

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Tobramycin PARI 170 mg lausn í eimgjafa

2. INNIHALDSLÝSING

Hver stakskammta lykja með 1,7 ml inniheldur 170 mg af tobramycini.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Lausn í eimgjafa.

Litlaus eða gulleit lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Tobramycin PARI er ætlað til meðhöndlunar á langvinnri lungnasýkingu af völdum *Pseudomonas aeruginosa* hjá sjúklingum 6 ára og eldri með slímseigjusjúkdóm (cystic fibrosis).

Hafa skal opinberar leiðbeiningar um viðeigandi notkun sýklalyfja í huga.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Skammturinn af Tobramycin PARI er sá sami fyrir alla sjúklinga á því aldursbili sem lyfið er samþykkt fyrir, án tillits til aldurs og þyngdar. Ráðlagður skammtur er ein lykja (170 mg/1,7 ml), tvisvar á sólarhring (þ.e. heildar dagskammtur er 2 lykjur) í 28 daga. Skammtana tvo skal nota með því sem næst 12 klst. millibili og ekki með minna en 6 klst. millibili. Tobramycin PARI er tekið til skiptis í 28 daga lotum með hléum á milli. Viðhalda skal lotum þar sem lyfið er tekið í 28 daga (meðferðarlota) og hlé gert á meðferð í 28 daga í kjölfarið (meðferðarhlé).

Ef gleymist að nota lyfið

Ef skammtur gleymist og að minnsta kosti 6 klst. eru þangað til nota á næsta skammt, á sjúklingurinn að nota skammtinn til innöndunar eins fljótt og mögulegt er. Ef innan við 6 klst. eru þar til nota á næsta skammt skal sjúklingurinn bíða fram að næsta skammti og ekki nota fleiri skammta til að bæta upp skammtinn sem gleymdist.

Lengd meðferðar

Meðferð skal halda áfram á lotubundinn hátt svo lengi sem læknirinn telur að sjúklingurinn hafi klínískan ávinning af meðferðinni með hliðsjón af því að upplýsingar um öryggi langtímanotkunar Tobramycin PARI liggja ekki fyrir. Ef klínísk versnun verður á lungnastarfsemi, skal íhuga viðbótarmeðferð, eða aðra meðferð gegn pseudomonas bakteríum. Sjá einnig upplýsingar um klínískan ávinning og þol í köflum 4.4, 4.8 og 5.1.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar (≥65 ára)

Fyrirliggjandi upplýsingar hjá þessum sjúklingahópi eru ekki nægilegar til að hægt sé að mæla með eða gegn aðlögun skammta.

Skert nýrnastarfsemi

Engar upplýsingar liggja fyrir hjá þessum sjúklingahópi til að hægt sé að mæla með eða gegn aðlögun skammta Tobramycin PARI. Sjá einnig upplýsingar um eiturverkanir á nýru í kafla 4.4. og upplýsingar um útskilnað í kafla 5.2.

Skert lifrarstarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Þar sem tobramycin umbrotnar ekki, er ekki búist við áhrifum á útsetningu fyrir tobramycin af völdum skertrar lifrarstarfsemi.

Sjúklingar sem gengist hafa undir líffæraígræðslu

Fullnægjandi upplýsingar um notkun tobramycin til innöndunar eftir líffæraígræðslu liggja ekki fyrir. Ekki er hægt að mæla með eða gegn skammta aðlögun hjá sjúklingum eftir líffæraígræðslu.

Börn

Notkun Tobramycin PARI á ekki við hjá börnum yngri en 6 ára.

Lyfjagjöf

Innöndun

Tobramycin PARI er gefið með innöndun með því að nota Tolero eimgjafann sem fylgir með í pakkningunni. Sjá nákvæmar notkunarleiðbeiningar í kafla 6.6.

Tobramycin PARI má ekki gefa með neinum öðrum hætti eða með neinu öðru innöndunartæki en því sem fylgir með. Notkun annarra eimgjafa, sem ekki hafa verið prófaðir, getur haft áhrif á dreifingu virka efnisins í lungum. Það getur í kjölfarið breytt verkun og öryggi lyfsins.

Þegar sjúklingar fá fleiri mismunandi innöndunarlyf og lungnasjúkraþjálfun, er mælt með því að Tobramycin PARI sé notað síðast.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu / virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eituráhrif á heyrnartaug eða innra eyra

Greint hefur verið frá eiturverkunum sem lýsa sér með bæði eitrunaráhrifum á heyrnartaug (heyrnartapi) eða innra eyra (jafnvægisskyn), af völdum amínóglýkósíða til notkunar í æð (*parenteral*). Eiturverkanir á jafnvægisskyn geta komið fram sem svimi, samhfingjarleysi eða sundl. Suð fyrir eyrum getur verið viðvörunareinkenni um eituráhrif á heyrnartaug eða innra eyra og því þarf að gæta varúðar verði þessa einkennis vart.

Greint var frá eiturverkun á heyrn, sem kom fram sem umkvartanir um heyrnarleysi eða við heyrnarmælingar, af völdum amínóglýkósíða til notkunar í æð og þarf einnig að hafa slíkt í huga við innöndun lyfsins. Í opnum rannsóknum og við reynslu eftir markaðssetningu, hafa einhverjir sjúklingar með sögu um langvinna eða samhliða notkun amínóglýkósíða sem stungulyfs misst heyrn. Læknar skulu íhuga möguleikann á að amínóglýkósíðar valdi eituráhrifum á heyrnartaug eða innra eyra og meta starfsemi jafnvægis- og heyrnarfæra á viðeigandi hátt meðan á meðferð með Tobramycin PARI stendur.

Hjá sjúklingum sem eru í aukinni áhættu vegna langvinnrar fyrri altækrar (*systemic*) notkunar á amínóglýkósíðum gæti verið nauðsynlegt að íhuga heyrnarmælingu áður en meðferð með Tobramycin PARI

er hafin. Greini sjúklingur frá suði fyrir eyrum eða heyrnartapi meðan á meðferð með amínóglýkósíðum, ætti að huga að því að fá heyrnarmælingu.

