

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tobramycin PARI 170 mg sumutinliuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen 1,7 ml:n kerta-annosampulli sisältää 170 mg tobramysiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Sumutinliuos.

Kirkas tai hieman kellertävä liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Tobramycin PARI on tarkoitettu *Pseudomonas aeruginosa* -bakteerin aiheuttaman kroonisen keuhkoinfektion hoitoon 6-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille, jotka sairastavat kystistä fibroosia.

Paikalliset viranomaisohjeet tulee ottaa huomioon antibakteerisia valmisteita käytettäessä.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Tobramycin PARI-annos on sama kaikille myyntiluvan mukaiseen ikäryhmään kuuluville potilaille ikää tai painoa katsomatta. Suositeltava annos on yksi ampulli (170 mg/1,7 ml) kaksi kertaa päivässä (eli yhteensä 2 ampullia päivässä) 28 päivän ajan. Annosvälin tulee olla mahdollisimman tarkkaan 12 tuntia ja vähintään 6 tuntia.

Tobramycin PARIa otetaan 28 päivän jaksoissa. Hoito jaksotetaan vuorottelemalla 28 päivän hoitajaksojen ja 28 päivän taukojen välillä.

#### *Unohtuneet annokset*

Jos unohtuneen annoksen ja seuraavan annoksen välissä on vähintään 6 tuntia, potilaan tulee ottaa unohtunut annos mahdollisimman pian. Jos seuraavaan suunniteltuun annokseen on alle 6 tuntia, potilaan tulee odottaa seuraavaan annokseen eikä korvata unohtunutta annosta.

#### *Hoidon kesto*

Syklistä hoitoa on jatkettava niin pitkään kuin siitä lääkärin mielestä on kliinistä hyötyä potilaalle. On otettava kuitenkin huomioon, että Tobramycin PARI-hoidosta ei ole pitkäaikaisia turvallisuustietoja. Lisälääkitystä tai vaihtoehtoista lääkitystä pseudomonasta vastaan on harkittava, jos keuhkotoiminnan statuksessa tapahtuu huonontumista. Katso myös tiedot kliinisistä hyödyistä ja siedettävyydestä kohdista 4.4, 4.8 ja 5.1.

#### Erityispotilasryhmät

##### *Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)*

Tiedot tämän potilasryhmän osalta ovat riittämättömät tukemaan suositusta annoksen säätämisen puolesta tai sitä vastaan.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Tämän potilasryhmän osalta ei ole olemassa Tobramycin PARI-annoksen säätämistä tukevaa tai sitä vastaan olevaa tietoa. Katso myös munuaistoksisuutta koskevat tiedot kohdasta 4.4. sekä lääkkeen erittymistä koskevat tiedot kohdasta 5.2.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Tutkimuksia ei ole tehty maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Koska tobramysiini ei metaboloidu, ei ole odotettavissa, että maksan vajaatoiminta vaikuttaisi tobramysiinialtistukseen.

#### *Elinsiirtopotilaat*

Riittävät tiedot inhaloitavan tobramysiinin käytöstä elinsiirron jälkeen puuttuvat. Suositusta annoksen säätämisen puolesta tai sitä vastaan ei voida tehdä elinsiirtopotilaille.

#### *Pediatriset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää Tobramycin PARI-valmistetta alle 6-vuotiaiden lasten hoitoon.

#### Antotapa

##### Inhalaatioon.

Tobramycin PARI inhaloidaan pakkauksen mukana tulevalla Tolero-lääkесumuttimella.

Yksityiskohtaiset käyttöohjeet, ks. kohta 6.6.

Tobramycin PARIa ei saa antaa minkään muun antoreitin kautta eikä antaa millään muulla kuin pakkauksen mukana toimitetulla laitteella. Vaihtoehtoisen testaamattoman sumutinjärjestelmän käyttö voi muuttaa vaikuttavan aineen depositiota keuhkoissa, mikä voi puolestaan muuttaa valmisteen tehoa ja turvallisuutta.

Jos potilas saa useita inhaloitavia lääkevalmisteita ja rintakehän alueen fysioterapiaa, Tobramycin PARI on hyvä antaa viimeiseksi.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Ototoksisuus

Ototoksisuutta, joka ilmenee sekä kuulotoksisuutena (kuulon heikkenemisenä) että tasapainotoksisuutena, on raportoitu parenteraalisen aminoglykosidihoidon yhteydessä. Tasapainotoksisuus saattaa ilmetä huimauksena, ataksiana tai heitehuimauksena. Tinnitus voi olla merkki ototoksisuudesta, siksi tinnituksen alkaminen vaatii huomiota.

Kuulon heikkenemisenä havaittua tai audiometrisillä mittauksilla mitattua ototoksisuutta on havaittu parenteraalisen aminoglykosidihoidon yhteydessä, joten se on otettava huomioon myös inhalaatiohoitoa käytettäessä. Avoimissa tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on joillakin pitkään tai samanaikaisesti laskimonsisäisiä aminoglykosideja saaneilla potilailla havaittu kuulon heikentymistä. Lääkärin tulee huomioida, että aminoglykosidit voivat aiheuttaa kuulo- ja tasapainohäiriöitä. Tämän vuoksi kuuloa on tarkkailtava Tobramycin PARI-hoidon aikana.

Kuulotutkimusta ennen Tobramycin PARI-hoidon aloittamista on harkittava potilaille, joilla pitkäaikainen systeeminen aminoglykosidihoidon on altistanut tällaisille häiriöille. Jos potilas valittaa korvien soimista tai kuulon heikkenemistä aminoglykosidihoidon aikana, lääkärin tulee harkita potilaan lähettämistä kuulokokeeseen.

## Munuaistoksisuus

Munuaistoksisuus on liitetty parenteraaliseen aminoglykosidihoitoon. Sitä ei ole todettu inhaloitavalla tobramysiinillä ja Tobramycin PARIlla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Tobramycin PARIa on määrättävä varoen potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan munuaisten vajaatoiminta. Kliinisen käytännön mukaisesti munuaisten toiminta tulisi tutkia ennen hoidon aloittamista. Urea- ja kreatiniinitasot tulee määrittää aina kuuden Tobramycin PARI-hoitojakson jälkeen (180 päivän inhaloitavan aminoglykosidihoidon jälkeen).

