerede metoder. Blodprøvetagning med finger-prik anbefales ikke på grund af risikoen for kontaminering af prøven.

Bronkospasme

Bronkospasme kan forekomme ved inhalation af lægemidler og er blevet rapporteret ved brugen af nebuliseret tobramycin. Bronkospasme bør behandles på passende medicinsk måde.

Den første dosis Tobramycin PARI bør anvendes under overvågning af en læge, efter at der er taget en bronkodilatator, hvis dette er en del af det nuværende regimen for patienten. FEV₁ bør måles før og efter nebulisering.

Hvis der er tegn på terapi-induceret bronkospasme, bør lægen omhyggeligt evaluere, om fordelene ved fortsat brug af Tobramycin PARI opvejer risici for patienten. Hvis der er mistanke om et allergisk respons, bør Tobramycin PARI seponeres.

Neuromuskulære lidelser

Tobramycin PARI bør anvendes med stor forsigtighed hos patienter med neuromuskulære lidelser, såsom Parkinsonisme eller andre tilstande karakteriseret ved myastheni, inklusive myasthenia gravis, da aminoglycosider kan forværre muskelsvaghed grundet en potentiel curare-lignende virkning på den neuromuskulære funktion.

Hæmoptyse

Inhalation af nebuliseret tobramycinopløsning kan inducere en hosterefleks. Behandlingen med Tobramycin PARI hos patienter med aktiv, kraftig hæmoptyse bør kun startes op, hvis fordelene ved behandlingen menes at opveje risici for at inducere yderligere blødning.

Udvikling af resistens

Udviklingen af antibiotika-resistent *P. aeruginosa* og superinfektion med andre patogener repræsenterer potentielle risici forbundet med antibiotisk behandling. Udvikling af resistens under behandling med inhaleret tobramycin kunne begrænse behandlingsmulighederne under akutte forværringer. Dette bør monitoreres.

Andre forsigtighedsregler

Patienter, der får samtidig parenteral aminoglycosidbehandling (eller nogen medicin, der påvirker renal udskillelse, såsom diuretika), bør passende monitoreres klinisk, idet der tages højde for risikoen for kumulativ toksicitet. Dette omfatter monitorering af serum-koncentrationer af tobramycin.

Sikkerheds- og effektdata er ikke blevet genereret hos patienter koloniseret med *Burkholderia cepacia*.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser. Baseret på interaktionsprofilen for tobramycin efter intravenøs og aerosoliseret administration, anbefales samtidig og/eller sekventiel anvendelse af Tobramycin PARI ikke sammen med andre lægemidler med nefrotoksisk eller ototoksisk potentiale, såsom:

- amphotericin B, cefalotin, ciclosporin, tacrolimus, polymyxiner (risiko for øget nefrotoksicitet);
- platin-forbindelser (risiko for øget nefrotoksicitet og ototoksicitet);

Samtidig anvendelse af Tobramycin PARI med diuretiske forbindelser (såsom ethacrynsyre, furosemid, urea eller mannitol) anbefales ikke. Sådanne forbindelser kan forstærke aminoglycosid toksicitet ved ændring af antibiotiske koncentrationer i serum og væv (se pkt. 4.4).

Andre lægemidler, der er rapporteret at øge den potentielle toksicitet ved parenteralt administrerede aminoglycosider omfatter:

- anticholinesteraser, botulinum toksin (neuromuskulære virkninger).

I kliniske forsøg fortsatte patienter, der brugte inhaleret tobramycin, med at tage dornase alfa, bronkodilatatorer, inhalerede kortikosteroider og makrolider. Der blev ikke identificeret nogen tegn på lægemiddelinteraktioner med disse lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er begrænsede data fra den parenterale anvendelse af tobramycin hos gravide kvinder. Der er ingen sufficente data fra anvendelsen af tobramycin administreret ved inhalation hos gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer ikke en teratogen effekt af tobramycin (se pkt. 5.3). Aminoglycosider kan imidlertid medføre føtal skade (f.eks. kongenital døvhed og nefrotoksicitet), når der opnås høje, systemiske koncentrationer hos en gravid kvinde. Systemisk eksponering efter inhalation af Tobramycin PARI er meget lav (se pkt. 5.2). Hvis Tobramycin PARI anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun tager Tobramycin PARI, bør hun oplyses om de potentielle farer for føtus.

Tobramycin PARI bør ikke anvendes under graviditet, medmindre fordelene for moderen opvejer risici for føtus eller det lille barn.

Amning

Tobramycin udskilles i human modermælk efter systemisk administration. Mængden af tobramycin udskilt i human modermælk efter administration som inhalation kendes ikke, selvom den skønnes at være meget lav, når man tager den lave systemiske eksponering i betragtning. På grund af potentialet for ototoksicitet og nefrotoksicitet hos spædbørn, bør der træffes en beslutning om enten at stoppe amning eller fortsætte behandling med Tobramycin PARI, idet vigtigheden af behandlingen af moderen tages i betragtning.

