

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tobramycin PARI 170 mg Lösung für einen Vernebler

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Einzeldosis-Ampulle mit 1,7 ml enthält 170 mg Tobramycin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Lösung für einen Vernebler

Eine klare bis leicht gelbe Lösung

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Tobramycin PARI ist angezeigt für die Behandlung einer chronischen Infektion der Lunge mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Patienten im Alter von 6 Jahren und älter mit Mukoviszidose.

Die allgemein anerkannten Richtlinien zur bestimmungsgemäßen Anwendung antibiotischer Arzneimittel sind zu berücksichtigen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Dosierung von Tobramycin PARI ist für alle Patienten in den zugelassenen Altersgruppen gleich, unabhängig vom Alter oder Gewicht. Die empfohlene Dosis beträgt eine Ampulle (170 mg/1,7 ml) zweimal täglich (d. h. die tägliche Gesamtdosis entspricht 2 Ampullen), über einen Zeitraum von 28 Tagen. Das Dosisintervall sollte nach Möglichkeit 12 Stunden betragen, darf aber nicht weniger als 6 Stunden betragen. Tobramycin PARI wird in alternierenden Zyklen von 28 Tagen angewendet. Ein Zyklus von 28 Tagen mit aktiver Therapie (Anwendungstage) und 28 Tage Pause von der Behandlung (Anwendungspause) sollte beibehalten werden.

#### *Ausgelassene Dosis*

Im Fall einer ausgelassenen Dosis sollte der Patient diese sobald wie möglich inhalieren, falls die nächste Dosis frühestens in 6 Stunden ansteht. Wenn weniger als 6 Stunden bis zur nächsten geplanten Dosis verbleiben, sollte der Patient warten bis zur nächsten Dosis und nicht mehr inhalieren, um die ausgelassene Dosis nachzuholen.

#### *Dauer der Anwendung*

Die zyklische Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie der Patient nach ärztlicher Einschätzung aus der Behandlung einen klinischen Nutzen gewinnt. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass für Tobramycin PARI keine Daten zur Langzeitsicherheit zur Verfügung stehen. Falls eine klinische Verschlechterung des Lungenzustandes erkennbar wird, sollte eine gegen *Pseudomonas* gerichtete zusätzliche oder alternative Therapie in Betracht gezogen werden. Siehe auch die Informationen zum klinischen Nutzen und zur Verträglichkeit in den Abschnitten 4.4, 4.8 und 5.1.

## Spezielle Patientengruppen

### *Ältere Patienten (≥65 Jahre)*

Es liegen keine ausreichenden Daten zu dieser Patientengruppe vor, sodass keine Empfehlung bezüglich einer Dosisanpassung gegeben werden kann.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Es liegen keine Daten zu dieser Patientengruppe vor, sodass keine Empfehlung bezüglich einer Dosisanpassung von Tobramycin PARI gegeben werden kann. Bitte beachten Sie auch die Informationen zur Nephrotoxizität in Abschnitt 4.4 und die Informationen zur Ausscheidung in Abschnitt 5.2.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

### *Patienten nach einer Organtransplantation*

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von inhalativem Tobramycin bei Patienten nach einer Organtransplantation vor. Es kann keine Empfehlung bezüglich einer Dosisanpassung für Patienten nach einer Organtransplantation gegeben werden.

### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Tobramycin PARI bei Kindern unter 6 Jahren.

## Art der Anwendung

### Zur Inhalation

Tobramycin PARI wird mit Hilfe des in der Packung bereitgestellten Tolero Verneblers inhaliert. Detaillierte Hinweise zur Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Tobramycin PARI darf nur auf diesem Weg und nur mit dem in der Packung bereitgestellten Vernebler angewendet werden. Die Verwendung eines alternativen ungeprüften Verneblersystems könnte die pulmonale Exposition mit dem Wirkstoff verändern. Und dies wiederum kann die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels verändern.

Patienten, die mehrere zu inhalierende Arzneimittel und eine Atemphysiotherapie erhalten, sollten Tobramycin PARI zum Schluss anwenden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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

### Ototoxizität

In Zusammenhang mit parenteral angewendeten Aminoglykosiden wurde über Ototoxizität berichtet, die sich sowohl als auditorische Toxizität (Gehörverlust) als auch als vestibuläre Toxizität manifestiert. Vestibuläre Toxizität kann sich durch Vertigo, Ataxie oder Schwindelgefühl äußern. Tinnitus kann ein begleitendes Symptom der Ototoxizität sein, weshalb beim Auftreten dieses Symptoms zur Vorsicht geraten wird.

Eine auditorische Toxizität, die anhand von Beschwerden von Hörverlust oder audiometrischen Untersuchungen gemessen wurde, wurde mit parenteralen Aminoglykosiden beobachtet und sollte auch bei

der inhalativen Anwendung berücksichtigt werden. In offenen Studien und Berichten seit der Markteinführung haben einige Patienten mit vorausgegangener längerer oder gleichzeitiger Anwendung von intravenösen Aminoglykosiden über Gehörverlust berichtet. Ärzte sollten das Potenzial von Aminoglykosiden, vestibuläre und Cochlea-Toxizität zu verursachen, berücksichtigen und während der Therapie mit Tobramycin PARI Hörtests durchführen.

Bei Patienten mit einem Prädispositionsrisiko aufgrund einer vorangegangenen, längeren systemischen Aminoglykosid-Therapie kann es notwendig sein, vor der Einleitung der Therapie mit Tobramycin PARI eine audiologische Untersuchung in Betracht zu ziehen. Wenn ein Patient während der Aminoglykosid-Therapie über Tinnitus oder Gehörverlust berichtet, sollte der Arzt eine Überweisung zur audiologischen Untersuchung erwägen.

### Nephrotoxizität

Bei der parenteralen Anwendung von Aminoglykosiden wurde über Nephrotoxizität berichtet. In klinischen Studien mit inhalativem Tobramycin und Tobramycin PARI wurde keine Nephrotoxizität beobachtet. Tobramycin PARI sollte Patienten mit bekannter oder vermuteter renaler Dysfunktion mit Vorsicht verordnet werden. Die Ausgangsnierenfunktion sollte bestimmt werden. Nach jeweils 6 vollständigen Zyklen der Therapie mit Tobramycin PARI (180 Tage inhalative Aminoglykosid-Therapie) sollten die Harnstoff- und Kreatininwerte bestimmt werden.