## Seerumin tobramysiinipitoisuuden seuranta

Seerumin tobramysiinipitoisuutta on seurattava potilailla, joilla tiedetään tai epäillään olevan kuulon tai munuaistoiminnan häiriöitä. Jos kuulo- tai munuaistoksisuutta esiintyy Tobramycin PARIa saavilla potilailla, tobramysiinihoito on keskeytettävä, kunnes tobramysiinipitoisuus seerumissa laskee alle 2 mikrogrammaan/ml.

Tobramysiinitoksisuus on liitetty seerumipitoisuuksiin, jotka ovat yli 12 mikrog/ml. Hoito on keskeytettävä, jos pitoisuudet ylittävät tämän tason.

Tobramysiinipitoisuutta seerumissa on seurattava vain validoiduilla menetelmillä. Sormenpääverinäytteen ottoa ei suositella kontaminaatoriskin takia.

## Bronkospasmi

Bronkospasmia voi esiintyä käytettäessä inhaloitavia lääkkeitä, ja sitä on raportoitu myös inhaloitavan tobramysiinin yhteydessä. Bronkospasmi tulee hoitaa asianmukaisesti.

Ensimmäinen Tobramycin PARI-annos tulee ottaa lääkärin valvonnassa ja bronkodilataattoria tulee käyttää ennen inhalaatiota, jos ko. lääke kuuluu potilaan lääkitykseen. FEV<sub>1</sub> tulisi mitata ennen inhalaatiota ja sen jälkeen.

Jos hoidosta johtuvaa bronkospasmia todetaan potilaalla, lääkärin on arvioitava tarkasti, ovatko Tobramycin PARI-hoidon jatkamisen hyödyt suuremmat kuin sen riskit potilaalle. Jos epäillään allergista reaktiota, Tobramycin PARI-hoito on lopetettava.

## Neuromuskulaariset häiriöt

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla tiedetään tai epäillään olevan neuromuskulaarisia sairauksia, kuten parkinsonismi tai muita sairauksia, joihin liittyy myastenia (myös myasthenia gravis), koska aminoglykosidit saattavat pahentaa lihasheikkoutta neuromuskulaariseen toimintaan vaikuttavan mahdollisen kuraren kaltaisen vaikutuksen johdosta.

## Veriyskä

Sumuttimen kautta inhaloitu tobramysiiniliuos saattaa laukaista yskänrefleksin. Tobramycin PARI-hoito tulisi aloittaa aktiivista, vaikeaa veriyskää sairastaville potilaille vain, jos hoidosta saatavan hyödyn katsotaan olevan verenvuodon lisääntymisriskiä suurempi.

## Resistenssin kehittyminen

Antibioottihoitoon liittyy antibioottiresistentin *P. aeruginosa* -bakteerin ja muiden patogeenien aiheuttamien superinfektioiden kehittymisen riski. Resistenssin kehittyminen inhaloitavan tobramysiinihoidon aikana voi rajoittaa hoitovaihtoehtoja infektion äkillisessä pahenemisessa, siksi tätä on seurattava.

## Muut varotoimet

Samanaikaisesti parenteraalista aminoglykosidihoitoa (tai muita munuaiserytykseen vaikuttavia lääkkeitä, kuten diureetteja) saavia potilaita on seurattava asianmukaisesti. Kumulatiivisen toksisuuden riski on otettava huomioon. Tämä tarkoittaa seerumin tobramysiinipitoisuuden seuraamista.

Hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilailla, jotka ovat kolonisoituneet *Bulkholderia cepaciolla*.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Laskimonsisäisesti tai sumutteena annetun tobramysiinin yhteisvaikutusprofiilin perusteella Tobramycin PARIn samanaikaista ja/tai perättäistä käyttöä ei suositella muiden mahdollisesti munuais- tai ototoksisten lääkevalmisteiden kanssa, kuten

- amfoterisiini B, kefalotiini, siklosporiini, takrolimuusi, polymyksiinit (munuaistoksisuuden vaara)
- platinayhdisteet (munuais- ja ototoksisuuden vaara).

Tobramycin PARIn samanaikaista käyttöä diureettien (kuten etakryynihappo, furosemidi, urea tai mannitoli) kanssa ei suositella. Nämä yhdisteet voivat lisätä aminoglykosidien toksisuutta vaikuttamalla antibioottien pitoisuuksiin seerumissa ja kudoksissa (ks. kohta 4.4).

Muita lääkkeitä, joiden on raportoitu lisäävän parenteraalisesti annosteltavien aminoglykosidien potentiaalista toksisuutta, ovat:

- antikoliiniesteraasit, botuliinitoksiini (neuromuskulaariset vaikutukset).

Kliinisissä tutkimuksissa potilaat, jotka käyttivät inhaloitavaa tobramysiiniä, jatkoivat dornaasialfan, bronkodilataattorien, inhaloitavien kortikosteroidien ja makrolidien käyttöä. Yhteisvaikutuksia näiden lääkevalmisteiden kanssa ei havaittu.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

On vain vähän tietoja parenteraalisesti annetun tobramysiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Inhalaationa annetun tobramysiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa tobramysiinillä ei ole havaittu teratogeenisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3) Aminoglykosidit voivat kuitenkin aiheuttaa sikiövaurioita (esimerkiksi synnynnäistä kuuroutta ja munuaistoksisuutta) korkeilla systeemisillä pitoisuuksilla. Inhaloidun Tobramycin PARIn systeeminen altistus on hyvin pieni (ks. kohta 5.2). Jos Tobramycin PARIa käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi lääkkeen käytön aikana, potilaalle on kerrottava mahdollisista sikiöön kohdistuvista vaaroista.

Tobramycin PARIa ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei äidille koituva hyöty ole suurempi kuin sikiölle tai lapselle aiheutuva haitta.

##### Imetys

Systeemisesti annosteltu tobramysiini erittyy äidinmaitoon. Ei tiedetä, kuinka paljon inhaloitua tobramysiiniä erittyy ihmisen rintamaitoon, vaikkakin määrän arvioidaan olevan hyvin pieni vähäisen systeemisen altistuksen takia. Imeväiselle aiheutuvan oto- ja munuaistoksisuusriskin vuoksi on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Tobramycin PARI-hoito ottaen huomioon hoidosta koituvat hyödyt äidille.

##### Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ihonalaisen annon ei havaittu vaikuttavan urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tobramycin PARIlla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tobramycin PARIn kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoidut haittavaikutukset kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joilla oli *P. aeruginosa* -infektio, olivat yskä ja dysfonia.

Tobramysiinisumutininliuosten kliinisessä käytössä on havaittu dysfoniaa ja tinnitusta tobramysiinihoitoa saaneilla potilailla. Tinnitus oli ohimenevää, ja se hävisi ilman tobramysiinihoidon keskeyttämistä. Satunnaisesti joillakin aiemmin pitkään tai samanaikaisesti laskimonsisäisiä aminoglykosideja saaneilla potilailla on havaittu kuulon heikentymistä. Parenteraaliseen aminoglykosidihoitoon on liitetty yliherkkyys, ototoksisuus ja munuaistoksisuus (ks. kohta 4.4).

Tobramycin PARIsta ei ole pitkäaikaisia turvallisuustietoja (ks. myös kohta 5.1).

### Haittavaikutustaulukko

Tobramysiinisumutininliuoksen raportoidut haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 1. Haittavaikutukset on lueteltu MedDRAn elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti. Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan niin, että yleisin on ensimmäisenä. Kussakin esiintymistiheysluokassa haittavaikutukset on lueteltu vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintymistiheydet perustuvat seuraavaan luokitukseen: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

**Taulukko 1 Haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutukset</b>
<b>Infektiot</b>		
	Harvinainen	Kurkunpää tulehdus
	Hyvin harvinainen	Sieni-infektio Suun kandidiaasi
<b>Veri ja imukudos</b>		
	Hyvin harvinainen	Lymfadenopatia
<b>Immuunijärjestelmä</b>		
	Hyvin harvinainen	Yliherkkyys
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		
	Harvinainen	Ruokahaluttomuus
<b>Hermosto</b>		
	Harvinainen	Heitehuimaus Aфонia Päänsärky
	Hyvin harvinainen	Uneliaisuus
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>		
	Harvinainen	Heikentynyt kuulo Tinnitus
	Hyvin harvinainen	Korvakipu Korvahäiriöt
<b>Verisuonisto</b>		
	Harvinainen	Veriyskä Nenäverenvuoto
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		
	Melko harvinainen	Dyspnea Dysfonia

		Nielutulehdus Yskä
	Harvinainen	Astma Keuhköhäiriöt Rintatuntemukset Limaa irrottava yskä Nuha Bronkospasmi
	Hyvin harvinainen	Hypoksia Hyperventilaatio Sinuiitti
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		
	Harvinainen	Oksentelu Suun haavaumat Pahoinvointi Makuhäiriö
	Hyvin harvinainen	Ripuli Vatsakipu
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		
	Harvinainen	Ihottuma
	Hyvin harvinainen	Urtikaria Kutina
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		
	Hyvin harvinainen	Selkäkipu
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		
	Harvinainen	Voimattomuus Kuume Kipu Rintakipu
	Hyvin harvinainen	Huonovointisuus
<b>Tutkimukset</b>		
	Harvinainen	Keuhkojen toimintakokeen heikkeneminen

#### Pediatriset potilaat

Tobramycin PARI-hoitoa saaneiden pediatristen ja aikuisten potilaiden turvallisuusprofiilissa ei ollut eroa.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

#### **4.9 Yliannostus**

Inhaloidun tobramysiinin systeeminen hyötyosuus on alhainen. Sumutinmuotoisen tobramysiinin yliannostusoireina voi esiintyä vaikeaa äänen käheyttä.

Vahingossa nielty Tobramycin PARI tuskin aiheuttaa toksisuutta, koska tobramysiini imeytyy huonosti terveestä ruoansulatuskanavasta.

Mikäli Tobramycin PARIa annostellaan vahingossa laskimonsisäisesti, parenteraalisen tobramysiinin yliannostusoireina saattaa esiintyä mm. heitehuimausta, tinnitusta, huimausta, kuulon heikkenemistä, hengitysvaikeuksia ja/tai hermojen ja lihasten salpautumista ja munuaisten vajaatoimintaa.

Akuteissa myrkytyksessä Tobramycin PARI-hoito on lopetettava välittömästi ja munuaisten toiminta tutkittava. Tobramysiinin seerumipitoisuuksien määrittämisestä voi olla apua yliannostuksen seurannassa. Yliannostustapauksissa tulee ottaa huomioon mahdolliset lääkkeiden yhteisvaikutukset sekä muutokset Tobramycin PARI:n ja muiden lääkkeiden eliminaatiossa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, muut aminoglykosidit  
ATC-koodi: J01GB01

#### Vaikutusmekanismi

Tobramysiini on aminoglykosidiantibiootti, jota valmistetaan *Streptomyces tenebrarius* -nimisestä sädesienestä. Se vaikuttaa lähinnä häiritsemällä solun proteiinisynteesiä, jonka seurauksena solukalvon läpäisevyys muuttuu, solukuori hajoaa progressiivisesti ja lopulta solu kuolee. Tobramysiini on bakterisidinen inhiboivilla tai hieman suuremmilla pitoisuuksilla.

#### *Raja-arvot*

Parenteraalisen tobramysiinin herkkyysraja-arvoja ei voida soveltaa sumutinmuotoiseen lääkitykseen. Kystisessä fibroosissa yskös inhiboi inhaloitavien aminoglykosidien paikallista biologista aktiivisuutta. *P. aeruginosan* kasvun ehkäisy ja bakterisidinen vaikutus edellyttää noin 10–25-kertaisia inhaloitavan tobramysiinin pitoisuuksia ysköksessä MIC-arvoihin nähden. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa 97 %:lla tobramysiinisumutinliuosta saaneista potilaista ysköspitoisuudet olivat 10 kertaa suuremmat kuin suurimmat potilaalta viljellyn *P. aeruginosan* MIC-arvot ja 95 %:lla tobramysiinisumutinliuosta saaneista potilaista arvot olivat 25 kertaa suuremmat kuin suurimmat MIC-arvot.