Fertilitet

Der blev ikke observeret nogen effekt på mandlig eller kvindelig fertilitet i dyreforsøg efter subkutan administration (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tobramycin PARI påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

I kontrollerede kliniske afprøvninger med Tobramycin PARI var de hyppigste bivirkningsreaktioner hos patienter med cystisk fibrose med *P. aeruginosa* infektion hoste og dysfoni.

Klinisk erfaring med tobramycin nebuliser-opløsninger rapporterer dysfoni og tinnitus hos patienter behandlet med tobramycin. Episoderne med tinnitus var forbigående og forsvandt uden seponering af behandling med tobramycin.

Fra tid til anden kan patienter med en anamnese med længerevarende tidligere eller samtidig brug af intravenøse aminoglycosider opleve høretab. Parenterale aminoglycosider er blevet sat i forbindelse med overfølsomhed, ototoksicitet og nefrotoksicitet (se pkt. 4.4).

Længerevarende sikkerhedsdata forefindes ikke for Tobramycin PARI (se også pkt. 5.1).

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningsreaktioner rapporteret for tobramycin nebuliser-opløsning er angivet i tabel 1.

Bivirkningsreaktioner er angivet i henhold til systemorganklasser i MedDRA. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningsreaktionerne rangeret efter hyppighed med de hyppigste reaktioner først. Inden for hver hyppighedsgruppering vises bivirkningsreaktionerne i rækkefølge af faldende alvorlighed. Derudover gives den tilsvarende hyppighedskategori ved brug af følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$); Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); Meget sjælden ($< 1/10.000$).

Tabel 1 Bivirkningsreaktioner

| Systemorganklasse | Hyppighedskategori | Bivirkning |
|---|--------------------|-------------------------------------|
| Infektioner og parasitære sygdomme | | |
| | Sjælden | Laryngitis |
| | Meget sjælden | Svampeinfektion Oral candidiasis |
| Blod og lymfesystem | | |
| | Meget sjælden | Lymfadenopati |
| Immunsystemet | | |
| | Meget sjælden | Overfølsomhed |
| Metabolisme og ernæring | | |
| | Sjælden | Anorexi |
| Nervesystemet | | |
| | Sjælden | Svimmelhed Afon Hovedpine |
| | Meget sjælden | Somnolens |
| Øre og labyrint | | |
| | Sjælden | Høretab Tinnitus |
| | Meget sjælden | Øresmerter Ørelidelser |
| Vaskulære sygdomme | | |
| | Sjælden | Hæmoptyse Epistaxis |

| | | |
|--|-----------------|--|
| Luftveje, thorax og mediastinum | | |
| | Ikke almindelig | Dyspnø Dysfoni Pharyngitis Hoste |
| | Sjælden | Astma Lungelidelse Ubehag i brystet Produktiv hoste Rhinitis Bronkospasme |
| | Meget sjælden | Hypoxi Hyperventilation Sinusitis |
| Mave-tarm-kanalen | | |
| | Sjælden | Opkastning Ulceration i munden Kvalme Dysgeusi |
| | Meget sjælden | Diarré Abdominalsmerter |
| Hud og subkutane væv | | |
| | Sjælden | Udslæt |
| | Meget sjælden | Urticaria Pruritus |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | | |
| | Meget sjælden | Rygsmerte |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | | |
| | Sjælden | Astheni Pyrexia Smerter Brystsmerter |
| | Meget sjælden | Utilpashed |
| Undersøgelser | | |
| | Sjælden | Nedsat lungefunktionstest |

Pædiatrisk population

Der var ingen forskel i sikkerhedsprofilen mellem pædiatrisk og voksen patientpopulation behandlet med Tobramycin PARI.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Administration ved inhalation resulterer i lav systemisk biotilgængelighed af tobramycin. Symptomer på aerosol overdosering kan omfatte kraftig hæshed.

I tilfælde af indtagelse af Tobramycin PARI ved et uheld er toksicitet usandsynlig, da tobramycin bliver ringe absorberet fra en intakt mave-tarm-kanal.

I tilfælde af utilsigtet administration af Tobramycin PARI intravenøst, kan tegn og symptomer på parenteral tobramycin overdosering forekomme, inklusive svimmelhed, tinnitus, vertigo, tab af hørelse, åndedrætsbesvær og/eller neuromuskulær blokering og nedsat nyrefunktion.

Akut toksicitet bør behandles med øjeblikkelig seponering af Tobramycin PARI og baseline tests for nyrefunktion bør foretages. Vurdering af tobramycin serum-koncentrationer kan være en hjælp ved monitorering af overdosering. I tilfælde af enhver overdosering bør muligheden for lægemiddelinteraktioner med ændring i eliminationen af Tobramycin PARI eller andre lægemidler overvejes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, aminoglycosid antibakterielle midler.