Eiturverkanir á nýru

Greint hefur verið frá eiturverkunum á nýru af völdum amínóglýkósíða til notkunar í æð. Engar eiturverkanir á nýru komu fram í klínískum rannsóknum á tobramycini til innöndunar og Tobramycin PARI. Gæta skal varúðar þegar Tobramycin PARI er ávísað fyrir sjúklinga með þekkta skerðingu á nýrnastarfsemi eða grun um slíkt. Samkvæmt núgildandi klínískum starfsvenjum skal mæla nýrnastarfsemi áður en meðferð er hafin. Endurtaka skal mælingar á þvagefni og kreatíníni eftir hverjar 6 lotur af Tobramycin PARI meðferð sem lokið er (180 daga meðferð með amínóglýkósíðum með eimgjafa).

Eftirlit með þéttni tobramycins í sermi

Hafa skal eftirlit með þéttni tobramycins í sermi hjá sjúklingum sem hafa þekkta heyrnarskerðingu eða skerta nýrnastarfsemi, eða grunur leikur á slíku. Ef eiturverkanir á heyrn eða nýru koma fram hjá sjúklingi sem er á meðferð með Tobramycin PARI skal stöðva tobramycin meðferð þar til sermisþéttni er komin undir 2 µg/ml.

Sermisþéttni hærri en 12 µg/ml hefur í för með sér eiturverkanir af völdum tobramycins og stöðva skal meðferð ef þéttin fer yfir þessi mörk.

Hafa skal eftirlit með sermisþéttni tobramycins einungis með viðurkenndum aðferðum. Ekki er mælt með blóðsýnatöku með fingurástungu vegna hættu á mengun sýnisins.

Berkjukrampi

Berkjukrampi getur átt sér stað við innöndun lyfja og greint hefur verið frá berkjukrampa við notkun tobramycins með eimgjafa. Veita skal viðeigandi meðferð við berkjukrampa.

Gefa skal fyrsta skammtinn af Tobramycin PARI undir eftirliti læknis, eftir notkun berkjuvíkkandi lyfs ef sjúklingurinn er á slíkri meðferð. Mæla skal FEV₁ fyrir og eftir innöndun.

Ef vísbindingar eru um að berkjukrampi sé af völdum meðferðar, ber læknum að íhuga vandlega hvort ávinningur af áframhaldandi meðferð með Tobramycin PARI vegi þyngra en áhættan fyrir sjúklinginn. Ef grunur leikur á ofnæmisviðbrögðum skal stöðva meðferð með Tobramycin PARI.

Tauga- og vöðvasjúkdómar

Gæta skal mikillar varúðar við notkun Tobramycin PARI hjá sjúklingum með tauga- og vöðvasjúkdóma á borð við parkinsonheilkenni (*Parkinsonism*) eða aðra sjúkdóma sem einkennast af vöðvasleni, þ.m.t. vöðvaslensfár, þar sem amínóglýkósíðar geta aukið máttminnkun vegna mögulegra kúrare-líkra áhrifa á starfsemi tauga og vöðva.

Blóðhósti

Innöndun tobramycin lausna með eimgjafa getur valdið hósta. Aðeins skal hefja meðferð með Tobramycin PARI hjá sjúklingum með virkan, alvarlegan blóðhósta ef ávinningurinn af meðferðinni er talinn veða þyngra en hættan á auknum blæðingum.

Myndun ónæmis

Myndun sýklalyfjaónæmrar *P. aeruginosa* og ofanásykingar af völdum annarra sýkla eru hugsanlegar hættur sem tengjast sýklalyfjameðferð. Myndun ónæmis meðan á innöndunarmedferð með tobramycini stendur gæti takmarkað meðferðarmöguleikana við bráða versnun. Fylgjast skal með þessu.

Aðrar varúðarráðstafanir

Hafa skal eftirlit með sjúklingum sem fá samhliða meðferð með amínóglýkósíðum í æð (eða öðrum lyfjum sem hafa áhrif á útskilnað um nýru, svo sem þvagræsilyfjum), eftir því sem við á klínískt, m.t.t. hættunnar á samanlögðum eiturverkunum. Þar með talið er eftirlit með sermisþétni tobramycins.

Ekki eru til gögn um öryggi og verkun hjá sjúklingum með sýkingu af völdum *Burkholderia cepacia*.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Með tilliti til milliverkana tobramycins eftir gjöf í bláæð eða gjöf með úða, er ekki mælt með notkun Tobramycin PARI samhliða/eða á eftir öðrum lyfjum sem geta valdið eiturverkunum á nýru eða heyrnartaug, svo sem:

- amfóterícíns B, cefalotins, ciclosporins, tacrolimus, polymyxins (hætta á auknum eiturverkunum á nýru);
- platínusambanda (hætta á auknum eiturverkunum á nýru og á heyrnartaug eða innra eyra);

Ekki er mælt með notkun Tobramycin PARI samhliða þvagræsilyfjum (svo sem etakrynsýru, fúrósemíði, úrea eða mannítóli). Slík efnasambönd geta aukið eiturverkanir amínóglýkósíða með því að breyta þétni sýklalyfjanna í sermi og vefjum (sjá kafla 4.4).

Önnur lyf sem greint hefur verið frá að auki mögulegar eiturverkanir amínóglýkósíða til notkunar í æð eru m.a.:

- andkólínesterasar, botulinum eitur (áhrif á taugavöðvamót).

Í klínískum rannsóknum héldu sjúklingar sem fengu meðferð með tobramycini til innöndunar áfram að taka dornasa alfa, berkjuvíkkandi lyf, barkstera til innöndunar og makrólíða. Ekkert kom fram sem benti til milliverkana við þessi lyf.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun tobramycins í æð á meðgöngu. Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun tobramycins til innöndunar á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda ekki til þess að tobramycin valdi vansköpunum (sjá kafla 5.3). Hins vegar geta amínóglýkósíðar haft skaðleg áhrif á fóstur (t.d. valdið meðfæddu heyrnarleysi og nýrnaskemmdum) ef altæk (*systemic*) þétni verður há hjá þungaðri konu. Altæk útsetning fyrir lyfinu eftir innöndun Tobramycin PARI er mjög lítil (sjá kafla 5.2). Greina verður konum sem nota Tobramycin PARI á meðgöngu, eða verða þungaðar meðan þær nota Tobramycin PARI, frá mögulegri hættu fyrir fóstrið.

