

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tobramycin PARI 170 mg šķīdums izsmidzināšanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra 1,7 ml vienas devas ampula satur 170 mg tobramicīna (*tobramycin*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums izsmidzināšanai.

Bezkrāsains līdz viegli iedzeltens šķīdums

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Tobramycin PARI ir paredzēts lietošanai *Pseudomonas aeruginosa* izraisītas hroniskas plaušu infekcijas ārstēšanai 6 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar cistisko fibrozi (CF).

Jāievēro oficiālās vadlīnijas par pareizu antibakteriālo līdzekļu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Visiem pacientiem apstiprinātajā vecuma diapazonā tiek lietota viena un tā pati Tobramycin PARI deva neatkarīgi no vecuma vai ķermeņa masas. Ieteicamā deva ir viena ampula (170 mg/1,7 ml) divas reizes dienā (t.i., kopējā dienas deva ir divas ampulas) 28 dienas. Starplaikam starp devu ievadīšanu jābūt pēc iespējas tuvāk 12 stundām un ne mazākam kā 6 stundas.

Tobramycin PARI lieto intermitējošu 28 dienu ciklu veidā. 28 dienas tiek veikta aktīva ārstēšana (ārstēšanas periods), un 28 dienas ārstēšana netiek veikta (periods bez ārstēšanas).

Devas izlaišana

Ja tiek izlaista deva un līdz nākamajai devai atlikušas vismaz 6 stundas, pacientam pēc iespējas ātrāk jāinhalē deva. Ja līdz nākamajai ieplānotajai devai atlikušas mazāk nekā 6 stundas, pacientam jāgaida līdz nākamajai devai, un nedrīkst inhalēt lielāku devu, lai aizvietotu izlaisto devu.

Ārstēšanas ilgums

Ārstēšana jāturpina atbilstoši klīniskajām indikācijām, ievērojot cikliskuma principu, tik ilgi, kamēr ārsts uzskata, ka ārstēšana pacientam dod labumu, ņemot vērā to, ka nav pieejami drošuma dati par ilgstošu Tobramycin PARI lietošanu. Ja pulmonālais stāvoklis acīmredzami pasliktinās, jāapsver papildu vai citas pret pseidomonu terapijas lietošana. Informāciju par klīnisko ieguvumu un panesamību skatīt arī 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadus veci)

Dati, kas atbalstītu devas pielāgošanu šai populācijai nav pietiekami.

Nieru darbības traucējumi

Dati, kas atbalstītu Tobramycin PARI devas pielāgošanu šai populācijai nav pieejami. Lūdzu, skatīt arī informāciju par nefrotoksicitāti 4.4. apakšpunktā un informāciju par ekskreciju 5.2. apakšpunktā.

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem pētījumi nav veikti. Tā kā tobramicīns netiek metabolizēts, nav paredzams, ka aknu darbības traucējumi varētu ietekmēt tobramicīna iedarbību.

Pacienti pēc orgānu transplantācijas

Nav pietiekamu datu par inhalējamā tobramicīna lietošanu pacientiem pēc orgānu transplantācijas. Pacienti pēc orgānu transplantācijas ieteikumus par devas pielāgošanu nevar sniegt.

Pediātriskā populācija

Tobramycin PARI nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 6 gadiem.

Lietošanas veids

Inhalācijām.

Tobramycin PARI lieto inhalāciju veidā, izmantojot iepakojumam pievienoto *Tolero* smidzinātāja ierīci. Sīkākus norādījumus par lietošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

Tobramycin PARI nedrīkst ievadīt jebkādā citā veidā vai izmantojot jebkuru citu ierīci kā tikai ar iepakojumam pievienoto. Citas, nepārbaudītas smidzinātāja ierīces izmantošana var izmainīt aktīvās vielas nogulsnešanos plaušās. Tas, savukārt, var izmainīt zāļu efektivitāti un drošumu.

Ja pacienti saņem vairākas inhalāciju veidā lietojamās zāles un elpceļu fizioterapiju, Tobramycin PARI ieteicams lietot kā pēdējo.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ototoksicitāte

Lietojot aminoglikozīdus parenterāli, ziņots par ototoksicitāti, kas izpaužas gan kā dzirdes toksicitāte (dzirdes zudums), gan vestibulāra toksicitāte. Vestibulārā toksicitāte var izpausties kā vertigo, ataksija vai reibonis. Troksnis ausīs var būt ototoksicitātes pirmais simptoms, un tāpēc, parādoties šim simptomam, jāievēro piesardzība.