ATC-kode: J01GB01

Virkningsmekanisme

Tobramycin er et aminoglycosid antibiotikum fremstillet af *Streptomyces tenebrarius*. Det virker primært ved at forstyrre proteinsyntesen ledende til ændret permeabilitet af cellemembranen, progressiv forstyrrelse af cellekappen og eventuelt celledød. Det er baktericid ved koncentrationer lig med eller en anelse større end hæmningskoncentrationer.

Breakpoints

Fastlagte breakpoints for følsomhed ved parenteral administration af tobramycin er u hensigtsmæssige ved den aerosolbaserede administration af lægemidlet. Sputum fra patienter med cystisk fibrose udviser en hæmmende virkning på den lokale, biologiske aktivitet af nebuliserede aminoglycosider. Det nødvendiggør spytkoncentrationer efter behandling med aerosoliseret tobramycin at være ti til femogtyve gange over den mindst hæmmende koncentration (MIC) for både *P. aeruginosa* vækstsuppression og kontrol af baktericid aktivitet. I kontrollerede kliniske afprøvninger opnåede 97 % af patienterne, der fik tobramycin nebuliseropløsning spytkoncentrationer 10 gange den højeste *P. aeruginosa* MIC dyrket fra patienten, og 95 % af patienterne, der fik tobramycin nebuliseropløsning, opnåede 25 gange den højeste MIC.

Følsomhed

I fravær af breakpoints for konventionel følsomhed for den nebuliserede administrationsvej, skal der udvises forsigtighed ved definering af organismer som følsomme eller ikke-følsomme over for nebuliseret tobramycin.

I kliniske forsøg med TOBI viste de fleste patienter med *P. aeruginosa* isolater med tobramycin MIC'er < 128 µg/ml ved baseline forbedret lungefunktion efter behandling med TOBI. Patienter med en *P. aeruginosa* isolat med MIC ≥ 128 µg/ml ved baseline har mindre sandsynlighed for at vise et klinisk respons. Imidlertid havde syv ud af 13 patienter (54 %) i de placebo-kontrollerede afprøvninger, som opnåede isolater med MIC'er på ≥ 128 µg/ml under brug af TOBI, forbedring af lungefunktionen.

Baseret på *in-vitro* data og/eller erfaring fra kliniske afprøvninger, kan organismernes forbundet med lungeinfektioner i CF forventes at respondere på behandling med Tobramycin PARI som følger:

| | |
|-----------|---|
| Følsomme | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> |
| Ufølsomme | <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes xylosoxidans</i> |

Behandling med 28 dage med og 28 dage uden dosisregime i kliniske forsøg viste, at en lille, men tydelig øgning i tobramycin, amikacin og gentamicin MIC'er for *P. aeruginosa* isolater testet. Hver yderligere 6 måneders behandling resulterede i trinvis øgninger lig i størrelse til de, der blev observeret i de 6-måneders kontrollerede forsøg. Den mest fremtrædende aminoglycosid resistensmekanisme set hos *P. aeruginosa* isoleret fra kronisk inficerede CF-patienter, er impermeabilitet, defineret ved en generel mangel på følsomhed over for alle aminoglycosider. *P. aeruginosa* isoleret fra CF-patienter har også vist sig at udvise adaptiv aminoglycosidresistens, der karakteriseres ved en tilbagevenden til følsomhed, når antibiotikummet fjernes.

Andre oplysninger

Der er intet bevis for, at patienter behandlet op til 18 måneder med tobramycin nebuliser-opløsning var udsat for større risiko for at pådrage sig *B. cepacia*, *S. maltophilia* eller *A. xylosoxidans*, end det kunne forventes hos ubehandlede patienter. *Aspergillus* arter blev hyppigere frembragt fra spytet hos behandlede patienter. Kliniske følgetilstande, såsom Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA), blev imidlertid rapporteret sjældent og med samme hyppighed som i kontrolgruppen.

Aerosol karakteristika

Tabel 2: Sammenlignende ydelsesdata for den kliniske test og reference-batches: Tobramycin PARI/Tolero nebuliser håndsæt¹ og TOBI/PARI LC PLUS².

| Ydelsesparameter/lægemiddel/anordning kombination | Tobramycin PARI/Tolero | TOBI/PARI LC PLUS |
|---|------------------------|-------------------|
| Totalt leveret lægemiddel [mg±SD] | 96 ± 4,4 | 101 ± 8,5 |
| Respirérbar dosis < 5 µm [mg±SD] | 72 ± 6,5 | 65 ± 7,1 |
| Hastighed for leveret lægemiddel [mg/min] | 27 ± 5,0 | 7 ± 0,9 |
| Mass Median Aerodynamic Diameter [µm ± SD] | 3,8 ± 0,3 | 3,6 ± 0,4 |
| Geometrisk standardafvigelse ±SD | 1,5 ± 0,0 | 2,3 ± 0,2 |
| Nebulisationstid [min] | 3,9 ± 0,6 | 15,3 ± 0,6 |

* Resultater fra respirationssimulation og kaskadeimpaktormålinger

¹ tilsluttet en eBase eller eFlow *rapid* controller

² tilsluttet en PARI Boy SX kompressor

Leveringshastigheden for lægemiddel af Tobramycin PARI er uafhængig af det anvendte åndedrætsmønster, dvs. voksen eller barn som kontrast til PARI LC PLUS jet nebuliseren.