### Überwachung der Tobramycin-Serumkonzentrationen

Die Serumkonzentrationen von Tobramycin sollten bei Patienten mit bekannter oder vermuteter auditorischer oder renaler Dysfunktion überwacht werden. Wird bei einem mit Tobramycin PARI behandelten Patienten eine Oto- oder Nephrotoxizität festgestellt, sollte die Tobramycin-Therapie unterbrochen werden, bis die Serumkonzentration unter 2 µg/ml abfällt.

Serumkonzentrationen von mehr als 12 µg/ml stehen in Zusammenhang mit Tobramycin-Toxizität. Wenn die Konzentrationen diesen Wert übersteigen, sollte die Behandlung abgesetzt werden.

Die Tobramycin-Serumkonzentration sollte nur mit validierten Methoden überwacht werden. Aufgrund des Risikos der Probenkontamination wird die Blutentnahme durch Stechen in die Fingerkuppe nicht empfohlen.

### Bronchospasmus

Bei der Inhalation von Arzneimitteln kann es zu Bronchospasmen kommen, die mit inhalativem Tobramycin berichtet wurden. Bronchospasmen sollten nach medizinischem Ermessen behandelt werden.

Die erste Dosis Tobramycin PARI sollte unter ärztlicher Überwachung angewendet werden, nach Anwendung eines Bronchodilatators, wenn dieser Teil des aktuellen Behandlungsregimes des Patienten ist. Vor und nach der Inhalation sollte die FEV<sub>1</sub> gemessen werden.

Wenn Hinweise auf einen therapieinduzierten Bronchospasmus vorliegen, sollte der Arzt sorgfältig abwägen, ob der Nutzen einer Weiterbehandlung mit Tobramycin PARI das Risiko für den Patienten überwiegt. Bei Verdacht auf eine allergische Reaktion muss Tobramycin PARI abgesetzt werden.

### Neuromuskuläre Erkrankungen

Tobramycin PARI sollte bei Patienten mit neuromuskulären Störungen wie Parkinson-Krankheit oder anderen Erkrankungen, die mit einer Muskelschwäche einhergehen, einschließlich Myasthenia gravis mit Vorsicht verordnet werden. Die Muskelschwäche kann durch die potenzielle Curare-ähnliche Wirkung der Aminoglykoside auf die neuromuskuläre Funktion verstärkt werden.

### Hämoptyse

Die Inhalation von vernebelten Tobramycin-Lösungen kann einen Hustenreflex auslösen. Die Anwendung von Tobramycin PARI bei Patienten mit aktiver, klinisch signifikanter Hämoptyse sollte nur begonnen werden, wenn der Nutzen der Behandlung das Risiko, weitere Blutungen auszulösen, überwiegt.

### Resistenzentwicklung

Die Entwicklung von antibiotikaresistenten *P. aeruginosa* und Superinfektion mit anderen Pathogenen stellt ein potenzielles Risiko einer Antibiotikatherapie dar. Eine Resistenzentwicklung während der Therapie mit inhalativem Tobramycin könnte bei einer akuten Exazerbation die Behandlungsoptionen limitieren; dies sollte überwacht werden.

### Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Patienten, die eine Begleittherapie mit parenteral angewendeten Aminoglykosiden erhalten (oder Arzneimittel, die die renale Ausscheidung beeinflussen, wie z. B. Diuretika), sollten nach klinischem Ermessen unter Berücksichtigung des Risikos der kumulativen Toxizität überwacht werden. Dies schließt die Überwachung der Serumkonzentrationen von Tobramycin ein.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit wurden bei Patienten, die mit *Burkholderia cepacia* kolonisiert sind, nicht untersucht.

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

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Basierend auf dem Wechselwirkungsprofil von Tobramycin nach intravenöser und Aerosol-Gabe wird eine gleichzeitige und/oder aufeinanderfolgende Anwendung von Tobramycin PARI mit anderen potenziell nephrotoxischen oder ototoxischen Arzneimitteln nicht empfohlen, dazu gehören:

- Amphotericin B, Cefalotin, Ciclosporin, Tacrolimus, Polymyxine (Risiko erhöhter Nephrotoxizität);
- Platinverbindungen (Risiko erhöhter Nephrotoxizität und Ototoxizität)

Die gleichzeitige Anwendung von Tobramycin PARI mit diuretischen Substanzen (z. B. Etacrynsäure, Furosemid, Harnstoff oder Mannitol) wird nicht empfohlen. Solche Substanzen können die Aminoglykosid-Toxizität erhöhen, indem sie die Antibiotikakonzentrationen im Serum und Gewebe verändern (siehe Abschnitt 4.4).

Weitere Arzneimittel, von denen eine Verstärkung der potenziellen Toxizität parenteral angewendeter Aminoglykoside berichtet wurde, sind:

- Cholinesterasehemmer, Botulinumtoxin (neuromuskuläre Wirkungen).

In klinischen Studien ergaben sich bei Patienten, die neben inhalativem Tobramycin auch Dornase alpha, Bronchodilatoren, inhalative Kortikosteroide und Makrolide erhielten, keine Anhaltspunkte für Wechselwirkungen mit diesen Arzneimitteln.

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

### Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von parenteral angewendetem Tobramycin bei schwangeren Frauen vor. Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von inhalativem Tobramycin bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien mit Tobramycin ergaben keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung (siehe Abschnitt 5.3). Aminoglykoside können allerdings den Fetus schädigen (z. B. angeborene Taubheit und Nephrotoxizität), wenn bei einer schwangeren Frau hohe systemische Konzentrationen erreicht werden. Die systemische Exposition nach Inhalation von Tobramycin PARI ist sehr gering (siehe Abschnitt 5.2). Patientinnen, die Tobramycin PARI während der Schwangerschaft anwenden oder während der Anwendung von Tobramycin PARI schwanger werden, müssen über die potenziellen Gefahren für den Fetus informiert werden.

Tobramycin PARI sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen für die Mutter übersteigt die Risiken für den Fetus oder das Baby.

### Stillzeit

Systemisch angewendetes Tobramycin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Die Menge an Tobramycin, die nach Inhalation in die Muttermilch übergeht, ist nicht bekannt; es wird jedoch angenommen, dass sie angesichts der geringen systemischen Exposition sehr gering ist. Aufgrund des potenziellen Risikos von Ototoxizität und Nephrotoxizität bei Säuglingen muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Tobramycin PARI zu unterbrechen ist, wobei die Bedeutung der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen ist.