#### *Herkkyys*

Perinteisten herkkyysrajojen puuttuessa varovaisuutta on noudatettava määriteltäessä organismeja herkiksi tai resistenteiksi sumutinmuotoiselle tobramysiinille.

TOBilla tehdyt kliiniset tutkimukset osoittivat, että useimmilla potilailla, joilta oli eristetty *P. aeruginosaa*, jonka tobramysiinin MIC-arvot olivat < 128 mikrog/ml lähtötilanteessa, keuhkojen toiminta parani TOBI-hoidon jälkeen. Potilailla, joilta on eristetty *P. aeruginosa* ja joiden MIC-arvo on  $\geq$  128 mikrog/ml lähtötilanteessa, kliininen vaste on epätodennäköisempi. Keuhkojen toiminta parani kuitenkin TOBI-hoidon aikana seitsemällä kolmestatoista potilaasta (54 %), joilta lumekontrolloiduissa tutkimuksissa oli eristetty kantoja, joiden MIC-arvot olivat  $\geq$  128 mikrog/ml.

*In vitro* -tulosten ja/tai kliinisten kokeiden perusteella kystisessä fibroosissa keuhkoinfektioihin liittyvien organismien voidaan olettaa reagoivan Tobramycin PARI-hoidolle seuraavasti:

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



Kliinisissä tutkimuksissa hoito-ohjelmalla, jossa oli vuoroittain 28 päivän hoitajakso ja 28 päivän tauko, saavutettiin pieni mutta selvä nousu tobramysiinin, amikasiinin ja gentamysiinin MIC-arvoissa testatuilla *P. aeruginosa* -isolaateilla. Jokainen 6 kuukauden lisähoito johti suurempiin, suuruusluokaltaan samanlaisiin arvoihin kuin 6 kuukauden kontrolloiduissa tutkimuksissa. Tavallisin aminoglykosidiresistenssimekanismi *P. aeruginosassa*, joka on eristetty kroonista kystistä fibroosia sairastavilta potilailta, on läpäisemättömyys, joka määritellään yleisenä herkkyuden puutteena kaikkia aminoglykosideja kohtaan. Kystistä fibroosia sairastavalta potilaalta eristetty *P. aeruginosa* on osoittanut adaptiivista aminoglykosidiresistenssiä, jota leimaa herkkyuden palautuminen, kun antibiootti lopetetaan.

#### Muita tietoja

Ei ole todisteita siitä, että potilailla, joita on hoidettu 18 kuukautta tobramysiinisumutinliuoksella, olisi suurempi riski saada *B. cepacia*, *S. maltophilia* tai *A. xylosoxidans* kuin potilailla, joita ei ole hoidettu tobramysiinisumutinliuoksella. *Aspergillus*-lajeja havaittiin useammin tobramysiinisumutinliuosta saavien potilaiden syljessä. Jälkisairauksia, kuten allergista bronkopulmonaalista aspergilloosia, raportoitiin kuitenkin vain harvoin ja saman verran kuin kontrolliryhmässä.

#### Aerosolin ominaisuudet

**Taulukko 2: Kliinisten testien ja vertailuerien suorituskykytietojen vertailu: Tobramycin PARI/Tolero-lääkesumutin<sup>1</sup> ja TOBI / PARI LC PLUS<sup>2</sup>.**

Suorituskykyparametri/lääke/laite yhdistelmä	Tobramycin PARI/Tolero	TOBI / PARI LC PLUS
Annetun lääkkeen kokonaismäärä [mg ± SD]	96 ± 4,4	101 ± 8,5
Hengitettävä annos < 5 µm [mg ± SD]	72 ± 6,5	65 ± 7,1
Lääkkeen antonopeus [mg/min]	27 ± 5,0	7 ± 0,9
Aerodynaamisen halkaisijan massamediaani [µm ± SD]	3,8 ± 0,3	3,6 ± 0,4
Geometrinen keskihajonta ± SD	1,5 ± 0,0	2,3 ± 0,2
Sumutusaika [min]	3,9 ± 0,6	15,3 ± 0,6

\* Tulokset hengityssimulaatio- ja kaskadi-impaktorimittauksista.

<sup>1</sup> liitetty eBase- tai eFlow *rapid* -ohjaimen

<sup>2</sup> liitetty PARI Boy SX -kompressoriin

Tobramycin PARIn antonopeus ei riipu käyttäjän (aikuisen tai lapsen) hengitystavasta toisin kuin PARI LC PLUS -lääkesumutin.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Vähäiset tiedot yhdestä hoitajaksoista tehdystä kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta osoittivat, että parantunut keuhkotoiminta pysyi lähtötason yläpuolella 28 päivän pituisen lääkkeettömän jakson ajan. 12012.101-tutkimuksen perusteella keuhkotoiminta FEV<sub>1</sub> parani suhteessa lähtötasoon 8,2 ± 9,4 % käytettäessä Tobramycin PARI-hoitoa ja 4,8 ± 9,6 % käytettäessä vertailuhoitoa ensimmäisessä hoitajaksoissa, mikä osoitti tehon samanvertaiseksi (non-inferior) (p = 0,0005). Tobramycin PARI ja vertailulääke pienensivät yhtä lailla pesäkkeitä muodostavien yksikköjen määrää, mikä toimi *P. aeruginosan* suppression indikaattorina.

## 5.2 Farmakokinetiikka

#### Imeytyminen ja jakautuminen

Systeemisen altistuksen Tobramycin PARI-inhalaation jälkeen oletetaan johtuvan keuhkoihin päätyvän tobramysiinin imeytymisestä, sillä se ei imeydy mitattavissa määrin suun kautta annosteltaessa. Sumuttimen kautta inhaloitu tobramysiini saa aikaan suuret ysköspitoisuudet ja alhaiset plasmapitoisuudet.

Aerosolitietojen vertailu, ks. taulukko 2 kohdasta 5.1.

Tobramycin PARIn (170 mg/1,7 ml kahdesti päivässä) 4 viikon annosjakson lopussa kystistä fibroosia sairastavien potilaiden tobramysiinin enimmäispitoisuudet plasmassa ( $C_{max}$ )  $1,27 \pm 0,81$  mikrog/ml saavutettiin noin tunti inhalaation jälkeen. Ysköspitoisuudet olivat suurempia ja vaihtelevampia ( $C_{max}$   $1,951 \pm 2,187$  mikrog/g). Terveille vapaaehtoisille annetun Tobramycin PARIn kerta-annoksen 170 mg jälkeen  $C_{max}$   $1,1 \pm 0,4$  mikrog/ml saavutettiin noin 4 tunnin kuluttua ( $T_{max}$ ).