Klinisk virkning og sikkerhed

Begrænsede data fra ét kontrolleret klinisk forsøg over én behandlingscyklus indikerer, at forbedringen i lungefunktion blev opretholdt over baseline under 28-dages perioden uden behandling.

Som et resultat af forsøg 12012.101, øgedes forbedring i lungefunktion FEV1 % forudsagt relativt til baseline med 8,2 ± 9,4 % under Tobramycin PARI og med 4,8 ± 9,6 % under referencebehandlingen i den første behandlingscyklus visende non-inferior (p=0.0005) effekt. CFU-reduktion som en indikator for suppression af *P. aeruginosa* var sammenlignelig for Tobramycin PARI og referenceproduktet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og fordeling

Den systemiske eksponering over for tobramycin efter inhalation af Tobramycin PARI forventes at fremkomme primært fra den inhalerede del af lægemidlet, da tobramycin ikke absorberes i nogen videre udstrækning, når det gives via den orale vej. Inhalation af nebuliseret tobramycin frembringer høje spytkoncentrationer og lave plasmaniveauer.

For sammenlignelige aerosoldata henvises der til Tabel 2 i pkt. 5.1

Ved slutningen af en 4-ugers doseringscyklis med Tobramycin PARI (170 mg/1,7 ml to gange daglig) hos patienter med cystisk fibrose, nåedes maksimum tobramycin plasmakoncentrationer ($C_{maks.}$) på $1,27 \pm 0,81$ $\mu\text{g/ml}$ cirka én time efter inhalation. Spyt-koncentrationer var højere og mere variable med $C_{maks.}$ på $1,951 \pm 2,187$ $\mu\text{g/g}$. Efter administration af en enkelt dosis Tobramycin PARI 170 mg til raske frivillige blev $C_{maks.}$ på $1,1 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ nået efter en $T_{maks.}$ på cirka 4 timer.

Fordeling

Mindre end 10 % tobramycin er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation

Tobramycin metaboliseres ikke og udskilles primært uændret i urinen.

Elimination

Eliminationen af tobramycin administreret ad inhalationsvejen er ikke blevet undersøgt.

Efter intravenøs administration, elimineres systemisk absorberet tobramycin ved glomerulær filtration. Eliminationshalveringstiden for tobramycin fra serum er cirka 2 timer.

Uabsorberet tobramycin efter administration ved inhalation er sandsynligvis elimineret primært i det ekspektorerede sputum.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser, at hovedfare for mennesker, baseret på konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet, består af renal toksicitet og ototoksicitet. I toksicitetsstudier efter gentagne doser er det blevet påvist, at målorganer for toksicitet er funktionen af nyrerne og vestibular/cochlear funktioner. Generelt ses toksicitet ved højere systemiske tobramycin-niveauer, end der forefindes ved inhalation af den anbefalede kliniske dosis.

Der er ikke foretaget nogen studier over reproduktionstoksicitet med tobramycin administreret ved inhalation. Subkutan administration med doser på 100 mg/kg/dag hos rotter og den maksimalt tolererede dosis på 20 mg/kg/dag hos kaniner under organogenese var ikke teratogene. Teratogenicitet kunne ikke vurderes ved højere parenterale doser hos kaniner, da de inducerede maternel toksicitet og abort. Baseret på tilgængelige data fra dyr kan en risiko for toksicitet (f.eks. ototoksicitet) ved prænatale eksponeringsniveauer ikke udelukkes. Tobramycin nedsatte ikke fertilitet hos han- eller hunrotter ved subkutaner doser på op til 100 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumklorid
Calciumklorid
Magnesiumsulfat
Svovlsyre (til justering af pH)
Natriumhydroxid (til justering af pH)
Vand til injektioner

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler i nebuliseringen.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Indholdet af en enkelt-dosis ampul bør anvendes straks efter åbning (se pkt. 6.6).

Stabilitet efter åbning af brevet: 4 uger ved opbevaring under 25 °C

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Tobramycin PARI leveres i polyethylene (PE) ampuller, der er pakket i breve (8 ampuller pr. brev).

Ydre æske indeholder:

- Én æske med lægemidlet: 56 ampuller med nebuliser-opløsning i 7 forseglede breve af aluminiumsfolie.
- Én æske med Tolero nebuliser-håndsættet.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Indholdet af én ampul skal tømmes ned i medicinreservoiret på Tolero nebuliser-håndsættet og administreres ved inhalation, indtil der ikke er medicin tilbage i reservoiret. Tolero nebuliser-håndsættet kan betjenes enten med en eBase controller eller med eFlow *rapid* control unit. Parametrene for ydeevne fra *in vitro* aerosol karakteriseringsstudier er identiske for de to controllere og er vist i pkt. 5.1, Tabel 2.