Ekki má nota Tobramycin PARI á meðgöngu nema ávinningurinn fyrir móðurina vegi þyngra en hættan fyrir fóstrið eða barnið.

Brjóstgjöf

Tobramycin skilst út í brjóstamjólk eftir altæka (*systemic*) notkun. Ekki er vitað hve mikið magn tobramycins skilst út í brjóstamjólk eftir innöndun, en talið er að það sé mjög lítið vegna þess hve altæk útsetning er lítil. Vegna mögulegra eituráhrifa á heyrnartaug og innra eyra eða á nýru hjá ungbörnum, skal taka ákvörðun um hvort hætta skuli brjóstgjöf eða stöðva meðferð með Tobramycin PARI með tilliti til þess hve mikilvæg meðferðin er fyrir móðurina.

Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi komu fram í dýrarannsóknum, hvorki hjá karldýrum né kvendýrum, eftir gjöf undir húð (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tobramycin PARI hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanirnar í klínískri samanburðarrannsókn á Tobramycin PARI hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm og *P. aeruginosa* sýkingu, voru hósti og raddbreytingar.

Við klíníska notkun á tobramycin lausn í eimgjafa hafa komið fram raddbreytingar og eyrnasuð hjá sjúklingum sem fengið hafa tobramycin. Eyrnasuð var tímabundið og leið hjá án þess að hætta þyrfti meðferð með tobramycin.

Sjúklingar með sögu um langvarandi fyrri notkun, eða samhliða notkun amínóglýkósíða í bláæð kunna einstaka sinnum að verða fyrir heyrnartapi. Notkun amínóglýkósíða í æð getur valdið ofnæmi, eituráhrifum á heyrnartaug eða innra eyra og eiturverkunum á nýru (sjá kafla 4.4).

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi langtímanotkunar Tobramycin PARI (sjá einnig kafla 5.1).

Samantekt á aukaverkunum, sett upp í töflu

Aukaverkanir sem tilkynntar voru við notkun á tobramycin lausn í eimgjafa eru taldar upp í töflu 1. Aukaverkanirnar eru settar fram samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum. Innan hvers líffæraflokks er aukaverkunum raðað eftir tíðni og eru algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Að auki er samsvarandi tíðniflokkun gefin upp fyrir hverja aukaverkun samkvæmt eftirfarandi venju: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tafla 1 Aukaverkanir

Líffæraflokkur	Tíðniflokkur	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		
	Mjög sjaldgæfar	Barkakýlisbólga
	Koma örsjaldan fyrir	Sveppasýking Þruska í munni
Blóð og eitlar		
	Koma örsjaldan fyrir	Eitlakvilli
Ónæmiskerfi		
	Koma örsjaldan fyrir	Ofnæmi
Efnaskipti og næring		
	Mjög sjaldgæfar	Lystarstol
Taugakerfi		
	Mjög sjaldgæfar	Sundl Raddleysi Höfuðverkur
	Koma örsjaldan fyrir	Svefndrungi
Eyru og vöfundarhús		
	Mjög sjaldgæfar	Heyrnartap Eyrnasuð
	Koma örsjaldan fyrir	Eyrnaverkur Eyrnakvilli
Æðar		
	Mjög sjaldgæfar	Blóðhósti Blóðnasir
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
	Sjaldgæfar	Mæði

		Raddtruflanir Kokbólga Hósti
	Mjög sjaldgæfar	Astmi Lungnakvilli Óþægindi fyrir brjósti Hósti með uppgangi Nefslímubólga Berkjukrampi
	Koma örsjaldan fyrir	Súrefnisskortur Oföndun Skútabólga
Meltingarfæri		
	Mjög sjaldgæfar	Uppköst Særindi í munni Ógleði Bragðskynstruflanir
	Koma örsjaldan fyrir	Niðurgangur Kviðverkir
Húð og undirhúð		
	Mjög sjaldgæfar	Útbrot
	Koma örsjaldan fyrir	Ofsakláði Kláði
Stoðkerfi og stoðvefur		
	Koma örsjaldan fyrir	Bakverkur
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
	Mjög sjaldgæfar	Þróttleysi Sótthiti Verkur Brjóstverkur
	Koma örsjaldan fyrir	Lasleiki
Rannsóknaniðurstöður		
	Mjög sjaldgæfar	Lækkuð gildi öndunarmælinga

Börn

Ekki var neinn munur á öryggisupplýsingum hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem fengu Tobramycin PARI.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Altækt (systemic) aðgengi tobramycins er lítið eftir gjöf með innöndun. Einkenni ofskömmunar með úða geta m.a. verið mikið hæsi.

Ef Tobramycin PARI er tekið inn í ógáti er ólíklegt að um eiturvekanir verði að ræða þar sem frásog tobramycins frá heilbrigðum meltingarvegi er lítið.

Ef Tobramycin PARI er gefið í ógáti í bláæð geta komið fram teikn og einkenni ofskömmunar tobramycins við inndælingu í æð, þ.m.t. sundl, eyrnasuð, svimi, tap á heyrnarskerpu andnauð og/eða vöðvaslakandi áhrif (*neuromuscular blockage*) og skert nýrnastarfsemi.

Bráða eiturverkun skal meðhöndla með því að hætta strax notkun Tobramycin PARI og mæla nýrnastarfsemi. Mælingar á styrk tobramycins í sermi kann að hjálpa við eftirlit með ofskömmun. Ef um er að ræða ofskömmun skal meta möguleika á milliverkun lyfja með breytingum á útskilnaði Tobramycin PARI eða annarra lyfja.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bakteríulyf til altækrar notkunar (*systemic use*), önnur amínóglýkósíð.
ATC-flokkur: J01GB01

Verkunarháttur

Tobramycin er amínóglýkósíð sýklalyf myndað af *Streptomyces tenebrarius*. Það verkar fyrst og fremst með því að trufla próteinmyndun sem leiðir til aukins gegndræpis frumuhimnunnar, síaukinnar sundrunar á frumuhylkinu (*cell envelope*) og að lokum til frumudauða. Það er bakteríudrepani við þéttni sem er jöfn eða örlítið hærri en heftistyrkur.