### Fertilität

In tierexperimentellen Studien konnte nach subkutaner Anwendung keine Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet werden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Tobramycin PARI hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In kontrollierten klinischen Studien mit Tobramycin PARI waren die bei Mukoviszidose-Patienten mit einer *P. aeruginosa*-Infektion am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Husten und Dysphonie.

Laut klinischen Erfahrungen mit Tobramycin-Vernebler-Lösungen entwickelten mit Tobramycin behandelte Patienten Dysphonie und Tinnitus. Die Episoden von Tinnitus waren vorübergehend und verschwanden ohne Absetzen der Tobramycin-Therapie.

Gelegentlich kann es bei Patienten mit einer vorausgegangenen längeren oder gleichzeitigen Anwendung von intravenösen Aminoglykosiden zu Hörverlust kommen. Bei parenteral angewendeten Aminoglykosiden wurden Überempfindlichkeit, Ototoxizität und Nephrotoxizität berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Es liegen keine Daten zur Langzeitsicherheit von Tobramycin PARI vor (siehe auch Abschnitt 5.1).

### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die berichteten Nebenwirkungen für Tobramycin-Vernebler-Lösung sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach den Systemorganklassen (MedDRA) aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit aufgeführt, beginnend mit den am häufigsten auftretenden Wirkungen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Zusätzlich wird die entsprechende Häufigkeitskategorie gemäß der folgenden Konvention angegeben: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

**Tabelle 1 Nebenwirkungen**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Unerwünschte Wirkungen/Nebenwirkung</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
	Selten	Laryngitis
	Sehr selten	Mykose Orale Candidose

<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
	Sehr selten	Lymphadenopathie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		
	Sehr selten	Überempfindlichkeit
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
	Selten	Anorexie
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
	Selten	Schwindelgefühl Aphonie Kopfschmerzen
	Sehr selten	Schläfrigkeit
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>		
	Selten	Gehörverlust Tinnitus
	Sehr selten	Ohrenschmerzen Ohrerkrankungen
<b>Gefäßerkrankungen</b>		
	Selten	Hämoptyse Epistaxis
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
	Gelegentlich	Dyspnoe Dysphonie Pharyngitis Husten
	Selten	Asthma Lungenfunktionsstörung Beschwerden im Brustkorb Husten mit Auswurf Rhinitis Bronchospasmus
	Sehr selten	Hypoxie Hyperventilation Sinusitis
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
	Selten	Erbrechen Mundulzerationen Übelkeit Geschmacksstörung
	Sehr selten	Diarrhö Bauchschmerzen
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		
	Selten	Hautausschlag
	Sehr selten	Urtikaria Pruritus
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>		
	Sehr selten	Rückenschmerzen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
	Selten	Asthenie Pyrexie

		Schmerzen Brustschmerzen
	Sehr selten	Unwohlsein
<b>Untersuchungen</b>		
	Selten	schlechtere Werte bei Lungenfunktionstests

### Kinder und Jugendliche

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Sicherheitsprofilen bei Kindern und Jugendlichen und jenen von erwachsenen Patienten, die mit Tobramycin PARI behandelt wurden.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

## **4.9 Überdosierung**

Die Anwendung per Inhalation führt zu einer niedrigen systemischen Bioverfügbarkeit von Tobramycin. Die Symptome einer Überdosierung mit dem Aerosol können eine ausgeprägte Heiserkeit einschließen.

Wenn Tobramycin PARI versehentlich geschluckt wird, ist eine Toxizität unwahrscheinlich, da Tobramycin aus einem intakten Gastrointestinaltrakt schlecht resorbiert wird.

Im Falle einer versehentlichen intravenösen Gabe von Tobramycin PARI können Anzeichen und Symptome einer parenteralen Tobramycin-Überdosierung auftreten, wie Schwindel, Tinnitus, Drehschwindel, Hörverlust, Atemnot und/oder neuromuskuläre Blockade und eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

Bei akuter Toxizität sollte mit dem sofortigen Absetzen von Tobramycin PARI und einer Kontrolle der Nierenfunktion reagiert werden. Die Bestimmung der Tobramycin-Serumkonzentrationen kann bei der Überwachung von Überdosierung hilfreich sein. Im Falle einer Überdosierung sollte die Möglichkeit von Arzneimittelinteraktionen in Betracht gezogen werden, die die Elimination von Tobramycin PARI oder anderer Arzneimittel beeinflussen können.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Aminoglykosid-Antibiotika, ATC-Code: J01GB01

#### Wirkmechanismus

Tobramycin ist ein Aminoglykosid-Antibiotikum, das von *Streptomyces tenebrarius* produziert wird. Es wirkt primär durch eine Unterbrechung der Proteinsynthese und führt damit zu einer veränderten Permeabilität der Zellmembran, progressiver Zerstörung der Zellhülle und letztendlich zum Zelltod. In Konzentrationen, die den Hemmkonzentrationen entsprechen bzw. etwas höher liegen, wirkt es bakterizid.

#### Grenzwerte

Die für die parenterale Anwendung von Tobramycin etablierten Empfindlichkeitsschwellenwerte sind für die inhalative Anwendung des Arzneimittels ungeeignet. Mukoviszidose-Sputum übt eine Hemmwirkung auf die lokale biologische Aktivität inhalativer Aminoglykoside aus. Daher müssen die Sputumkonzentrationen von



Tobramycin nach Inhalation um das 10-25-fache über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) für *P. aeruginosa* liegen, um das Wachstum zu unterdrücken und um eine bakterizide Aktivität aufrechtzuerhalten. In kontrollierten klinischen Studien erreichten 97 % der Patienten, die Tobramycin Vernebler-Lösung erhielten, Sputumkonzentrationen, die das 10-fache der höchsten MHK für aus dem Patienten kultivierten *P. aeruginosa* betragen, und 95 % der Patienten erreichten das 25-fache der höchsten MHK.

#### Empfindlichkeit

Da es keine herkömmlichen Empfindlichkeitsschwellenwerte für die inhalative Anwendung gibt, muss die Einteilung von Organismen als empfindlich oder unempfindlich gegenüber inhalativem Tobramycin mit Vorsicht erfolgen.