- Nebulisering bør finde sted i et velventileret rum.
- Nebuliser-håndsættet skal holdes horisontalt under betjeningen.
- Patienten bør sidde i en opret stilling under inhalation. Inhalation bør foretages ved at anvende et normalt åndedrætsmønster uden afbrydelse.
- Tolero nebuliser-håndsættet skal rengøres og desinficeres som beskrevet i anordningens brugsanvisning.

Tobramycin PARI er en klar til let gul opløsning, men der kan ses nogen variation i farven, hvilket ikke betyder tab af aktivitet, hvis produktet er opbevaret som anbefalet.

Tobramycin PARI opløsning er et sterilt, vandigt præparat kun til engangsbrug. Da det er fri for konserveringsmidler, skal hele ampullens indhold bruges med det samme efter åbning, og al ubrugt opløsning bør kasseres. En åbnet ampul må aldrig opbevares for genbrug.

Anvend et nyt Tolero nebuliser-håndsæt til hver behandlingscyklus (28 dage med behandling) som leveres sammen med medicinen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg

Tyskland

Tlf.: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10

Fax: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 30

E-mail: info@paripharma.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1350/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. og på Sundhedsstyrelsens hjemmeside <http://www.sst.dk>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

PARI Pharma GmbH
Lochhamer Schlag 21
82166 Graefelfing
TYSKLAND

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning af Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk -forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tobramycin PARI 170 mg nebuliser-opløsning
Tobramycin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ampul på 1,7 ml indeholder 170 mg tobramycin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: Natriumklorid, calciumklorid, magnesiumsulfat, vand til injektioner, Svovlsyre og natriumhydroxid til justering af pH.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pakningen indeholder

- Én æske med: 56 ampuller med nebuliser-opløsning i 7 breve.
- Én æske med et Tolero nebuliser-håndsæt.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs både indlægssedlen for Tobramycin PARI og brugsanvisningen for Tolero nebuliser-håndsættet inden brug.

Til brug ved inhalation.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1350/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Tobramycin PARI 170 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

INDRE ÆSKE INDEHOLDENDE LÆGEMIDLET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tobramycin PARI 170 mg nebuliser-opløsning
Tobramycin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ampul på 1,7 ml indeholder 170 mg tobramycin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Natriumklorid, calciumklorid, magnesiumsulfat, vand til injektioner, svovlsyre og natriumhydroxid til justering af pH.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pakning indeholdende 56 ampuller med nebuliser-opløsning i 7 breve.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs både indlægssedlen for Tobramycin PARI og brugsanvisningen for Tolero nebuliser-håndsættet inden brug.

Til brug ved inhalation.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1350/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Tobramycin PARI 170 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

BREV

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tobramycin PARI 170 mg nebuliser-opløsning

Tobramycin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ampul på 1,7 ml indeholder 170 mg tobramycin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Natriumklorid, calciumklorid, magnesiumsulfat, vand til injektioner, svovlsyre og natriumhydroxid til justering af pH.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Indeholder 8 ampuller.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs både indlægssedlen for Tobramycin PARI og brugsanvisningen for Tolero nebuliser-håndsættet inden brug.

Til brug ved inhalation.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELT ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1350/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

AMPUL

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tobramycin PARI 170 mg nebuliser-opløsning

Tobramycin

Til brug ved inhalation

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PARI Pharma GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Tobramycin PARI 170 mg nebuliser-opløsning

Tobramycin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Tobramycin PARI
3. Sådan skal du bruge Tobramycin PARI
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelse og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad Tobramycin PARI er

Tobramycin PARI indeholder et antibiotisk lægemiddel, der hedder tobramycin. Det hører til en klasse af antibiotiske lægemidler, der kaldes aminoglycosider.

Hvad Tobramycin PARI bruges til

Tobramycin PARI bruges til patienter med cystisk fibrose i alderen fra 6 år og opefter til at behandle lungeinfektioner, der skyldes bakterier, der hedder *Pseudomonas aeruginosa*.

Pseudomonas aeruginosa er en bakterie, der hyppigt inficerer lungerne hos patienter med cystisk fibrose på nogle tidspunkter i deres liv. Hvis infektionen ikke behandles korrekt, fortsætter den med at beskadige lungerne, hvilket medfører yderligere problemer med vejtrækningen.

Hvorledes Tobramycin PARI virker

Når du inhalerer Tobramycin PARI, kan antibiotikummet gå direkte ned i dine lunger for at bekæmpe de bakterier, der medfører infektionen. Det virker ved at afbryde produktionen af proteiner, som bakterierne har brug for til at opbygge deres cellevægge. Dette beskadiger bakterierne og vil med tiden dræbe dem.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Tobramycin PARI

Brug ikke Tobramycin PARI:

- Hvis du er allergisk (overfølsom) over for tobramycin, over for nogen type af aminoglycosid antibiotika eller over for nogen af de øvrige indholdsstoffer i Tobramycin PARI (angivet i punkt 6). Hvis dette gælder for dig, så fortæl det til lægen, inden du bruger Tobramycin PARI.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, hvis du nogensinde har haft nogen af de følgende tilstande:

- Høreproblemer (inklusive støj i ørene og svimmelhed)
- Nyreproblemer

- Stram fornemmelse over brystet
- Blod i dit spyt (substansen, du hoster op)
- Muskelsvaghed, der varer ved eller bliver værre med tiden, et symptom oftest relateret til tilstande såsom myastheni (muskelsvækkelse) eller Parkinson's disease.