### Jakautuminen

Alle 10 % tobramysiinistä sitoutuu plasman proteiineihin.

### Biotransformaatio

Tobramysiini ei metaboloitu. Se erittyy pääosin muuttumattomana virtsaan.

### Eliminaatio

Inhaloidun tobramysiinin eliminaatiota ei ole tutkittu.

Laskimoon annosteltu tobramysiini eliminoituu pääosin muuttumattomana glomerulussuodatuksen kautta. Tobramysiinin eliminaation puoliintumisaika seerumissa on noin 2 tuntia.

Inhalaatioannostelun jälkeen imeytymätön tobramysiini eliminoituu todennäköisesti pääasiassa yskösten kautta.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulosten mukaan suurimmat vaarat ihmisille ovat munuais- ja ototoksisuus. Toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa on havaittu, että toksisuus kohdistuu munuaisiin sekä tasapaino- ja kuulotoimintoihin. Toksisuutta havaitaan yleensä suuremmilla systeemisillä tobramysiinipitoisuuksilla kuin mitä on mahdollista saavuttaa suositeltuja kliinisiä annoksia käytettäessä.

Inhaloitavalla tobramysiinillä ei ole tehty lisääntymistoksisuustutkimuksia. Rotille annettu subkutaaninen annos 100 mg/kg/vrk ja kaniineille annettu suurin siedetty annos 20 mg/kg/vrk niiden organogeneesin aikana eivät olleet teratogeenisiä. Kaniineilla teratogeenisuutta ei voitu määrittää suuremmilla parenteraalisilla annoksilla, koska ne aiheuttivat emojen toksisuutta ja keskenmenoja. Eläintutkimuksista saatujen tulosten mukaan toksisuuden vaaraa (esimerkiksi ototoksisuutta) prenataalisilla altistustasoilla ei voida sulkea pois. Subkutaaninen tobramysiinin anto aina 100 mg/kg:n annoksiin saakka ei heikentänyt naaras- eikä urosrottien hedelmällisyyttä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Kalsiumkloridi  
Magnesiumsulfaatti  
Rikkihappo (pH:n säätöön)  
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa lääkesumuttimessa.

### 6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Kerta-annosampullin sisältö on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen (ks. kohta 6.6).

Stabiilius annospussin avaamisen jälkeen: 4 viikkoa, jos säilytetty alle 25 °C:ssa.

### 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tobramycin PARI toimitetaan polyetyleeniampulleissa, jotka on pakattu suljettuihin folioannospusseihin (8 ampullia annospussissa).

Ulompi rasia sisältää:

- yhden lääkevalmisterasian: 56 sumutinliuosampullia 7 annospussissa
- yhden Tolero-lääkesumutinrasian.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ampullin sisältö tyhjenetään Tolero-lääkesumuttimen lääkesäiliöön ja annetaan inhalaationa, kunnes säiliössä ei ole enää lääkettä. Tolero-lääkesumutinta voidaan ohjata joko eBase- tai eFlow *rapid* -ohjaimella. Näiden kahden ohjaimen suorituskykyparametrit aerosolin ominaisuustutkimuksissa *in vitro* olivat yhdenvertaisia, ja ne on esitetty kohdan 5.1 taulukossa 2.

- Lääke pitää sumuttaa hyvin tuuletetussa tilassa.
- Lääkesumutin on pidettävä vaaka-asennossa lääkkeen oton ajan.
- Potilaan tulee istua pystyasennossa inhalaation ajan. Lääke inhaloidaan normaalin hengityksen tahtiin ilman keskeytyksiä.
- Tolero-lääkesumutin tulee puhdistaa ja desinfioida laitteen käyttöohjeiden mukaisesti.

Tobramycin PARI on kirkas tai hieman kellertävä liuos, mutta väri voi vaihdella jonkin verran. Värimuutos ei heikennä tehoa, jos valmistetta on säilytetty ohjeiden mukaisesti.

Tobramycin PARI on steriili vesiliuos kertakäyttöön. Koska se on säilöntäaineeton, koko ampullin sisältö tulee käyttää välittömästi ampullin avaamisen jälkeen ja käyttämätön liuos on hävitettävä. Avattua ampullia ei saa koskaan säilyttää uudelleen käyttöä varten.

Käytä jokaisessa hoitajaksoissa (28 päivän lääkejako) uutta lääkkeen mukana toimitettua Tolero-lääkesumutinta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

PARI Pharma GmbH  
Moosstrasse 3  
D-82319 Starnberg  
Saksa

Puh: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10  
Faksi: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 30  
S-posti: info@paripharma.com

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1350/001

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

PARI Pharma GmbH  
Lochhamer Schlag 21  
82166 Graefelfing  
SAKSA

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääkkeet.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus 12 kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7) ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

### **LIITE III**

### **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULOMPI RASIA****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tobramycin PARI 170 mg sumutinliuos  
tobramysiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen 1,7 ml:n ampulli sisältää 170 mg tobramysiiniä.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: natriumkloridi, kalsiumkloridi, magnesiumsulfaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi, rikkihappo ja natriumhydroksidi (pH:n säätöön).

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Pakkaus sisältää

- yhden rasian, jossa on 56 sumutinliuosampullia 7 annospussissa.
- toisen rasian, jossa on Tolero-lääkesumutin.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue Tobramycin PARIn pakkausseloste ja Tolero-lääkesumuttimen käyttöohjeet ennen käyttöä.

Inhalaatioon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVIEN JÄTEMATERIAALIEN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

PARI Pharma GmbH  
Moosstrasse 3  
D-82319 Starnberg  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1350/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Tobramycin PARI 170 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄÄKEVALMISTEEN SISÄLTÄVÄ SISEMPI RASIA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tobramycin PARI 170 mg sumutinliuos  
tobramysiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen 1,7 ml:n ampulli sisältää 170 mg tobramysiiniä.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: natriumkloridi, kalsiumkloridi, magnesiumsulfaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi, rikkihappo ja natriumhydroksidi (pH:n säätöön).