In klinischen Studien mit inhalativer Tobramycin-Lösung (TOBI) zeigten die meisten Patienten mit *P. aeruginosa* Isolaten mit Tobramycin MHK <128 µg/ml zu Studienbeginn eine verbesserte Lungenfunktion nach der Behandlung mit TOBI. Patienten mit einem *P. aeruginosa*-Isolat mit MHK ≥ 128 µg/ml bei Studienbeginn zeigen seltener ein klinisches Ansprechen. Allerdings zeigten sieben der 13 Patienten (54 %) in den Placebo-kontrollierten Studien, bei denen Isolate mit MHK von ≥ 128 µg/ml festgestellt wurden, unter der Anwendung von TOBI eine Verbesserung der Lungenfunktion.

Aufgrund der *in-vitro*-Daten und/oder Erfahrungen aus klinischen Studien ist zu erwarten, dass die Organismen, die bei Mukoviszidose Lungeninfektionen auslösen, auf eine Tobramycin PARI Therapie wie folgt ansprechen:

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

Die Behandlung mit der 28-Behandlungstage- und 28-Tage-Behandlungspause-Therapie in klinischen Studien zeigte einen geringen aber deutlichen Anstieg der minimalen Hemmkonzentration von Tobramycin, Amikacin und Gentamicin bei den getesteten *P. aeruginosa*-Isolaten. Jede zusätzliche 6-monatige Behandlungsphase führte zu einer inkrementellen Erhöhung in ähnlicher Größenordnung wie bei 6-monatiger Behandlung in den kontrollierten Studien. Der am weitesten verbreitete Aminoglykosid-Resistenzmechanismus, der in Isolaten aus chronisch mit *P. aeruginosa* infizierten Mukoviszidose-Patienten beobachtet wird, ist Impermeabilität, die durch eine allgemeine Unempfindlichkeit gegen alle Aminoglykoside gekennzeichnet ist. Die aus Mukoviszidose-Patienten isolierten *P. aeruginosa* weisen auch eine adaptive Aminoglykosid-Resistenz auf, die dadurch gekennzeichnet ist, dass die Erreger wieder empfindlicher werden, wenn das Antibiotikum nicht mehr vorhanden ist.

#### Weitere Angaben

Es gibt keine Hinweise, dass Patienten, die bis zu 18 Monate mit Tobramycin-Verneblerlösung behandelt wurden, ein höheres Risiko haben, sich mit *B. cepacia*, *S. maltophilia* oder *A. xylosoxidans* anzustecken, als dies bei unbehandelten Patienten erwartet werden würde. *Aspergillus*-Arten ließen sich häufiger aus dem Sputum der behandelten Patienten isolieren; klinische Erkrankungen wie allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) wurden jedoch selten und mit ähnlicher Häufigkeit wie in der Kontrollgruppe berichtet.

#### Aerosol-Eigenschaften

**Tabelle 2: Vergleichende Leistungsdaten aus den Chargen für die klinischen Tests und den Referenzchargen: Tobramycin PARI/Tolero Vernebler<sup>1</sup> und TOBI/PARI LC PLUS<sup>2</sup>.**

Leistungsparameter/Arzneimittel/Gerätekombination*	Tobramycin PARI/Tolero	TOBI/PARI LC PLUS
--	------------------------	-------------------

Wirkstoffabgabe gesamt [mg ± SD]	96 ± 4,4	101 ± 8,5
Feinteilchenmasse <5 µm [mg ± SD]	72 ± 6,5	65 ± 7,1
Wirkstoffabgaberate [mg/min]	27 ± 5,0	7 ± 0,9
Medianer aerodynamischer Massendurchmesser [µm ± SD]	3,8 ± 0,3	3,6 ± 0,4
Geometrische Standardabweichung ± SD	1,5 ± 0,0	2,3 ± 0,2
Vernebelungszeit [min]	3,9 ± 0,6	15,3 ± 0,6

\*Ergebnisse aus Atemzugsimulation und Impaktormessungen

<sup>1</sup> angeschlossen an einen eBase Controller oder eFlowrapid Controller

<sup>2</sup> angeschlossen an einen PARI Boy SX Kompressor

Die Abgaberate von Tobramycin PARI mit dem Tolero Vernebler ist im Gegensatz zum PARI LC PLUS Vernebler unabhängig vom Atemmuster, d. h. bei Erwachsenen oder Kindern gleich.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die vorliegenden Daten aus einer kontrollierten klinischen Studie über einen Behandlungszyklus zeigen, dass die Verbesserung der Lungenfunktion gegenüber dem Ausgangswert während der 28-tägigen Behandlungspause erhalten blieb.

In der Studie 12012.101 verbesserte sich bei der Lungenfunktion die FEV<sub>1</sub>% im ersten Behandlungszyklus gegenüber dem Ausgangswert unter Tobramycin PARI um 8,2 ± 9,4 % und unter der Referenz-Therapie um 4,8 ± 9,6 %, wodurch die Nicht-Unterlegenheit bezüglich der Wirksamkeit (p = 0,0005) nachgewiesen wurde. Die Verringerung der KBE als Indikator für eine Unterdrückung von *P. aeruginosa* war bei Tobramycin PARI und dem Referenzprodukt vergleichbar.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption und Verteilung

Die systemische Tobramycin-Exposition nach Inhalation von Tobramycin PARI ist primär auf die inhalierte Menge des Arzneimittels zurückzuführen, da Tobramycin nach oraler Anwendung nicht in nennenswertem Maß resorbiert wird. Die Inhalation von Tobramycin führt zu hohen Konzentrationen im Sputum und niedrigen Plasmaspiegeln.

Für weitere Informationen zum Vergleich der Aerosol-Daten siehe Tabelle 2 in Abschnitt 5.1.

Am Ende eines 4-wöchigen Behandlungszyklus mit Tobramycin PARI (170 mg/1,7 ml zweimal täglich) wurden bei Patienten mit Mukoviszidose etwa eine Stunde nach der Inhalation maximale Plasmakonzentrationen (C<sub>max</sub>) von 1,27 ± 0,81 µg/ml Tobramycin erreicht. Die Konzentrationen im Sputum waren höher und variabler mit einer C<sub>max</sub> von 1,951 ± 2,187 µg/g. Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 170 mg Tobramycin PARI an gesunde Probanden wurde nach einer t<sub>max</sub> von etwa 4 Stunden eine C<sub>max</sub> von 1,1 ± 0,4 µg/ml erreicht.

### Verteilung

Weniger als 10 % des Tobramycins ist an Plasmaproteine gebunden.

### Biotransformation

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

### Elimination

Die Elimination von inhaliertem Tobramycin wurde nicht untersucht.

Nach intravenöser Anwendung wird systemisch absorbiertes Tobramycin durch glomeruläre Filtration eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit von Tobramycin im Serum beträgt ca. 2 Stunden.