Lietojot aminoglikozīdus parenterāli, novērota dzirdes toksicitāte – vai nu sūdzības par dzirdes zudumu, vai izmaiņas audiometriskajā izmeklēšanā, un šādas toksicitātes iespēja jāapsver arī, lietojot zāles inhalāciju veidā. Atklātos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā dažiem pacientiem, kuri iepriekš ilgstoši lietojuši vai šobrīd vienlaicīgi lieto intravenozus aminoglikozīdus, radies dzirdes zudums. Ārstiem jāņem vērā aminoglikozīdu iespējamā vestibulārā un kohleārā toksicitāte, un Tobramycin PARI terapijas laikā atbilstoši jānovērtē dzirdes funkcija.

Pacientiem, kuriem iepriekšējas ilgstošas sistēmiskas aminoglikozīdu terapijas dēļ pastāv predispozīcijas risks, pirms Tobramycin PARI terapijas uzsākšanas var būt nepieciešams apsvērt dzirdes izmeklēšanu. Ja pacients aminoglikozīdu terapijas laikā ziņo par troksni ausīs vai dzirdes zudumu, ārstam jāapsver nosūtīšana uz dzirdes izmeklēšanu.

Nefrotoksicitāte

Parenterāla aminoglikozīdu terapija ir saistīta ar nefrotoksicitāti. Inhalējama tobramicīna un Tobramycin PARI klīniskajos pētījumos netika ziņots par nefrotoksicitāti. Izrakstot Tobramycin PARI pacientiem ar zināmu nieru disfunkciju vai aizdomām par to, jāievēro piesardzība. Atbilstoši pašreizējai klīniskai praksei, jānosaka nieru funkcija sākuma stāvoklī. Ik pēc 6 pilniem Tobramycin PARI terapijas cikliem (izsmidzināma aminoglikozīda terapija 180 dienas) atkārtoti jānosaka urīnvielas un kreatinīna koncentrācija.

Tobramicīna seruma koncentrācijas uzraudzība

Pacientiem, kuriem ir dzirdes vai nieru disfunkcija vai aizdomas par to, jāuzrauga tobramicīna koncentrācija serumā. Ja pacientam, kurš lieto Tobramycin PARI, parādās ototoksicitāte vai nefrotoksicitāte, tobramicīna terapija jāpārtrauc, kamēr koncentrācija serumā samazinās līdz rādītājam, kas mazāks par 2 µg/ml.

Koncentrācija serumā, kas lielāka nekā 12 µg/ml, ir saistīta ar tobramicīna toksicitāti, un ārstēšana jāpārtrauc, ja koncentrācija pārsniedz šo līmeni.

Tobramicīna koncentrācija serumā jāuzrauga, izmantojot tikai validētas metodes. Asins parauga ņemšana no pirksta nav ieteicama, jo pastāv parauga kontaminācijas risks.

Bronhospazma

Ielpojot zāles, var rasties bronhospazma, un par to ir ziņots, lietojot izsmidzināmu tobramicīnu. Bronhospazma atbilstoši jāārstē.

Pirmā Tobramycin PARI deva jālieto ārsta uzraudzībā pēc bronhodilatatora lietošanas, ja tas ietilpst pacienta pašreizējās terapijas shēmā. Pirms un pēc izsmidzināšanas jānosaka FEV₁.

Ja pastāv norādes par terapijas izraisītu bronhospazmu, ārstam rūpīgi jāizvērtē, vai ieguvums no Tobramycin PARI terapijas turpināšanas atsvēr riskus pacientam. Ja pastāv aizdomas par alerģisku reakciju, Tobramycin PARI lietošana jāpārtrauc.

Neiromuskulāri traucējumi

Tobramycin PARI jālieto īpaši piesardzīgi pacientiem ar neiromuskulāriem traucējumiem, piemēram, parkinsonismu, vai citiem stāvokļiem, kuriem raksturīga miastēnija, tai skaitā *myasthenia gravis*, jo aminoglikozīdi var pastiprināt muskuļu vājumu to iespējamās kurārei līdzīgās iedarbības uz neiromuskulāro funkciju dēļ.