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Pakkaus sisältää 56 sumutinliuosampullia 7 annospussissa.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue Tobramycin PARIn pakkausseloste ja Tolero-lääkesumuttimen käyttöohjeet ennen käyttöä.

Inhalaatioon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVIEN JÄTEMATERIAALIEN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

PARI Pharma GmbH  
Moosstrasse 3  
D-82319 Starnberg  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1350/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Tobramycin PARI 170 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ANNOSPUSSI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tobramycin PARI 170 mg sumutinliuos

tobramysiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen 1,7 ml:n ampulli sisältää 170 mg tobramysiiniä.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: natriumkloridi, kalsiumkloridi, magnesiumsulfaatti, injektioneesteisiin käytettävä vesi, rikkihappo ja natriumhydroksidi (pH:n säätöön).

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Sisältää 8 ampullia.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue Tobramycin PARIn pakkausseloste ja Tolero-lääkесumuttimen käyttöohjeet ennen käyttöä.

Inhalaatioon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVIEN JÄTEMATERIAALIEN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

PARI Pharma GmbH  
Moosstrasse 3  
D-82319 Starnberg  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1350/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**AMPULLI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tobramycin PARI 170 mg sumutinliuos  
tobramysiini  
Inhalaatioon

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

PARI Pharma GmbH

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Erä

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Tobramycin PARI 170 mg sumutinliuos** tobramysiini

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Tobramycin PARI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tobramycin PARIa
3. Miten Tobramycin PARIa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tobramycin PARI:n säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Tobramycin PARI on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä Tobramycin PARI on**

Tobramycin PARI sisältää tobramysiiniä. Se on aminoglykosideihin kuuluva antibiootti.

##### **Mihin Tobramycin PARIa käytetään**

Tobramycin PARIa käytetään *Pseudomonas aeruginosa* -bakteerin aiheuttamien keuhkoinfektioiden hoitoon kystistä fibroosia sairastaville 6-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille.

*Pseudomonas aeruginosa* on bakteeri, joka usein aiheuttaa keuhkoinfektion kystistä fibroosia sairastaville potilaille jossain vaiheessa heidän elämäänsä. Jos infektiota ei hoideta hyvin, se jatkaa keuhkojen vaurioittamista aiheuttaen lisää hengitysongelmia.

##### **Miten Tobramycin PARI vaikuttaa**

Kun hengität sisään Tobramycin PARIa, antibiootti pääsee suoraan keuhkoihin taistelemaan infektiota aiheuttavaa bakteeria vastaan. Se häiritsee proteiinituotantoa, jota bakteeri tarvitsee soluseinämien rakentamiseen. Tämä vaurioittaa bakteeria ja lopulta tappaa sen.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tobramycin PARIa**

##### **Älä käytä Tobramycin PARIa**

- jos olet allerginen (yliherkkä) tobramysiinille, mille tahansa aminoglykosidiantibiootille tai Tobramycin PARI:n jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos tämä koskee sinua, kerro asiasta lääkärille ennen Tobramycin PARI:n käyttöä.

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on joskus ollut jokin seuraavista:

- kuulo-ongelmia (myös korvien soimista ja huimausta)
- munuaisvaivoja

- puristavaa tunnetta rinnassa
- verta ysköksissä
- jatkuvaa tai pahenevaa lihasteikkoutta, joka liittyy useimmiten sairauksiin, kuten myastenia gravis (lihasteikkous) tai Parkinsonin tauti.

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro siitä lääkärille ennen Tobramycin PARI:n käyttöä.

Jos sinulla on kuulo- tai munuaisongelmia, lääkäri saattaa ottaa verikokeita elimistössäsi olevan Tobramycin PARI:n määrän seuraamiseksi.

Lääkkeiden sisäänhengittäminen voi aiheuttaa puristavaa tunnetta rinnassa ja hengityksen vinkumista, ja näin voi käydä myös Tobramycin PARIa käytettäessä. Lääkäri saattaa kehottaa sinua käyttämään keuhkoputkia laajentavaa lääkettä ennen kuin otat Tobramycin PARIa.

*Pseudomonas*-bakteerikannat saattavat tulla vastustuskykyisiksi antibiootihoidolle ajan mittaan. Tämä tarkoittaa, että Tobramycin PARI ei ehkä toimi toivotulla tavalla ajan kuluessa. Kerro lääkärille, jos olet huolissasi tästä asiasta.

Jos saat tobramysiiniä tai jotain muuta aminoglykosidiantibioottia myös pistoksina, haittavaikutusten riski voi olla suurempi ja lääkäri seuraa sinua näiden varalta asianmukaisesti.

### Lapset

Tätä lääkevalmistetta ei ole tarkoitettu alle 6-vuotiaille lapsille.

### Muut lääkevalmisteet ja Tobramycin PARI

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Älä käytä seuraavia lääkkeitä samanaikaisesti Tobramycin PARI:n kanssa:

- furosemidi, diureetti (virtsaneritystä lisäävä lääke)
- muut lääkkeet, jotka saattavat lisätä virtsaneritystä, kuten urea tai mannitoli
- muut lääkkeet, jotka saattavat vaurioittaa munuaisia tai kuuloa:
  - amfoterisiini B, kefalotiini, polymyksiinit (mikrobien aiheuttamien infektioiden hoitoon), siklosporiini, takrolimuusi (immuunijärjestelmän toiminnan vähentämiseen). Nämä lääkkeet voivat aiheuttaa munuaisvaurioita.
  - platinaa sisältävät valmisteet, kuten karboplatiini ja sisplatiini (joidenkin syöpien hoitoon). Nämä lääkkeet voivat aiheuttaa munuais- ja kuulovaurioita.

Seuraavat lääkkeet voivat suurentaa haittavaikutusten riskiä, jos niitä annetaan samanaikaisesti, kun saat myös tobramysiiniä tai jotain muuta aminoglykosidiantibioottia pistoksina:

- antikoliiniesteraasit (lihasteikkouden hoitoon), kuten neostigmiini ja pyridostigmiini, tai botuliinitoksiini. Nämä lääkkeet voivat aiheuttaa lihasteikkoutta tai vaikeuttaa sitä.