Vis noget af dette gælder for dig, så fortæl det til lægen, inden du bruger Tobramycin PARI.

Hvis du har problemer med din hørelse eller nyrefunktion, kan din læge tage blodprøver for at overvåge mængden af Tobramycin PARI i dit system.

Inhalation af lægemidler kan medføre en stram fornemmelse over brystet på grund af tilsnævring af luftvejene, og dette kan forekomme med Tobramycin PARI. Din læge vil måske bede dig om at anvende andre passende lægemidler til at udvide luftvejene inden brugen af Tobramycin PARI.

Stammer af *Pseudomonas* kan blive resistente over for behandling med et antibiotikum med tiden. Dette betyder, at Tobramycin PARI måske ikke vil fungere så godt som det burde med tiden. Tal med din læge, hvis dette bekymrer dig.

Hvis du også tager tobramycin eller andre aminoglycosid antibiotika som injektion, kan det øge risikoen for bivirkninger, og din læge vil om nødvendigt holde øje med disse.

Børn

Denne medicin er ikke beregnet til brug hos børn under 6 år gamle.

Brug af anden medicin sammen med Tobramycin PARI

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig, inklusive lægemidler uden recept.

Du bør ikke tage følgende lægemidler, mens du bruger Tobramycin PARI:

- Furosemid, et diuretikum ("vanddrivende tablet")
- Andre lægemidler med diuretisk potentiale, såsom urea eller mannitol
- Andre lægemidler, som kan gøre skade på dine nyrer eller hørelse:
 - Amphotericin B, cefalotin, polymyxiner (bruges til at behandle mikrobielle infektioner), ciclosporin, tacrolimus (bruges til at nedsætte immunsystemets aktivitet). Disse lægemidler kan beskadige nyrerne.
 - Platin-forbindelser, såsom carboplatin og cisplatin (bruges til at behandle visse former for kræft). Disse lægemidler kan beskadige nyrerne eller hørelsen.

Følgende lægemidler kan øge risikoen for skadelige virkninger, der kan forekomme, hvis de bliver givet til dig, mens du også tager tobramycin eller andre aminoglycosid antibiotika som injektion:

- Anticholinesteraser, såsom neostigmin og pyridostigmin (bruges til at behandle muskelsvækkelse), eller botulinum toxin. Disse lægemidler kan medføre fremkaldelse af muskelsvækkelse eller gøre den værre.

Hvis du tager et eller flere af de ovenfor nævnte lægemidler, så fortæl det til din læge, inden du bruger Tobramycin PARI.

Du bør ikke blande eller fortynde Tobramycin PARI med noget andet lægemiddel i dit Tolero nebuliser-håndsæt, som du får sammen med Tobramycin PARI.

Hvis du tager flere forskellige behandlinger for cystisk fibrose, bør du tage dem i følgende rækkefølge:

1. Bronchodilatator terapi, såsom salbutamol
 2. Lungefysioterapi
 3. Andre lægemidler til inhalation
 4. Tobramycin PARI
- Kontrollér også denne rækkefølge med din læge.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Det vides ikke, om inhalation af dette lægemiddel under graviditet medfører bivirkninger. Når de gives som injektion, kan tobramycin og andre aminoglycosid antibiotika medføre skade på det ufødte barn, såsom døvhed og nyreproblemer.

Hvis du ammer, bør du tale med din læge, inden du bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

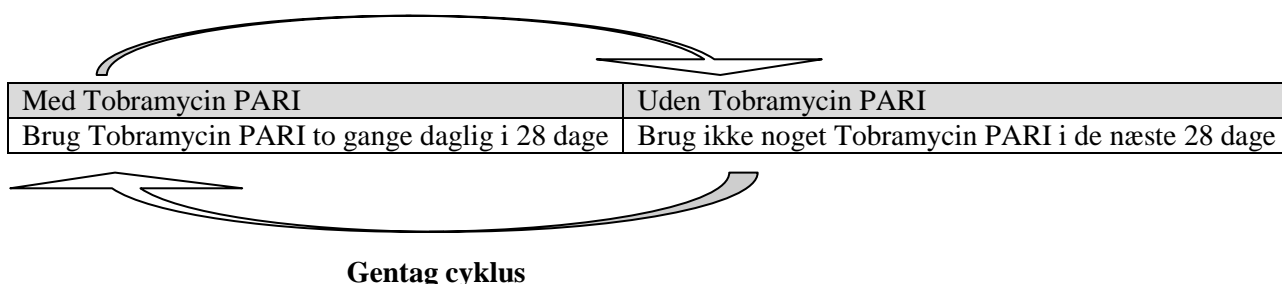
Tobramycin PARI forventes ikke at påvirke evnen til at køre eller bruge maskiner.