Asins atklepošana

Izsmidzināmā tobramicīna šķīduma inhalācija var ierosināt klepus refleksu. Pacientiem ar aktīvu, smagu asins atklepošanu Tobramycin PARI terapija jāuzsāk tikai tad, ja ārstēšanas ieguvumi atsvēr iespējamās turpmākas asiņošanas izraisīšanas risku.

Rezistences veidošanās

Ar antibakteriālo terapiju saistītie iespējamie riski ietver pret antibakteriāliem līdzekļiem rezistentas *P. aeruginosa* veidošanos un superinfekciju ar citiem patogēniem. Rezistences veidošanās inhalējamā tobramicīna terapijas laikā var ierobežot ārstēšanas iespējas akūtu paasinājumu gadījumā; tas ir jāuzrauga.

Citi piesardzības pasākumi

Pacienti, kuri vienlaicīgi lieto parenterālu aminoglikozīdu terapiju (vai jebkuras zāles, kas ietiek ekskrēciju caur nierēm, piemēram, diurētiskos līdzekļus), atbilstoši klīniski jāuzrauga, ņemot vērā kumulatīvās toksicitātes risku. Tas ietver tobramicīna seruma koncentrācijas uzraudzību.

Pacientiem, kuriem ir kolonizācija ar *Burkholderia cepacia*, lietošanas drošums un efektivitāte nav pētīta.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Ņemot vērā tobramicīna mijiedarbības profilu pēc intravenozas un inhalācijas veida lietošanas, nav ieteicama vienlaicīga un/vai secīga Tobramycin PARI lietošana ar zālēm, kurām piemīt nefrotoksiska vai ototoksiska iedarbība, piemēram:

- amfotericīnu B, cefalotīnu, ciklosporīnu, takrolīmu, polimiksīniem (nefrotoksicitātes palielināšanās risks);
- platīna savienojumiem (nefrotoksicitātes un ototoksicitātes palielināšanās risks).

Vienlaicīga Tobramycin PARI lietošana ar diurētiskiem līdzekļiem (piemēram, etakrīnskābi, furosemīdu, urīnvielu vai mannītu) nav ieteicama. Šie savienojumi var palielināt aminoglikozīdu toksicitāti, izmainot antibakteriālo līdzekļu koncentrācijas serumā un audos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citas zāles, par kurām ziņots, ka tās palielina iespējamu parenterāli ievadītu aminoglikozīdu toksicitāti:

- antiholīnesterāzes, botulīna toksīns (neiromuskulārā iedarbība).

Klīniskajos pētījumos pacienti, kuri lietoja tobramicīna inhalācijas, turpināja lietot alfa dornāzi, bronhodilatatorus, inhalējamus kortikosteroīdus un makrolīdus. Mijiedarbība ar šīm zālēm netika konstatēta.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par tobramicīna parenterālu lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pietiekami dati par tobramicīna inhalācijas lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tobramicīna teratogēnu iedarbību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tomēr aminoglikozīdi var radīt kaitējumu auglim (piem., iedzimtu kurlumu un nefrotoksicitāti), ja grūtniecības laikā tiek sasniegta augsta sistēmiskā koncentrācija. Sistēmiskā iedarbība pēc Tobramycin PARI inhalācijas ir ļoti maza (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ja Tobramycin PARI lieto grūtniecības laikā vai ja pacientei iestājas grūtniecība Tobramycin PARI terapijas laikā, viņa jāinformē par iespējamo kaitējumu auglim.

Tobramycin PARI grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien ieguvums mātei nepārsniedz riskus auglim vai bērnam.

Barošana ar krūti

Tobramicīns izdalās cilvēka pienā pēc sistēmiskas lietošanas. Tobramicīna daudzums, kas izdalās cilvēka pienā pēc lietošanas inhalācijas veidā, nav zināms, tomēr paredzams, ka tas ir ļoti neliels, ņemot vērā mazo sistēmisko iedarbību. Tā kā pastāv iespējama ototoksicitāte un nefrotoksicitāte bērnam, lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt terapiju ar Tobramycin PARI jāpieņem, izvērtējot ārstēšanas nozīmīgumu mātei.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem pēc subkutānas ievadīšanas nav konstatēta ietekme uz tēviņu vai mātišu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tobramycin PARI neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Kontrolētos Tobramycin PARI klīniskos pētījumos cistiskās fibrozes pacientiem ar *P. aeruginosa* infekciju visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija klepus un disfonija.