Jos käytät yhtä tai useampia yllä mainituista lääkkeistä, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Tobramycin PARIa.

Älä sekoita tai laimenna Tobramycin PARIa minkään muun lääkkeen kanssa Tobramycin PARI:n mukana toimitetussa Tolero-lääkesumuttimessa.

Jos saat useita erilaisia lääkkeitä/hoitoja kystiseen fibroosiin, ota ne seuraavassa järjestyksessä:

1. keuhkoputkia laajentava lääke, esim. salbutamoli
2. rintakehän alueen fysioterapia
3. muut inhaloitavat lääkkeet
4. Tobramycin PARI

Varmista järjestyksessä myös lääkäriltä.

### Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei tiedetä, aiheuttaako tobramysiini haittavaikutuksia raskauden aikana, kun se otetaan sisäänhengittämällä. Kun tobramysiini ja muut samaan ryhmään kuuluvat antibiootit (aminoglykosidit) annetaan pistoksena, ne saattavat aiheuttaa sikiövaurioita, kuten kuuroutta ja munuaisongelmia.

Jos imetät, keskustele lääkärin kanssa ennen lääkkeen käyttöä.

### Ajaminen ja koneiden käyttö

Tobramycin PARIn ei odoteta vaikuttavan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

### 3. Miten Tobramycin PARIa käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on kaksi ampullia päivässä (yksi aamulla ja yksi illalla) 28 päivän ajan.

- Annos on sama kaikille 6-vuotiaille ja sitä vanhemmille.
- Hengitä sisään suun kautta yhden ampullin sisältö aamuin ja illoin. Käytä Tolero-lääkesumutinta.
- Annosten välisen tauon tulisi olla mahdollisimman tarkkaan 12 tuntia mutta vähintään 6 tuntia.
- Kun olet ottanut lääkettä 28 päivän ajan, pidä 28 päivän tauko, jonka aikana et ota ollenkaan Tobramycin PARIa. Aloita sitten uusi hoitajakso tauon jälkeen (kuten kuvassa).
- On tärkeää, että käytät valmistetta kaksi kertaa päivässä 28 päivän hoitajakson aikana ja että vuorottelet 28 päivän lääkejaksojen ja 28 päivän taukojen välillä.

Tobramycin PARIn LÄÄKEJAKSO	TAUKO Tobramycin PARIsta
Ota Tobramycin PARIa kahdesti päivässä 28 päivän ajan.	Älä ota yhtään Tobramycin PARIa seuraavan 28 päivän aikana.

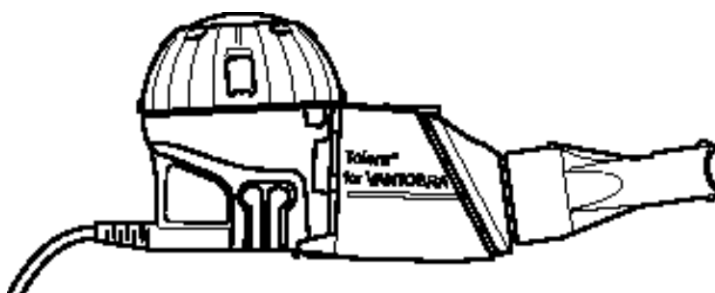
#### Toistuvat hoitajaksot

Jatka Tobramycin PARIn jaksoittaista käyttöä niin kauan kuin lääkäri määrää.

Jos sinulla on kysyttävää siitä, kuinka kauan Tobramycin PARIa käytetään, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

### Valmistautuminen Tobramycin PARI-inhalaatiota varten

- Käytä Tobramycin PARIa vain alla olevan kuvan mukaisella Tolero-lääkesumuttimella. Näin varmistetaan oikean annoksen hengittäminen sisään. Älä käytä Tolero-lääkesumutinta minkään muun lääkkeen kanssa.
- Lue lääkesumuttimen käyttöohjeet ennen käyttöä.



- Varmista, että sinulla on eFlow *rapid*- tai eBase-ohjain, johon Tolero-lääkesumutin liitetään. Lääkäri voi määrätä ohjaimen tai se ostetaan erikseen.
- Pese kätesi huolellisesti saippualla ja vedellä.
- Ota yksi Tobramycin PARI-ampulli alumiiniannospussista juuri ennen inhalaatiota.
- Pidä loput lääkkeet jääkaapissa alkuperäisessä rasiassa.
- Aseta lääkesumuttimen kaikki osat puhtaan ja kuivan paperin tai kangaspyyhkeen päälle. Varmista, että lääkesumutin on tasaisella alustalla.
- Kokoa Tolero-lääkesumutin käyttöohjeiden mukaisesti.
- Pidä ampullia pystyasennossa. Lääkkymisen estämiseksi napauta sitä kevyesti ennen kuin kierrät yläosan irti. Tyhjennä ampullin sisältö lääkesumuttimen lääkesäiliöön.
- Aloita hoito istuen pystyasennossa hyvin tuulettetussa tilassa. Pidä lääkesumutinta vaakasuorassa ja hengitä normaalisti suun kautta. Vältä hengittämästä nenän kautta. Jatka sisään- ja uloshengittämistä normaaliin tapaan, kunnes lääke on loppunut. Kun lääke on annettu kokonaan, laitteesta kuuluu hoidon loppumisesta ilmoittava merkkiääni.
- Jos sinun pitää keskeyttää hoito jostakin syystä, paina On/Off-painiketta sekunnin ajan. Käynnistä hoito uudelleen painamalla jälleen On/Off-painiketta sekunnin ajan.
- Tolero-lääkesumutin tulee puhdistaa ja desinfioida laitteen käyttöohjeiden mukaisesti.
- Käytä jokaisessa hoitokaksossa (28 päivän lääkejakso) uutta lääkkeen mukana toimitettua Tolero-lääkesumutinta.

Älä käytä vaihtoehtoista testaamatonta sumutinjärjestelmää, sillä se voi muuttaa keuhkoihin menevän lääkkeen määrää. Tämä voi puolestaan muuttaa lääkkeen turvallisuutta ja sitä, miten hyvin lääke tehoaa.