Næmismörk

Staðfest næmismörk við gjöf tobramycins í æð eiga ekki við um gjöf lyfsins í úðalausn. Í hráka sjúklinga með slímseigusjúkdóm eru greinileg hamlandi áhrif á líffræðilega virkni amínóglýkósíða til innöndunar. Því er nauðsynlegt að þéttni tobramycins í hráka eftir innöndun tobramycin úða sé tíu til tuttugu-og-fimm sinnum hærri en lágmarksheftistyrkur (MIC) til þess að hamla bæði vexti *P. aeruginosa* og stjórna bakteríudrepani virkni. Í samanburðarrannsókn höfðu 97% sjúklinga sem fengu tobramycin til innöndunar þéttni í hráka sem var 10 sinnum hærri en mesti lágmarksheftistyrkur *P. aeruginosa* stofna sem ræktuðust frá sjúklingnum og 95% sjúklinga sem fengu tobramycin til innöndunar höfðu þéttni í hráka sem var 25 sinnum hærri en hæsti lágmarksheftistyrkur.

Næmi

Þar sem hefðbundin næmismörk eiga ekki við um lyf til innöndunar verður að gæta varúðar við skilgreiningu örvera í næmar og ónæmar með tilliti til tobramycins til innöndunar.

Í klínískum rannsóknum með TOBI sýndu flestir sjúklingar með *P. aeruginosa* stofna með lágmarksheftistyrk tobramycins < 128 µg/ml við upphaf meðferðar betri lungnastarfsemi eftir meðferð með TOBI. Minni líkur eru á að sjúklingar með *P. aeruginosa* stofna með lágmarksheftistyrk ≥ 128 µg/ml við upphaf meðferðar sýni klíníska svörun. Þó varð lungnastarfsemi betri hjá sjö af 13 sjúklingum (54%) í samanburðarrannsókn við lyfleysu, sem greindust með stofna með lágmarksheftistyrk ≥ 128 µg/ml á meðan þeir fengu TOBI.

Samkvæmt *in-vitro* niðurstöðum og/eða reynslu fenginni úr klínískum rannsóknum má búast við því að örverur sem valda lungnasýkingum hjá sjúklingum með slímseigusjúkdóm sýni eftirfarandi svörun við Tobramycin PARI meðferð:

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

Lotubundin meðferð með 28 daga meðferð og 28 daga meðferðarhléi í klínískum rannsóknum hefur sýnt smávægilega, en greinilega hækkun á lágmarksheftistyrk tobramycins, amikacins og gentamicins fyrir þá *P. aeruginosa* stofna sem prófaðir voru. Við hverja 6 mánaða meðferð til viðbótar kom fram hækkun í þrepum af svipaðri stærðargráðu og kom fram í samanburðarrannsóknunum með lyfleysu sem stóðu í 6 mánuði. Algengasta gerð ónæmis fyrir amínóglýkósíðum í *P. aeruginosa* sem einangrast úr sjúklingum með slímseigjusjúkdóm og langvinna sýkingu, er ógegndræpi, sem kemur fram sem minnkað næmi fyrir öllum amínóglýkósíðum. *P. aeruginosa* sem einangrast hefur úr sjúklingum með slímseigjusjúkdóm hefur einnig sýnt aðlögunarónæmi fyrir amínóglýkósíðum, sem einkennist af því að stofnarnir verða aftur næmir þegar notkun sýklalyfsins er hætt.

Aðrar upplýsingar

Engin merki eru um að sjúklingar sem fengu tobramycin lausn í eimgjafa í allt að 18 mánuði væru í meiri hættu á að sýkjast af *B. cepacia*, *S. maltophilia* eða *A. xylosoxidans*, en gera má ráð fyrir hjá sjúklingum sem ekki fá meðferð. *Aspergillus* tegundir fundust oftast í hráka sjúklinga sem fengu meðferð. Hins vegar komu klínískar afleiðingar á borð við berkju- og lungnaofnæmi af völdum aspergillus (Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis, ABPA), sjaldan fram og af svipaðri tíðni og í viðmiðunarhópnum.

Eiginleikar úða

Tafla 2: Samanburður á virknigögnum fyrir klíníska rannsókn og viðmiðunarlotur: Tobramycin PARI/Tolero eimgjafi¹, og TOBI/PARI LC PLUS².

Virknibreyta/ Samsetning lyfs/búnaðar	Tobramycin PARI/Tolero	TOBI/PARI LC PLUS
Heildarmagn gefins lyfs [mg±SD]	96 ± 4,4	101 ± 8,5
Öndunarskammtur < 5 µm [mg±SD]	72 ± 6,5	65 ± 7,1
Hraði lyfjagjafar [mg/mín.]	27 ± 5,0	7 ± 0,9
Loftaflfræðilegt massamiðgildisþvermál [µm ± SD]	3,8 ± 0,3	3,6 ± 0,4
Rúmfræðilegt staðalfrávik ±SD	1,5 ± 0,0	2,3 ± 0,2
Innöndunartími [mín.]	3,9 ± 0,6	15,3 ± 0,6

*Niðurstöður úr mælingum með öndunarhermun og þrepavirkum agnastærðarmæli.

¹ tengt við eBase eða eFlow rapid stjórnæki

² tengt við PARI Boy SX loftþjöppu

Hraði lyfjagjafar Tobramycin PARI með Tolero eimgjafanum er óháður öndunarmynstri sem notað er, þ.e. fullorðinn eða barn, öfugt við PARI LC PLUS eimgjafann.

Verkun og öryggi

Takmörkuð gögn úr einni klínískri samanburðarrannsókn, sem náði yfir eina meðferðarlotu, benda til að bættri lungnastarfsemi, umfram upphafsgildi, hafi verið viðhaldið meðan á 28 daga meðferðarhléi stóð. Samkvæmt niðurstöðum rannsóknar 12012.101 jókst áætlað hundraðshlutfall lungnastarfsemi FEV1 samanborið við upphafsgildi um 8,2 ± 9,4% við notkun Tobramycin PARI og um 4,8 ± 9,6% við samanburðarmeðferð í fyrstu meðferðarlotunni, sem sýndi að verkun var ekki lakari (p=0,0005). Fækkun þyrpinga (colony forming units, CFU) sem mælikvarði á bælingu *P. aeruginosa* var sambærileg hjá Tobramycin PARI og viðmiðunarlyfinu.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog og dreifing

Gera má ráð fyrir að altæk (systemic) útsetning fyrir tobramycini eftir innöndun Tobramycin PARI komi fyrst og fremst frá því sem andað er inn af lyfinu þar sem tobramycin frásogast ekki, svo teljandi sé, þegar það er gefið til inntöku. Innöndun tobramycins veldur mikilli þéttni í hráka en lítilli þéttni í plasma.