3. Sådan skal du bruge Tobramycin PARI

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Den sædvanlige dosis er to ampuller hver dag (én om morgenen og én om aftenen) i 28 dage.

- Dosis er den samme for alle personer fra 6 år og opefter.
- Inhalér gennem munden hele indholdet af én ampul om morgenen, og én ampul om aftenen ved brug af Tolero nebuliser-håndsættet.
- Det er bedst at have et interval så tæt som muligt på 12 timer mellem doserne, men dette interval skal være mindst 6 timer.
- Efter at du har brugt din medicin i 28 dage, skal du så have en 28-dages pause, under hvilken du ikke inhalerer noget Tobramycin PARI. Derefter starter du efter pausen endnu et forløb (som illustreret).
- Det er vigtigt, at du bliver ved med at bruge medicinen to gange hver dag under dine 28 dage i behandling, og at du overholder 28-dage "med" / 28-dage "uden" cyklussen.

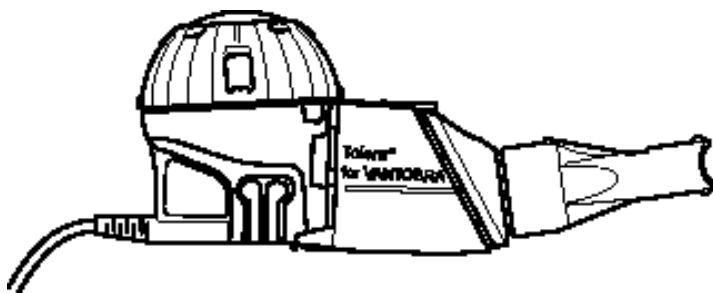


Fortsæt med at bruge Tobramycin PARI på denne cykliske måde lige så længe, som din læge giver dig besked på.

Hvis du har spørgsmål om, hvor længe du skal bruge Tobramycin PARI, så tal med din læge eller apotekspersonalet.

Klargøring af Tobramycin PARI til inhalation

- Brug kun Tobramycin PARI sammen med Tolero nebuliser-håndsættet vist på billedet nedenfor for at sikre, at du inhalerer den korrekte dosis. Lad være at bruge Tolero nebuliser-håndsættet til nogen anden medicin.
- Læs brugsanvisningen, der kommer med håndsættet, inden brugen.



- Vær sikker på, at du har en eFlowrapid eller eBase controller at tilslutte til Tolero nebuliser-håndsættet. Den respektive controller kan ordineres af din læge eller købes separat.
- Vask dine hænder grundigt med vand og sæbe.
- Fjern én ampul med Tobramycin PARI fra brevet af aluminiumsfolie lige inden inhalationen.
- Opbevar resten af medicinen nedkølet i den originale æske.
- Læg alle stykkerne fra dit Tolero nebuliser-håndsæt ud på et rent, tørt håndklæde af papir eller stof. Kontrollér, at nebuliser-håndsættet er på en flad, stabil overflade.
- Saml Tolero nebuliser-håndsættet som illustreret i brugsanvisningen for håndsættet.
- Hold ampullen opret og bank let på den inden topdelen drejes af, for at undgå at spilde. Tøm indholdet af én ampul over i medicinreservoiret på nebuliser-håndsættet.
- Begynd din behandling ved at sidde i en opret position, i et velventileret rum. Hold nebuliser-håndsættet horisontalt og træk vejret normalt gennem munden. Undgå at trække vejret gennem næsen. Fortsæt med bekvemt at ånde ind og ånde ud, indtil behandlingen er afsluttet. Når al medicinen er blevet afleveret, vil du høre "behandling fuldført" tonen.
- Hvis du er nødt til at afbryde din behandling af en eller anden grund, så tryk på On/Off knappen og hold den nede ét helt sekund. For at genstarte behandlingen trykkes On/Off knappen igen ned og holdes nede ét fuldt sekund for at genoptage behandlingen.
- Tolero nebuliser-håndsættet skal rengøres og desinficeres som beskrevet i anordningens brugsanvisning.
- Brug et nyt Tolero nebuliser-håndsæt til hver behandlingscyklus (28 dagemed behandling) som medfølger med medicinen.

Brug ikke et alternativt, utestet nebuliser-system, da det kan ændre mængden af lægemiddel, der når frem til lungerne. Dette kan igen ændre, hvorledes lægemidlet virker og dets sikkerhed.

Hvis du har brugt for meget Tobramycin PARI

Hvis du inhalerer for meget Tobramycin PARI, kan du få en meget hæs stemme. Kontakt din læge så snart som muligt. Hvis Tobramycin PARI bliver sunket, vil det sandsynligvis ikke medføre større problemer, da tobramycin absorberes dårligt fra maven, men du bør stadigvæk kontakte din læge så snart som muligt.