Nicht absorbiertes inhaliertes Tobramycin wird wohl in erster Linie über expektoriertes Sputum eliminiert.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten für den Menschen vorwiegend eine Gefahr im Bereich der renalen Toxizität und Ototoxizität erkennen. Die Zielorgane in Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung sind die Nieren und die vestibulären/cochlearen Funktionen. Im Allgemeinen ist eine Toxizität mit höheren systemischen Tobramycin-Konzentrationen assoziiert, als nach Inhalation der empfohlenen klinischen Dosis zu erreichen ist.

Es wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität mit inhalativem Tobramycin durchgeführt. Die subkutane Verabreichung in einer Dosierung von 100 mg/kg/Tag erwies sich bei Ratten und in der maximal verträglichen Dosis von 20 mg/kg/Tag bei Kaninchen während der Organogenese nicht als teratogen. Bei Kaninchen konnte die Teratogenität nicht bei höheren parenteralen Dosen untersucht werden, da sie zu maternaler Toxizität und Fehlgeburten führten. In Anbetracht der vorliegenden Daten aus Tierstudien kann bei pränataler Exposition ein Toxizitätsrisiko (z. B. Ototoxizität) nicht ausgeschlossen werden. Tobramycin in subkutanen Dosen bis zu 100 mg/kg/Tag beeinträchtigte die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten nicht.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Natriumchlorid  
Calciumchlorid  
Magnesiumsulfat  
Schwefelsäure (zur pH-Einstellung)  
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel im Vernebler nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Der Inhalt einer Einzeldosis-Ampulle sollte unmittelbar nach dem Öffnen verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Stabilität nach dem Öffnen des Folienbeutels: 4 Wochen bei Aufbewahrung unter 25 °C.

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

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

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

Tobramycin PARI wird in Polyethylen (PE)-Ampullen geliefert, die in Folienbeuteln verpackt sind (8 Ampullen pro Folienbeutel).

Die äußere Schachtel enthält:

- Eine Schachtel mit dem Arzneimittel: 56 Ampullen mit Lösung für einen Vernebler in 7 Folienbeuteln.
- Eine Schachtel mit dem Tolero Vernebler.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Der Inhalt einer Ampulle soll in das Arzneimittelreservoir des Tolero Verneblers gefüllt und per Inhalation angewendet werden, bis das Reservoir leer ist. Der Tolero Vernebler kann mit einem eBase-Controller oder mit dem eFlow *rapid* Controller verwendet werden. Die Leistungsparameter der beiden Controller erwiesen sich in *in-vitro*-Aerosolcharakterisierungsstudien als identisch und sind in Abschnitt 5.1, Tabelle 2 aufgelistet.

- Die Vernebelung sollte in einem gut belüfteten Raum durchgeführt werden.
- Der Vernebler muss während des Betriebs waagrecht gehalten werden.
- Der Patient sollte während der Inhalation aufrecht sitzen. Die Inhalation sollte bei einem normalen Atemmuster ohne Unterbrechung durchgeführt werden.
- Der Tolero Vernebler muss, wie in der Gebrauchsanweisung des Gerätes beschrieben, gereinigt und desinfiziert werden.

Tobramycin PARI ist eine klare bis leicht gelbe Lösung, es kann aber eine gewisse Variabilität in der Farbe beobachtet werden, die bei Einhaltung der empfohlenen Aufbewahrungsvorschriften nicht auf eine Beeinträchtigung schließen lässt.

Tobramycin PARI ist eine sterile, wässrige Lösung zur einmaligen Anwendung. Da es kein Konservierungsmittel enthält, muss der Inhalt der ganzen Ampulle sofort nach dem Öffnen verwendet werden und nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen. Geöffnete Ampullen dürfen nicht zur Wiederverwendung aufbewahrt werden.

Für jeden Zyklus (28 Tage Behandlung) muss der mit dem Arzneimittel mitgelieferte Tolero Vernebler verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

PARI Pharma GmbH  
Moosstraße 3  
D-82319 Starnberg  
Deutschland

Tel.: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10

Fax: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 30

E-Mail: [info@paripharma.com](mailto:info@paripharma.com)

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1350/001

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

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

PARI Pharma GmbH  
Lochhamer Schlag 21  
82166 Graefelfing  
DEUTSCHLAND

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

### **• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 12 Monaten nach der Zulassung vor

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

### **• Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**



## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **ÄUSSERE SCHACHTEL**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tobramycin PARI 170 mg Lösung für einen Vernebler  
Tobramycin

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Ampulle mit 1,7 ml enthält 170 mg Tobramycin.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Calciumchlorid, Magnesiumsulfat, Wasser für Injektionszwecke, Schwefelsäure und Natriumhydroxid zur pH-Einstellung.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Die Packung enthält

- Eine Schachtel mit: 56 Ampullen mit Lösung für einen Vernebler in 7 Folienbeuteln.
- Eine Schachtel mit einem Tolero Vernebler.

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage von Tobramycin PARI und die Gebrauchsanweisung des Tolero Verneblers beachten.

Zur Inhalation.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

#### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

PARI Pharma GmbH  
Moosstraße 3  
D-82319 Starnberg  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1350/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Tobramycin PARI 170 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**INNERE SCHACHTEL; DIE DAS ARZNEIMITTEL ENTHÄLT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tobramycin PARI 170 mg Lösung für einen Vernebler  
Tobramycin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Ampulle mit 1,7 ml enthält 170 mg Tobramycin.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Calciumchlorid, Magnesiumsulfat, Wasser für Injektionszwecke, Schwefelsäure und Natriumhydroxid zur pH-Einstellung.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Die Verpackung enthält 56 Ampullen mit Lösung für einen Vernebler in 7 Folienbeuteln.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage von Tobramycin PARI und die Gebrauchsanweisung des Tolero Verneblers beachten.