Samanburðargögn fyrir úða má finna í töflu 2 í kafla 5.1

Við lok 4 vikna meðferðarlotu með Tobramycin PARI (170 mg/1,7 ml tvisvar á dag) hjá sjúklingum með slímseigisjúkdóm, náðist hámarksþéttni tobramycins í plasma (C_{max}) sem nam $1,27 \pm 0,81 \mu\text{g/ml}$ u.þ.b. einni klukkustund eftir innöndun. Þéttni í hráka var meiri og breytilegri, með C_{max} sem nam $1.951 \pm 2.187 \mu\text{g/g}$. Eftir að heilbrigðir sjálfboðaliðar fengu stakan skammt af Tobramycin PARI 170 mg nam C_{max} $1,1 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ eftir t_{max} sem nam u.þ.b. 4 klst.

Dreifing

Innan við 10% tobramycins binst próteinum í plasma.

Umbrot

Tobramycin umbrotnar ekki og skilst aðallega út á óbreyttu formi með þvagi.

Brotthvarf

Brotthvarf tobramycins sem gefið er með innöndun hefur ekki verið rannsakað.

Eftir gjöf tobramycins í bláæð verður brotthvarf lyfsins úr blóðrásinni með gauklasíun. Endanlegur helmingunartími tobramycins í sermi er um það bil 2 klukkustundir.

Brotthvarf tobramycins sem frásogast ekki eftir gjöf með innöndun er líklega einkum með hráka.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda til að aðalhættan fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska, sé eiturverkanir á nýru og eituráhrif á heyrnartaug eða innra eyra. Í rannsóknum á eiturverkunum við endurtekna skammta kom fram að marklíffæri eitrunar eru nýru og starfsemi snigils og andar. Yfirleitt koma eiturverkanir fram við hærri altæka (systemic) þéttni tobramycins en þá þéttni sem mögulegt er að ná með innöndun ráðlagðra klínískra skammta.

Engar rannsóknir á eiturverkunum á æxlun hafa verið gerðar á tobramycini til innöndunar. Hins vegar olli gjöf tobramycins undir húð, í skömmtum sem námu 100 mg/kg/dag hjá rottum og hámarksþólskammtur sem nam 20 mg/kg/dag hjá kanínum meðan á líffæramyndun stóð ekki eiturverkunum á fóstur. Ekki var hægt að meta vansköpunarmyndandi áhrif við stærri skammta hjá kanínum, þar sem þeir ullu eitrun hjá mæðrunum og fósturláti. Samkvæmt fyrirliggjandi niðurstöðum út dýrarannsóknnum er ekki hægt að útiloka hættu á eituráhrifum (t.d. á heyrnartaug eða innra eyra) af útsetningu fyrir lyfinu í móðurkviði. Gjöf tobramycins undir húð, í skömmtum allt að 100 mg/kg/dag, hafði ekki áhrif á frjósemi, hvorki hjá karlkyns né kvenkyns rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Kalsíumklóríð
Magnesíumsúlfat
Brennisteinssýra (til að stilla sýrustig)
Natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig)
Vatn til inndælingar

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf í eimgjafanum, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár

Nota skal innihald stakskammta lykju strax eftir opnun (sjá kafla 6.6).

Stöðugleiki eftir að pokinn er opnaður: 4 vikur ef geymt við hitastig undir 25 °C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Tobramycin PARI er afhent í lykjum úr pólýetýleni (PE) sem pakkað er í innsiglaða álþynnupoka (8 lykjur í hverjum poka).

Ytri askja inniheldur:

- Eina öskju með lyfinu: 56 lykjur með lausn fyrir eimgjafa í 7 pokum.
- Eina öskju með Tolero eimgjafa.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Tæma skal innihald einnar lykju í lyfjahólf Tolero eimgjafans og gefa með innöndun þar til ekkert er eftir af lyfinu í lyfjahólfinu. Hægt er að nota Tolero eimgjafann hvort heldur er með eBase stjórnþæki eða með eFlow *rapid* stjórnþæki. Virknibreyturnar úr *in vitro* údagreiningarrannsóknum eru eins fyrir bæði stjórnþækin og koma þær fram í töflu 2 í kafla 5.1.

- Innöndun skal fara fram í vel loftræstu herbergi.
- Eimgjafinn verður að standa láréttur meðan á notkun stendur.
- Sjúklingurinn skal sitja uppréttur meðan á innöndun stendur. Innöndun skal fara fram í einni lotu, án hlés, með eðlilegri öndun.
- Tolero eimgjafann verður að þrifa og sótthreinsa í samræmi við notkunarleiðbeiningar búnaðarins.

Tobramycin PARI er litlaus eða gulleit lausn, en einhver breytileiki í lit getur komið fram, sem er ekki vísbending um minnkaða virkni hafi lyfið verið geymt í samræmi við leiðbeiningar.

Tobramycin PARI lausn er sæfð vatnslausn sem er eingöngu einnota. Þar sem lykjan inniheldur ekki rotvarnarefni skal nota allt innihald hennar strax eftir að hún er opnuð og farga skal allri ónotaðri lausn. Aldrei skal geyma opnaðar lykjur til seinni tíma nota.

Notið nýjan Tolero eimgjafa, sem fylgir lyfinu, fyrir hverja meðferðarlotu (28 dagar á meðferð).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg

Þýskaland

Sími.: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10
Bréfasími: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 30
Netfang: info@paripharma.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1350/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is/>).