#### **Jos käytät enemmän Tobramycin PARIa kuin sinun pitäisi**

Jos hengität liikaa Tobramycin PARIa, äänesi saattaa tulla käheäksi. Kerro asiasta lääkärille mahdollisimman pian. Jos Tobramycin PARIa niellään, on epätodennäköistä, että se aiheuttaa vakavia ongelmia, sillä tobramysiini imeytyy huonosti vatsasta, mutta sinun tulee kuitenkin kertoa siitä lääkärille mahdollisimman nopeasti.

#### **Jos unohdat ottaa Tobramycin PARIa**

Jos unohdat ottaa Tobramycin PARIa ja seuraavaan annokseen on vähintään 6 tuntia, ota annos heti kun voit. Muussa tapauksessa odota seuraavaan annokseen. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

#### **Jos lopetat Tobramycin PARI:n käytön**

Älä lopeta Tobramycin PARI:n käyttöä, ellei lääkäri niin määrää, sillä keuhkoinfektio ei ehkä ole riittävän hyvin hallinnassa ja se voi paheta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### **Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia:**

- puristava tunne rinnassa ja hengitysvaikeudet (harvinaisia, esiintyy enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)
- allergiareaktiot, kuten nokkosihottuma ja kutina (hyvin harvinaisia, esiintyy enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta).

Jos saat jonkin näistä haittavaikutuksista, lopeta Tobramycin PARI:n käyttö ja kerro välittömästi lääkärille.

Kystinen fibroosi aiheuttaa monenlaisia oireita. Näitä oireita voi yhä esiintyä Tobramycin PARI-hoidon aikana, mutta niiden ei pitäisi olla yhtä yleisiä tai pahempia kuin ennen hoitoa.

Jos taustalla oleva keuhkosairautesi tuntuu pahenevan käyttäessäsi Tobramycin PARIa, kerro siitä välittömästi lääkärille.

Muita haittavaikutuksia saattavat olla:

Melko harvinaiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- hengenahdistus
- äänen muutokset (käheys)
- lisääntynyt yskä
- kurkkukipu

Harvinaiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta):

- kurkunpää tulehdus (voi aiheuttaa äänen muutoksia, kurkkukipua ja nielemisvaikeuksia)
- äänen katoaminen
- päänsärky, voimattomuus
- nenäverenvuoto, nuha
- korvien soiminen (yleensä ohimenevää), kuulon heikkeneminen, huimaus
- veren yskiminen, tavallista runsaampi limaneritys, epämiellyttävä tunne rinnassa, astma, kuume
- makuhäiriöt, pahoinvointi, suun haavaumat, oksentelu, ruokahaluttomuus
- ihottuma
- rintakipu tai yleiskipu
- keuhkojen toimintakokeiden tulosten heikkeneminen

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta):

- suun ja nielun sieni-infektiot, kuten hiivasienitulehdus
- imusolmukkeiden turpoaminen
- uneliaisuus
- korvakipu, korvavaivat
- kiihtynyt hengitys, alhainen veren happipitoisuus, nenän sivuonteloiden tulehdus
- ripuli, vatsakipu ja vatsan alueen kipu
- punaiset märkänäppylät iholla
- nokkosihottuma, kutina
- selkäkipu
- yleinen huonovointisuus

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärillä tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Tobramycin PARIn säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ampullissa tai annospussissa tai rasiassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Jos sinulla ei ole jääkaappia käytössäsi (kuten kuljetuksen yhteydessä), voit säilyttää rasiaa (annospussit avattuina tai avaamattomina) alle 25 °C:ssa enintään 4 viikon ajan. Jos lääkevalmistetta on säilytetty huoneenlämmössä yli 4 viikkoa, se täytyy hävittää paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat sen olevan sameaa tai jos siinä näkyy hiukkasia.

**Älä koskaan säilytä avattua ampullia. Avattu ampulli tulee käyttää välittömästi, ja mahdollinen ylijäävä liuos tulee hävittää.**

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Tobramycin PARI sisältää**

- Vaikuttava aine on tobramysiini. Yksi ampulli sisältää 170 mg tobramysiiniä kerta-annoksena.
- Muut aineet (apuaineet) ovat natriumkloridi, kalsiumkloridi, magnesiumsulfaatti, injektioihin käytettävä vesi, rikkihappo ja natriumhydroksidi pH:n säätöön.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Tobramycin PARI-sumutinliuos toimitetaan käyttövalmiina ampullissa.

Tobramycin PARI on kirkas tai hieman kellertävä liuos, jonka väri voi vaihdella tummemman keltaiseen. Tämä ei vaikuta Tobramycin PARI:n tehoon, kunhan säilytysohjeita on noudatettu.

Ampullit on pakattu annospusseihin; yhdessä annospussissa on 8 ampullia, mikä vastaa 4 päivän hoitoa.

Tobramycin PARIa käytetään Tolero-lääkesumuttimen kanssa. Tobramycin PARI toimitetaan rasiassa, jossa on kaksi sisempää rasiaa: yksi lääkepakkaus (56 sumutinliuosampullia 7 annospussissa) ja yksi lääkesumutinpakkaus. Pakkaus riittää yhteen 28 päivän hoitojaksoon.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

PARI Pharma GmbH  
Moosstrasse 3  
D-82319 Starnberg  
Saksa

Puh: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10

Faksi: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 30

S-posti: [info@paripharma.com](mailto:info@paripharma.com)

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

### **Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta:

<http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

## **Liite IV**

**Euroopan lääkeviraston päätelmät vastaavuudesta ja poikkeuksesta**

## **Euroopan lääkeviraston päätelmät:**

- **Vastaavuus**

Lääkevalmistekomitea (CHMP) katsoo, että Tobramycin PARI vastaa komission asetuksen (EY) N:o 847/2000 3 artiklassa tarkoitettua myyntiluvan saanutta harvinaislääkettä. Asiasta tarkemmin Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).

- **Poikkeus**

Lääkevalmistekomitea (CHMP) katsoo, että asetuksen (EY) N:o 141/2000 8 artiklan ja saman asetuksen 8 artiklan 3 kohdassa tarkoitetun poikkeuksen nojalla, josta tarkemmin Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR), Tobi Podhaler -valmisteen myyntiluvan haltija on antanut hyväksymisensä hakijalle.