Zur Inhalation.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

PARI Pharma GmbH  
Moosstraße 3  
D-82319 Starnberg  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1350/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Tobramycin PARI 170 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### BEUTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tobramycin PARI 170 mg Lösung für einen Vernebler  
Tobramycin

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Ampulle mit 1,7 ml enthält 170 mg Tobramycin.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Calciumchlorid, Magnesiumsulfat, Wasser für Injektionszwecke, Schwefelsäure und Natriumhydroxid zur pH-Einstellung.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Enthält 8 Ampullen.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage von Tobramycin PARI und die Gebrauchsanweisung des Tolero Verneblers beachten.  
Zur Inhalation.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

PARI Pharma GmbH  
Moosstraße 3  
D-82319 Starnberg  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1350/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**AMPULLE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tobramycin PARI 170 mg Lösung für einen Vernebler  
Tobramycin  
Zur Inhalation

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

PARI Pharma GmbH

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**



## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Tobramycin PARI 170 mg Lösung für einen Vernebler Tobramycin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Tobramycin PARI und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tobramycin PARI beachten?
3. Wie ist Tobramycin PARI anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tobramycin PARI aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Tobramycin PARI und wofür wird es angewendet?

##### Was ist Tobramycin PARI?

Tobramycin PARI enthält das Antibiotikum Tobramycin. Dabei handelt es sich um ein Antibiotikum aus der Klasse der Aminoglykoside.

##### Wofür wird Tobramycin PARI angewendet?

Tobramycin PARI wird bei Mukoviszidose-Patienten ab 6 Jahren angewendet, um Lungeninfektionen zu behandeln, die durch das Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* verursacht werden.

*Pseudomonas aeruginosa* ist ein Bakterium, das bei Mukoviszidose-Patienten während ihres Lebens häufig die Lungen infiziert. Wenn die Infektion nicht ordnungsgemäß behandelt wird, wird sie weiterhin Ihre Lunge schädigen, was zu zusätzlichen Atemproblemen führt.

##### Wie wirkt Tobramycin PARI?

Wenn Sie Tobramycin PARI inhalieren, gelangt das Antibiotikum direkt in Ihre Lungen, wo es die Infektion verursachenden Bakterien bekämpft. Es hemmt die Produktion der Proteine, die die Bakterien benötigen, um ihre Zellwände aufzubauen. Dies schädigt die Bakterien und tötet sie letztendlich ab.

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tobramycin PARI beachten?

##### Tobramycin PARI darf nicht angewendet werden,

wenn Sie allergisch gegen Tobramycin, ein anderes Aminoglykosid-Antibiotikum oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn dies auf Sie zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie Tobramycin PARI anwenden.

##### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie schon einmal eine der folgenden Beschwerden hatten:

- Hörprobleme (hierzu zählen auch Geräusche in den Ohren und Schwindelgefühl)
- Nierenprobleme

- Engegefühl in der Brust
- Blut im Sputum (die abgehustete Substanz)
- Muskelschwäche, die länger andauert oder sich mit der Zeit verschlimmert. Dies ist ein Symptom, welches meistens mit Erkrankungen wie Myasthenie (Muskelschwäche) oder Parkinson-Krankheit einhergeht.

Falls eines davon auf Sie zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie Tobramycin PARI anwenden.

Wenn Sie Probleme mit Ihrem Gehör oder Ihrer Nierenfunktion haben, wird Ihr Arzt möglicherweise Blutproben nehmen, um die Menge an Tobramycin PARI in Ihrem Körper zu kontrollieren.

Das Inhalieren von Arzneimitteln kann durch eine Verengung der Atemwege ein Engegefühl in der Brust verursachen, und dies kann auch bei Tobramycin PARI passieren. Gegebenenfalls wird Ihr Arzt Sie auffordern, andere geeignete Arzneimittel anzuwenden, um die Atemwege zu erweitern, bevor Sie Tobramycin PARI anwenden.

Mit der Zeit können *Pseudomonas*-Stämme gegen die Behandlung mit einem Antibiotikum resistent werden. Dies bedeutet, dass Tobramycin PARI mit der Zeit nicht mehr so gut wirkt, wie es eigentlich sollte. Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie dies beunruhigt.

Wenn Sie Tobramycin oder ein anderes Aminoglykosid-Antibiotikum auch als Injektion erhalten, kann dies das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen und Ihr Arzt wird Sie gegebenenfalls entsprechend überwachen.

### **Kinder**

Das Arzneimittel ist nicht zur Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren bestimmt.

### **Anwendung von Tobramycin PARI zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben.

Sie sollten während der Anwendung von Tobramycin PARI die folgenden Arzneimittel nicht anwenden:

- Furosemid, ein Diuretikum („Wassertablette“)
- andere Arzneimittel mit einem harntreibenden Potenzial wie Harnstoff oder Mannit
- andere Arzneimittel, die Ihre Nieren oder Ihr Gehör schädigen können:
  - Amphotericin B, Cefalotin, Polymyxine (zur Behandlung mikrobieller Infektionen), Ciclosporin, Tacrolimus (zur Unterdrückung des Immunsystems). Diese Arzneimittel können die Nieren schädigen.
  - Platinverbindungen wie Carboplatin und Cisplatin (zur Behandlung einiger Krebsarten). Diese Arzneimittel können die Nieren oder das Gehör schädigen.

Die folgenden Arzneimittel können das Risiko für das Auftreten von schädlichen Wirkungen verstärken, wenn sie bei Ihnen angewendet werden, während Sie auch Tobramycin oder ein anderes Aminoglykosid-Antibiotikum als Injektion erhalten:

- Cholinesterasehemmer wie Neostigmin und Pyridostigmin (zur Behandlung von Muskelschwäche) oder Botulinumtoxin. Diese Arzneimittel können Muskelschwäche verursachen oder diese verschlimmern.

Wenn Sie eines oder mehrere der oben genannten Arzneimittel anwenden, sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, bevor Sie Tobramycin PARI anwenden.

Sie dürfen Tobramycin PARI, das zur Anwendung mit Ihrem Tolero Vernebler vorgesehen ist, im Vernebler nicht mit anderen Arzneimitteln mischen oder verdünnen.

Wenn Sie mehrere verschiedene Behandlungen für Mukoviszidose anwenden, sollten Sie sie in der folgenden Reihenfolge anwenden:

1. Bronchienerweiternde Arzneimittel, z. B. Salbutamol
2. Physiotherapie des Brustkorbs
3. Andere inhalative Arzneimittel

#### 4. Tobramycin PARI

Bitte besprechen Sie diese Reihenfolge auch mit Ihrem Arzt.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Es ist nicht bekannt, ob die Inhalation dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft Nebenwirkungen verursacht. Wenn Tobramycin und andere Aminoglykosid-Antibiotika in Form einer Injektion gegeben werden, können sie das ungeborene Kind schädigen und z. B. Taubheit und Nierenprobleme verursachen.