Hvis du har glemt at bruge Tobramycin PARI

Hvis du glemmer at bruge Tobramycin PARI, og der er mindst 6 timer til din næste dosis, så tag din dosis så snart du kan. Ellers vent til din næste dosis. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Tobramycin PARI

Lad være med at holde op med at bruge Tobramycin PARI, medmindre din læger siger, at du skal, da din lungeinfektion måske ikke bliver kontrolleret tilstrækkeligt og kan blive værre.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige

- Stram fornemmelse over brystet med åndedrætsbevær (sjælden, påvirker op til 1 ud af 1.000 mennesker)
- allergiske reaktioner, inklusive nældefeber og kløe (meget sjælden, påvirker op til 1 ud af 10.000 mennesker).

Hvis du oplever nogen af disse, så hold op med at bruge Tobramycin PARI og kontakt din læge med det samme.

Mennesker med cystisk fibrose kan have mange symptomer af sygdommen. Disse kan stadigvæk forekomme under brugen af Tobramycin PARI, men skulle ikke være så hyppige eller værre end før.

Hvis din underliggende lungesygdom synes at blive værre, mens du bruger Tobramycin PARI, så kontakt straks din læge.

Andre bivirkninger kan omfatte:

Ualmindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 mennesker)

- kortåndethed
- ændring af stemmen (hæshed)
- øget hosten
- ondt i halsen

Sjælden (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 mennesker)

- laryngitis (inflammation af stemmebåndene, der kan medføre ændring af stemmen, ondt i halsen og synkebesvær)
- tab af stemmen
- hovedpine, svaghed
- næseblod, løbende næse
- ringen for ørene (normalt forbigående), høretab, svimmelhed
- hosten blod op, producerende mere sputum end normalt, ubehag i brystet, astma, feber
- smagsforstyrrelser, følen sig syg (kvalme), mundsår, værende syg (opkastning), appetitløshed
- udslæt
- brystmerter eller almene smerter
- forværring af testresultater for lungefunktion

Meget sjælden (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 mennesker)

- svampeinfektioner i munden eller svælget, såsom trøske
- hævelse af lymfekirtler
- søvnighed
- øresmerter, øreproblemer
- hyperventilering, lave ilt-niveauer i dit blod, sinusitis
- diarré, smerter i og omkring maven
- røde blærer, papler på huden
- nældefeber, kløe
- rygsmerter
- generel følelse af ikke at have det godt

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring af Tobramycin PARI

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på ampullen, brevet eller æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Hvis du ikke har adgang til et køleskab (såsom når du transporterer din medicin), kan du opbevare æsken med medicin (brevene åbnet eller uåbnet) ved under 25°C i op til 4 uger. Hvis produktet har været opbevaret ved stuetemperatur i længere end 4 uger, skal det bortskaffes i henhold til lokale krav.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at det er blevet uklart, eller hvis der er partikler i opløsningen.

Opbevar aldrig en åbnet ampul. Når den først er åbnet, skal ampullen anvendes med det samme, og tiloversblevet produkt bør kasseres.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tobramycin PARI indeholder

- Aktivt stof er tobramycin. Én ampul indeholder 170 mg tobramycin som en enkelt dosis.
- Øvrige indholdsstoffer (hjælpemidler) er: Natriumklorid, calciumklorid, magnesiumsulfat, vand til injektioner, svovlsyre og natriumhydroxid til justering af pH.

Udseende og pakningsstørrelse

Tobramycin PARI nebuliser-opløsning leveres i en ampul klar til brug.

Tobramycin PARI er en klar til let gulfarvet opløsning, der kan variere til en mørkere gul. Dette ændrer ikke, hvordan Tobramycin PARI fungerer under forudsætning af, at opbevaringsinstruktionerne er blevet fulgt.

Ampuller er pakket i breve, hvor ét brev indeholder 8 ampuller, hvilket svarer til 4 dages behandling.

Tobramycin PARI forefindes sammen med et Tolero nebuliser-håndsæt. Det leveres i en æske, der indeholder to indre æsker, den ene med medicinen (56 ampuller med nebuliser-opløsning i 7 breve), og en med nebuliser håndsættet. En pakning er tilstrækkelig til en behandlingscyklus på 28 dage.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Tyskland

Tlf.: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10

Fax: +49 (0) 89 – 74 28 46 30

E-mail: info@paripharma.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Bilag IV

Konklusioner vedrørende similaritet og undtagelse fremlagt af

Det Europæiske Lægemiddelagentur

Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:

- **Similaritet**

CHMP er af den opfattelse, at Tobramycin PARI er similært med allerede godkendte lægemidler til sjældne sygdomme i henhold til artikel 3 i Kommissionens forordning (EC) nr. 847/2000. Dette er beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport.

- **Undtagelse**

CHMP er af den opfattelse, at i henhold til artikel 8 i forordning (EC) nr. 141/2000 gælder følgende undtagelse, som fastlagt i samme forordnings artikel 8, stk. 3, og beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport: indehaveren af markedsføringstilladelsen for Tobi Podhaler har givet sit samtykke til ansøgeren.