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN
LYFSINS**

A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

PARI Pharma GmbH
Lochhamer Schlag 21
82166 Graefelfing
ÞÝSKALAND

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfsseðilsskyt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 12 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis. Eftir það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Tobramycin PARI 170 mg lausn í eimgjafa
Tobramycin

2. VIRK(T) EFNI

Hver lykja með 1,7 ml inniheldur 170 mg af tobramycini.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: natríumklóríð, kalsíumklóríð, magnesíumsúlfat, vatn til inndælingar, brennisteinssýra og natríumhýdroxíð til að stilla sýrustig.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Pakkning inniheldur

- Eina öskju með: 56 lykjum með lausn fyrir eimgjafa í 7 pokum.
- Eina öskju með Tolero eimgjafa.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið bæði fylgiseðil Tobramycin PARI og notkunarleiðbeiningar fyrir Tolero eimgjafa fyrir notkun.

Innöndun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymist í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1350/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Tobramycin PARI 170 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA SEM INNIHELDUR LYFIÐ

1. HEITI LYFS

Tobramycin PARI 170 mg lausn í eimgjafa
Tobramycin

2. VIRK(T) EFNI

Hver lykja með 1,7 ml inniheldur 170 mg af tobramycini.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: natríumklóríð, kalsíumklóríð, magnesíumsúlfat, vatn til inndælingar, brennisteinssýra og natríumhýdroxíð til að stilla sýrustig.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Pakkning inniheldur 56 lykjur með lausn fyrir eimgjafa í 7 pokum.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið bæði fylgiseðil Tobramycin PARI og notkunarleiðbeiningar fyrir Tolero eimgjafa fyrir notkun.

Innöndun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymist í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1350/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Tobramycin PARI 170 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

POKI

1. HEITI LYFS

Tobramycin PARI 170 mg lausn í eimgjafa

Tobramycin

2. VIRK(T) EFNI

Hver lykja með 1,7 ml inniheldur 170 mg af tobramycini.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: natríumklóríð, kalsíumklóríð, magnesíumsúlfat, vatn til inndælingar, brennisteinssýra og natríumhýdroxíð til að stilla sýrustig.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Inniheldur 8 lykjur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið bæði fylgiseðil Tobramycin PARI og notkunarleiðbeiningar fyrir Tolero eimgjafa fyrir notkun.

Innöndun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymist í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1350/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

LYKJA

1. HEITI LYFS

Tobramycin PARI 170 mg lausn í eimgjafa
Tobramycin
Til innöndunar

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

PARI Pharma GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Tobramycin PARI 170 mg lausn í eimgjafa Tobramycin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tobramycin PARI og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tobramycin PARI
3. Hvernig nota á Tobramycin PARI
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tobramycin PARI
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tobramycin PARI og við hverju það er notað

Upplýsingar um Tobramycin PARI

Tobramycin PARI inniheldur sýklalyf sem kallast tobramycin. Það tilheyrir flokki sýklalyfja sem kallast amínóglýkósíð.

Við hverju Tobramycin PARI er notað

Tobramycin PARI er notað hjá sjúklingum, 6 ára og eldri, með slímseigjusjúkdóm (cystic fibrosis) til að meðhöndla sýkingar af völdum bakteríu sem kallast *Pseudomonas aeruginosa*.

Pseudomonas aeruginosa er baktería sem sýkir oft lungu sjúklinga með slímseigjusjúkdóm einhvern tímann á lífsleiðinni. Ef sýkingin er ekki meðhöndluð á réttan hátt, heldur hún áfram að skemma lungu og veldur frekari öndunarerfiðleikum.

Hvernig Tobramycin PARI verkar

Þegar Tobramycin PARI er andað inn kemst sýklalyfið beint í lungun þar sem það ræðst á bakteríuna sem veldur sýkingunni. Það verkar með því að trufla framleiðslu próteins sem bakterían þarfnast til að byggja frumuvegg sinn. Þetta skemmir bakteríuna og drepur hana á endanum.

2. Áður en byrjað er að nota Tobramycin PARI

Ekki má nota Tobramycin PARI:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tobramycin, einhverju sýklalyfi af flokki amínóglýkósíða eða einhverju öðru innihaldsefni Tobramycin PARI (talin upp í kafla 6).

Ef þetta á við skal láta lækninn vita áður en Tobramycin PARI er notað.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum ef þú hefur einhvern tímann haft einhvern eftirfarandi kvilla:

- heyrmarkvilla (þ.m.t. hljóð í eyrum og sundl)
- nýrnasjúkdóm
- þyngsli fyrir brjósti
- blóð í hráka (því sem þú hóstar upp úr þér)

- vöðvaslappleika sem er viðvarandi eða versnar með tímanum, einkenni sem tengjast aðallega sjúkdómum á borð við vöðvaslen eða parkinsonsjúkdóm.

Ef eitthvað af þessu á við þig skaltu láta lækinn vita áður en Tobramycin PARI er notað.

Ef þú átt í vandræðum með heyrn eða starfsemi nýrna kann lækinn að taka blóðsýni til að fylgjast með magni Tobramycin PARI í líkamanum.

Lyf til innöndunar geta valdið þyngslum fyrir brjósti vegna þess að loftvegurinn þregist og það getur gerst þegar Tobramycin PARI er notað. Lækinn kann að biðja þig að nota önnur lyf til að víkka öndunarveginn áður en Tobramycin PARI er notað.

Stofnar *Pseudomonas* geta með tímanum orðið ónæmir fyrir meðferð með sýklalyfjum. Það þýðir að verið getur að með tímanum verki Tobramycin PARI ekki eins vel og það ætti að gera. Ráðfærðu þig við lækinn ef þú hefur áhyggjur af þessu.

Ef þú ert að nota tobramycin eða annað sýklalyf af flokki amínóglýkósíða sem stungulyf kann það að auka hættuna á aukaverkunum og lækinn mun fylgjast með þeim eins og við á.

Börn

Þetta lyf er ekki ætlað börnum yngri en 6 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Tobramycin PARI

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Þú átt ekki að taka eftirfarandi lyf á meðan þú ert á meðferð með Tobramycin PARI:

- furosemíð, þvagræsilyf („vatnstafla“)
- önnur lyf með þvagræsandi eiginleika, svo sem úrea eða mannítól
- önnur lyf sem geta skaðað nýrun eða heyrnina:
 - amfóterícín B, cefalotin, polymyxin (notuð við örverusýkingum), ciclosporin, tacrolimus (notað til að draga úr virkni ónæmiskerfisins). Þessi lyf geta verið skaðleg fyrir nýrun.
 - platínusambönd svo sem carboplatin og cisplatin (notuð við sumum tegundum krabbameins). Þessi lyf geta verið skaðleg fyrir nýrun eða heyrnina.