Wenn Sie stillen, sollten Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt sprechen.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

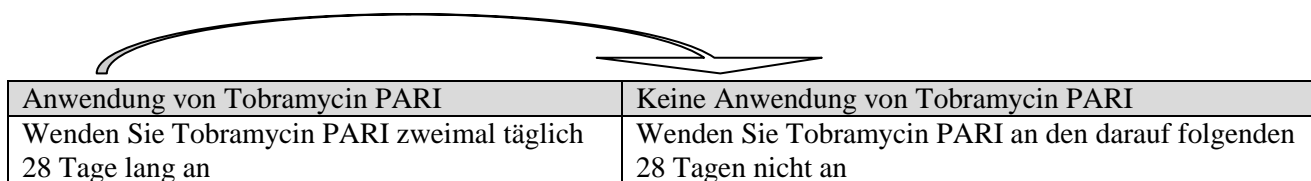
Es ist nicht zu erwarten, dass Tobramycin PARI die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst.

### 3. Wie ist Tobramycin PARI anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt zwei Ampullen pro Tag (eine morgens und eine abends) für 28 Tage.

- Diese Dosis ist für alle Personen ab einem Alter von 6 Jahren gleich.
- Inhalieren Sie durch den Mund den gesamten Inhalt einer Ampulle morgens und den Inhalt einer Ampulle abends mit dem Tolero Vernebler.
- Es empfiehlt sich, zwischen den Dosen ein möglichst genaues 12-stündiges Zeitintervall einzuhalten, aber dieses Intervall muss mindestens 6 Stunden betragen.
- Nachdem Sie Ihr Arzneimittel für 28 Tage angewendet haben, müssen Sie eine 28-tägige Pause einhalten, in der Sie kein Tobramycin PARI inhalieren. Nach der Pause beginnen Sie den nächsten Behandlungszyklus (wie abgebildet).
- Es ist wichtig, dass Sie das Arzneimittel während der 28 Behandlungstage zweimal täglich anwenden und sich an den Zyklus mit 28 Tagen Anwendung und 28 Tagen Pause halten.



Anwendung von Tobramycin PARI	Keine Anwendung von Tobramycin PARI
Wenden Sie Tobramycin PARI zweimal täglich 28 Tage lang an	Wenden Sie Tobramycin PARI an den darauf folgenden 28 Tagen nicht an

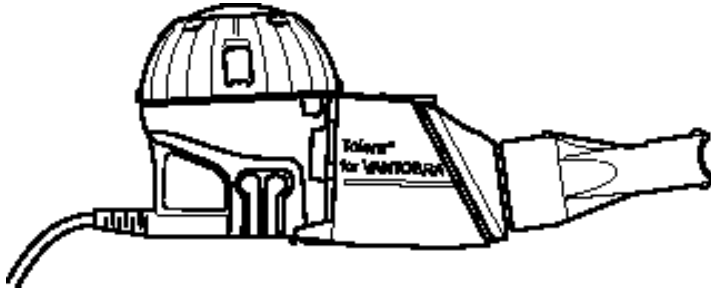
**Zyklus wiederholen**

Führen Sie die Anwendung von Tobramycin PARI so lange fort, wie der Arzt es Ihnen sagt.

Wenn Sie Fragen zur Dauer der Anwendung von Tobramycin PARI haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## Tobramycin PARI zur Inhalation vorbereiten

- Wenden Sie Tobramycin PARI nur mit dem in der Abbildung unten abgebildeten Tolero Vernebler an, um sicherzustellen, dass Sie die korrekte Dosis inhalieren. Verwenden Sie den Tolero Vernebler nicht für andere Arzneimittel.
- Lesen Sie vor der Verwendung die Gebrauchsanweisung, die dem Vernebler beigelegt ist.



- Achten Sie darauf, dass Sie einen eFlowrapid oder eBase Controller an den Tolero Vernebler angeschlossen haben. Der jeweilige Controller kann von Ihrem Arzt verordnet oder separat erworben werden.
- Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife.
- Entnehmen Sie direkt vor dem Inhalieren eine Ampulle Tobramycin PARI aus dem Folienbeutel.
- Das restliche Arzneimittel gekühlt in der Originalverpackung aufbewahren.
- Legen Sie alle Teile des Tolero Verneblers auf ein sauberes, trockenes Papier- oder Stofftuch. Legen Sie den Vernebler auf eine ebene, stabile Fläche.
- Setzen Sie den Tolero Vernebler, wie in der Gebrauchsanweisung beschrieben, zusammen.
- Halten Sie die Ampulle aufrecht und klopfen Sie leicht dagegen, bevor Sie den oberen Teil abdrehen, um Verschütten zu vermeiden. Füllen Sie den Inhalt einer Ampulle in das Arzneimittelreservoir des Verneblers.
- Beginnen Sie Ihre Behandlung aufrecht sitzend, in einem gut belüfteten Raum. Halten Sie den Vernebler waagrecht und atmen Sie ganz normal durch den Mund. Atmen Sie nicht durch die Nase. Atmen Sie ganz normal ein und aus, bis die Behandlung abgeschlossen ist. Wenn das gesamte Arzneimittel angewendet wurde, ertönt ein Signalton, dass die „Behandlung abgeschlossen“ ist.
- Sollten Sie aus irgendeinem Grund Ihre Behandlung unterbrechen müssen, drücken Sie die Ein-/Ausschalttaste und halten Sie diese eine Sekunde gedrückt. Um die Behandlung neu zu starten, müssen Sie die Ein-/Ausschalttaste erneut drücken und eine Sekunde gedrückt halten.
- Der Tolero Vernebler muss, wie in der Gebrauchsanweisung des Gerätes beschrieben, gereinigt und desinfiziert werden.
- Für jeden Zyklus (28 Tage Behandlung) muss der mit dem Arzneimittel mitgelieferte Tolero Vernebler verwendet werden.

Verwenden Sie keinen anderen, nicht zugelassenen Vernebler, weil sich dadurch die Menge des Arzneimittels, das in Ihre Lungen gelangt, verändern könnte. Dies wiederum könnte die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels beeinflussen.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Tobramycin PARI angewendet haben, als Sie sollten**

Wenn Sie zu viel Tobramycin PARI inhalieren, wird Ihre Stimme möglicherweise sehr heiser. Informieren Sie so bald wie möglich Ihren Arzt. Wenn Tobramycin PARI verschluckt wird, ist es unwahrscheinlich, dass dies zu schwerwiegenden Problemen führt, da Tobramycin nur schlecht aus dem Magen aufgenommen wird, aber informieren Sie dennoch Ihren Arzt so schnell wie möglich.