Eftirtalin lyf geta aukið líkur á skaðlegum áhrifum ef þau eru gefin samhliða tobramycin eða öðrum sýklalyfjum af flokki amínóglýkósíða á formi stungulyfja:

- andkólnesterasar svo sem neostigmin og pyridostigmin (notað við vöðvaslappleika) eða botulinum eitur. Þessi lyf geta valdið því að vöðvaslappleiki kemur fram eða versnar.

Ef þú ert að nota eitt eða fleiri framangreindra lyfja skaltu ræða það við lækinn áður en þú notar Tobramycin PARI.

Ekki má blanda eða þynna Tobramycin PARI með öðrum lyfjum í Tolero eimgjafanum, sem fylgir með Tobramycin PARI.

Ef önnur lyf eru tekin við slímseigjusjúkdómi skal taka þau í eftirfarandi röð:

1. Berkjuvíkkandi lyf, svo sem salbútamol
 2. Brjóstsjúkrahjálfun
 3. Önnur innöndunarlyf
 4. Tobramycin PARI
- Vinsamlegast ráðfærðu þig einnig við lækinn um þessa röð.

Meðgangi og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ekki er vitað hvort innöndun þessa lyfs á meðgöngu veldur aukaverkunum. Þegar tobramycin og önnur sýklalyf af flokki amínóglýkósíða eru gefin á formi stungulyfja geta þau skaðað föstur og valdið til dæmis heyrnarleysi og nýrnasjúkdómum.

Ef þú ert með barn á brjósti skaltu ráðfæra þig við lækni áður en þú notar þetta lyf.

Akstur og notkun véla

Ekki er búist við að Tobramycin PARI hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

3. Hvernig nota á Tobramycin PARI

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Ráðlagður skammtur er tvær lykjur á dag (ein að morgni og ein að kvöldi) í 28 daga.

- Skammturinn er sá sami fyrir alla 6 ára og eldri.
- Andaðu öllu innihaldi einnar lykju inn um munninn að morgni og einnar lykju að kvöldi með Tolero eimgjafanum.
- Best er að hafa bilið milli skammtanna eins nærri 12 klukkustundum og mögulegt er, en það verður að vera að minnsta kosti 6 klukkustundir.
- Eftir að lyfið hefur verið notað í 28 daga skal taka 28 daga hlé og á þeim tíma máttu ekki anda inn neinu Tobramycin PARI. Eftir hléið hefst síðan önnur umferð (eins og sýnt er).
- Það er mikilvægt að þú notir lyfið tvisvar á sólarhring alla 28 dagana meðan þú ert á meðferð og að þú haldir þig við loturnar sem eru 28 dagar á meðferð / 28 dagar án meðferðar.



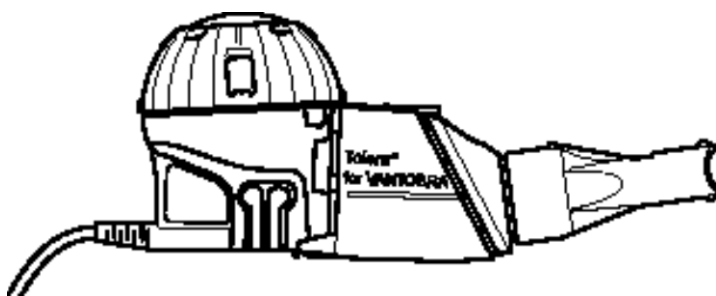
Á Tobramycin PARI	EKKI Á Tobramycin PARI
Notið Tobramycin PARI tvisvar á sólarhring í 28 daga	Notið ekki Tobramycin PARI næstu 28 daga

Lota endurtekin

Haltu áfram að nota Tobramycin PARI á þennan hátt eins lengi og læknirinn mælir fyrir um það. Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þú hefur spurningar um hversu lengi þú eigir að nota Tobramycin PARI.

Undirbúningur Tobramycin PARI fyrir innöndun

- Notið Tobramycin PARI aðeins með Tolero eimgjafanum sem sýndur er á myndinni hér fyrir neðan, til að tryggja að réttum skammti sé andað inn. Ekki má nota Tolero eimgjafann fyrir neitt annað lyf.
- Lesið notkunarleiðbeiningarnar sem fylgja innöndunarbúnaðinum fyrir notkun.



- Gangið úr skugga um að eFlow *rapid* eða eBase stjórnþæki sé til staðar til að tengja við Tolero eimgjafann. Viðkomandi stjórnþæki er ávísað af læknum eða það keypt sérstaklega.
- Þvoið hendurnar vel með sápu og vatni.
- Takið eina lykju af Tobramycin PARI úr álþynnupokanum rétt fyrir innöndun.
- Geymið afganginn af lyfinu í kæli í upprunalegu öskjunni.
- Leggið alla hluta Tolero eimgjafans á hreinan, þurrann pappír eða handklæði. Gangið úr skugga um að eimgjafinn sé á flötu, stöðugu yfirborði.
- Setjið Tolero eimgjafann saman eins og sýnt er í notkunarleiðbeiningum búnaðarins.
- Haldið lykjunni uppréttri og sláið létt á hana áður en efsti hlutinn er snúinn af, til að koma í veg fyrir að slettist úr lykjunni. Tæmið innihald einnar lykju í lyfjahólfið í eimgjafanum.
- Setjist í upprétta stöðu, í vel loftræstu herbergi, áður en meðferð hefst. Haldið eimgjafanum láréttum og andið eðlilega um munninn. Forðist að anda í gegn um nefið. Haldið áfram að anda inn og út á eðlilegan hátt þar til meðferð er lokið. Þegar allt lyfið er búið heyrir hljóð sem táknar að meðferðinni sé lokið.
- Ef nauðsynlegt er að gera hlé á meðferðinni af einhverjum sökum skal halda inni On/Off hnappnum í eina sekúndu. Til að hefja meðferð á ný skal aftur halda inni On/Off hnappnum í eina sekúndu.
- Tolero eimgjafann verður að þrifa og sótthreinsa í samræmi við notkunarleiðbeiningar búnaðarins.
- Notið nýjan Tolero eimgjafa, sem fylgir lyfinu, fyrir hverja meðferðarloftu (28 dagar á meðferð).