### **Wenn Sie die Anwendung von Tobramycin PARI vergessen haben**

Wenn Sie die Anwendung von Tobramycin PARI vergessen haben und noch mindestens 6 Stunden Zeit bis zur nächsten Dosis sind, wenden Sie die Dosis so bald wie möglich an. Ansonsten warten Sie, bis es Zeit für die nächste Dosis ist. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

### **Wenn Sie die Anwendung von Tobramycin PARI abbrechen**

Beenden Sie die Anwendung mit Tobramycin PARI nicht, es sei denn, Ihr Arzt sagt Ihnen, dass Sie dies tun sollen, da möglicherweise Ihre Infektion in der Lunge noch nicht ausreichend kontrolliert ist und schlechter werden kann.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

#### **Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein:**

- Engegefühl in der Brust mit Atemnot (selten, bei bis zu 1 von 1.000 Personen)
- allergische Reaktionen einschließlich Nesselsucht und Juckreiz (sehr selten, bei bis zu 1 von 10.000 Personen).

Falls eine der Beschwerden auf Sie zutrifft, beenden Sie die Anwendung von Tobramycin PARI und informieren Sie sofort Ihren Arzt.

Bei Menschen mit Mukoviszidose können viele Krankheitssymptome auftreten. Während der Anwendung von Tobramycin PARI können diese noch immer auftreten, sollten jedoch nicht häufiger bzw. nicht stärker ausgeprägt sein als zuvor.

Wenn Ihre zugrunde liegende Lungenerkrankung während der Anwendung von Tobramycin PARI schlimmer zu werden scheint, informieren Sie sofort Ihren Arzt.

Andere mögliche Nebenwirkungen:

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen):

- Kurzatmigkeit
- Veränderung der Stimme (Heiserkeit)
- verstärkter Husten
- Halsschmerzen

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen):

- Kehlkopfentzündung (die Stimmveränderungen, Halsschmerzen und Schluckbeschwerden verursachen kann)
- Verlust der Stimme
- Kopfschmerzen, Schwächegefühl
- Nasenbluten, laufende Nase
- Klingeln in den Ohren (in der Regel vorübergehend), Hörverlust, Schwindel
- Bluthusten, mehr Auswurf (Sputum) als üblich, Brustbeschwerden, Asthma, Fieber
- Geschmacksstörungen, Übelkeit, Geschwüre im Mund, Erbrechen, Appetitlosigkeit
- Hautausschlag
- Brustschmerzen oder allgemeine Schmerzen
- Verschlechterung des Lungenfunktionstests

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Personen betreffen):

- Pilzinfektionen in der Mundhöhle oder im Rachen (z. B. Soor)
- Schwellung der Lymphknoten
- Schläfrigkeit
- Ohrenschmerzen, Ohrenprobleme
- Hyperventilation, niedriger Sauerstoffgehalt im Blut, Sinusitis
- Durchfall, Schmerzen im und um den Magen
- rote Pusteln, Papeln auf der Haut

- Nesselsucht, Juckreiz
- Rückenschmerzen
- Allgemeines Unwohlsein

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Tobramycin PARI aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Ampulle, dem Folienbeutel und der Schachtel nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Wenn Sie keinen Kühlschrank zur Verfügung haben (z. B. wenn Sie Ihr Arzneimittel transportieren), können Sie die Schachtel mit dem Arzneimittel (Folienbeutel geöffnet oder ungeöffnet) bei bis zu 25 °C bis zu 4 Wochen aufbewahren. Wenn das Arzneimittel länger als 4 Wochen bei Raumtemperatur gelagert wurde, muss es unter Einhaltung der lokalen Vorschriften entsorgt werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie folgendes bemerken: die Lösung ist trübe geworden oder es befinden sich Partikel in der Lösung.

**Bewahren Sie geöffnete Ampullen nicht auf. Nach dem Öffnen einer Ampulle sollte diese sofort verwendet werden; eventuelle Arzneimittelreste sollen verworfen werden.**

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Tobramycin PARI enthält**

- Der Wirkstoff ist: Tobramycin. Eine Ampulle enthält 170 mg Tobramycin als Einzeldosis.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Calciumchlorid, Magnesiumsulfat, Wasser für Injektionszwecke, Schwefelsäure und Natriumhydroxid zur pH-Einstellung.

### **Wie Tobramycin PARI aussieht und Inhalt der Packung**

Tobramycin PARI-Lösung für einen Vernebler ist gebrauchsfertig in Ampullen erhältlich.

Tobramycin PARI ist eine klare bis leicht gelb gefärbte Lösung, die auch eine dunklere Gelbfärbung annehmen kann. Wenn die Aufbewahrungsvorschriften genau eingehalten wurden, wird dadurch die Wirkung von Tobramycin PARI nicht beeinträchtigt.

Es sind jeweils acht Ampullen (die Dosis für vier Behandlungstage) in einem Folienbeutel verpackt.

Tobramycin PARI ist zusammen mit einem Tolero Vernebler erhältlich. Es wird in einer Schachtel bereit gestellt, die zwei Innenschachteln enthält, eine mit dem Arzneimittel (56 Ampullen mit Vernebler-Lösung in 7 Folienbeuteln) und eine mit dem Vernebler. Eine Packung ist ausreichend für einen Behandlungszyklus von 28 Tagen.

## **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

PARI Pharma GmbH  
Moosstraße 3  
D-82319 Starnberg  
Deutschland

Tel.: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10  
Fax: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 30  
E-Mail: info@paripharma.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im:**

### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.



## **Anhang IV**

### **Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur zur Ähnlichkeit und Ausnahmeregelung**

## **Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur**

- **Ähnlichkeit**

Der CHMP ist der Ansicht, dass, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird, Tobramycin PARI dem (den) zugelassenen Arzneimittel(n) für seltene Leiden im Sinne von Artikel 3 der Verordnung (EG) Nr. 847/2000 der Kommission ähnlich ist.

- **Ausnahmeregelung**

Der CHMP ist der Ansicht, dass, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird, gemäß Artikel 8 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 und Artikel 3 der Verordnung (EG) Nr. 847/2000 der Kommission die folgende Ausnahmeregelung, die in Artikel 8 Absatz 3 der genannten Verordnung festgelegt ist, gilt: Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Tobi Podhaler hat dem Antragsteller seine Zustimmung gegeben.