Ekki má nota annan eimgjafa, sem ekki hefur verið prófaður, þar sem slíkt getur haft áhrif á magn lyfsins sem nær til lungnanna. Það getur í kjölfarið breytt hversu vel lyfið verkar og hversu öruggt það er.

Ef notaður er stærri skammtur af Tobramycin PARI en mælt er fyrir um

Ef þú andar að þér of miklu af Tobramycin PARI gætir þú orðið hás. Láttu lækinn vita eins fljótt og mögulegt er. Þó Tobramycin PARI sé gleypst er ólíklegt að það valdi alvarlegum vandamálum þar sem tobramycin frásogast illa frá maga, en þú ættir samt að láta lækinn vita eins fljótt og mögulegt er.

Ef gleymist að nota Tobramycin PARI

Ef þú gleymir að nota Tobramycin PARI og það eru að minnsta kosti 6 klst. þangað til þú átt að nota næsta skammt, skaltu nota skammtinn eins fljótt og mögulegt er. Annars skaltu bíða þar til kemur að næsta skammti. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að nota Tobramycin PARI

Ekki á að hætta að nota Tobramycin PARI nema lækinn mæli fyrir um það, þar sem annars er lungnasýking þín ekki meðhöndluð á fullnægjandi hátt og hún gæti versnað.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar

- þyngsli fyrir brjosti og erfiðleikar við öndun (mjög sjaldgæfar, koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000)
 - ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. útbrot og kláði (koma örsjaldan fyrir, hjá allt að 1 af hverjum 10.000).
- Ef eitthvað af þessu kemur fram skaltu hætta að nota Tobramycin PARI og láta lækinn tafarlaust vita.

Fólk með slímseigjusjúkdóm getur haft mörg einkenni sjúkdómsins. Þau geta komið fram þrátt fyrir að Tobramycin PARI sé notað, en ættu ekki að vera jafn tíð eða verri en áður.

Ef undirliggjandi lungnasjúkdómurinn virðist vera að versna meðan þú notar Tobramycin PARI skaltu tafarlaust láta lækinn vita.

Aðrar aukaverkanir geta verið:

Sjaldgæfar (koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100)

- andnauð
- raddbreytingar (hæsi)
- aukinn hósti
- særindi í hálsi

Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000)

- barkakýlisbólga (bólgur í talfærum sem geta valdið raddbreytingum, særindum í hálsi og kyngingarerfiðleikum)
- raddleysi
- höfuðverkur, slappleiki
- blóðnasir, nefrennsli
- suð fyrir eyrum (oftast tímabundið), heyrnartap, sundl
- blóðugur hósti, meiri hrákamyndun en venjulega, óþægindi fyrir brjósti, astmi, hiti
- breytingar á bragðskyni, ógleði, sár í munni, uppköst, minnkuð matarlyst
- útbrot
- brjóstverkur eða almennur verkur
- versnandi niðurstöður lungnarannsóknna

Koma örsjaldan fyrir (koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000)

- sveppasýkingar í munni eða hálsi, s.s. þruska
- bólgur í eitlum
- syfja
- eyrnaverkur, eyrnakvillar
- oföndun, lágt súrefnismagn í blóði, skútabólga
- niðurgangur, verkur í og umhverfis maga
- rauðar bólur, graftarbólur á húð
- ofsakláði, kláði
- bakverkur
- almennur lasleiki

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tobramycin PARI

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetninguna sem tilgreind er á lykjunni eða pökanum eða öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Ef þú hefur ekki aðgang að kæli (t.d. þegar þú ert að flytja lyfið) má geyma öskjuna með lyfinu (opnir eða lokaðir pokar) við hitastig undir 25°C í allt að 4 vikur. Ef lyfið hefur verið geymt við herbergishita lengur en 4 vikur verður að farga því í samræmi við gildandi reglur.

Ekki skal nota lyfið ef það er orðið skýjað, eða ef agnir eru sjáanlegar í lausninni.

Aldrei má geyma opnaðar lykjur. Þegar lykja hefur verið opnuð skal nota innihald hennar strax og farga skal öllum lyfjaleifum.

Ekki má fleygja lyfjum með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tobramycin PARI inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tobramycin. Ein lykja inniheldur 170 mg af tobramycin sem stakan skammt.
- Önnur innihaldsefni (hjálparefni) eru: natríumklóríð, kalsíumklóríð, magnesíumsúlfat, vatn til inndælingar, brennisteinssýra og natríumhýdroxíð til að stilla sýrustig.

Lýsing á útliti Tobramycin PARI og pakkningastærðir

Tobramycin PARI lausn í eimgjafa er afhent í lykju sem tilbúin er til notkunar.

Tobramycin PARI er litlaus eða gulleit lausn sem getur orðið dökkgul. Það breytir ekki verkun Tobramycin PARI svo framarlega sem leiðbeiningum um geymslukilyrði hefur verið fylgt.

Lykjum er pakkað í poka, í einum poka eru 8 lykjur sem samsvarar 4 daga skammti.

Tobramycin PARI er fánlegt með Tolero eimgjafa. Það er afhent í öskju sem inniheldur tvær innri öskjur, eina með lyfinu (56 lykjur með lausn fyrir eimgjafa í 7 pokum), og eina með eimgjafanum. Ein pakkning nægir fyrir eina 28 daga meðferðarlötu.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Þýskaland

Sími: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10
Bréfasími: +49 (0) 89 – 74 28 46 30
Netfang: info@paripharma.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is/>). Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Viðauki IV

Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um samsvörun og frávik

Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:

- **Samsvörun**

Það er álit CHMP að Tobramycin PARI samsvari lyfjum með markaðsleyfi við fátíðum sjúkdómum í skilningi 3. greinar reglugerðar framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 847/2000 eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni.

- **Frávik**

Það er álit CHMP að í samræmi við 8. grein reglugerðar Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 141/2000 og eftirfarandi frávik í grein 8.3 í reglugerðinni, eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni, hafi markaðsleyfishafi Tobi Podhaler gefið umsækjandanum samþykki sitt.