Klīniskajā praksē lietojot tobramicīna šķīdumu izsmidzināšanai, ārstētajiem pacientiem ziņots par disfoniju un troksni ausīs. Troksnis ausīs bija pārejošs un izzuda bez tobramicīna terapijas pārtraukšanas. Reizēm pacientiem, kuri kādreiz ilgstoši intravenozi lietojuši aminoglikozīdus vai pacientiem, kuri vienlaicīgi intravenozi lieto aminoglikozīdus, var rasties dzirdes zudums. Aminoglikozīdu parenterāla lietošana ir saistīta ar paaugstinātu jutību, ototoksicitāti un nefrotoksicitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Drošuma dati par ilgstošu Tobramycin PARI lietošanu nav pieejami (skatīt arī 5.1. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā minētas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot tobramicīna šķīdumu izsmidzināšanai.

Nevēlamās blakusparādības sakārtotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai. Katrā orgānu sistēmu klasifikācijas grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to sastopamības biežuma secībā, vispirms minot visbiežāk sastopamās reakcijas. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Turklāt ir minēta atbilstošā sastopamības biežuma kategorija, izmantojot šādas definīcijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežuma grupa	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas		
	Reti	Laringīts
	Ļoti reti	Sēnīšu infekcija Mutes kandidoze
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
	Ļoti reti	Limfadenopātija
Imūnās sistēmas traucējumi		
	Ļoti reti	Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
	Reti	Anoreksija
Nervu sistēmas traucējumi		
	Reti	Reibonis Afonija Galvassāpes
	Ļoti reti	Miegainība
Ausu un labirinta bojājumi		
	Reti	Dzirdes zudums Troksnis ausīs
	Ļoti reti	Ausu sāpes Ausu bojājumi
Asinsvadu sistēmas traucējumi		
	Reti	Asins atklepošana Deguna asiņošana
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
	Retāk	Elpas trūkums Disfonija Faringīts Klepus
	Reti	Astma Plaušu slimība Diskomforta sajūta

		krūšu kurvī Produktīvs klepus Rinīts Bronhospazma
	Ļoti reti	Hipoksija Hiperventilācija Sinusīts
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		
	Reti	Vemšana Čūlas mutē Slikta dūša Disgeizija
	Ļoti reti	Caureja Sāpes vēderā
Ādas un zemādas audu bojājumi		
	Reti	Izsitumi
	Ļoti reti	Nātrene Nieze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
	Ļoti reti	Muguras sāpes
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā		
	Reti	Astēnija Drudzis Sāpes Sāpes krūšu kurvī
	Ļoti reti	Savārgums
Izmeklējumi		
	Reti	Plaušu funkcionālo testu pasliktināšanās

Pediatriskā populācija

Pediatriem un pieaugušiem pacientiem, kuri ārstēšanā lietoja Tobramycin PARI, netika konstatētas atšķirības drošuma profilā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ievadot inhalāciju veidā, tobramicīnam ir maza sistēmiskā biopieejamība. Aerosola pārdozēšanas simptomi var ietvert smagu aizsmakumu.

Nejaušas Tobramycin PARI norīšanas gadījumā toksicitātes veidošanās ir maz ticama, jo tobramicīns slikti uzsūcas no nebojāta kuņģa-zarnu trakta.

Nejaušas Tobramycin PARI intravenozas ievadišanas gadījumā var rasties parenterālas tobramicīna pārdozēšanas pazīmes un simptomi, tai skaitā reibonis, troksnis ausīs, vertigo, dzirdes asuma zudums, elpošanas distress un/vai neiromuskulārā blokāde, un nieru darbības traucējumi.

Akūta toksicitāte jāārstē, nekavējoties pārtraucot Tobramycin PARI lietošanu, kā arī jāveic sākotnējās nieru funkcijas testi. Veicot pārdozēšanas uzraudzību, var palīdzēt tobramicīna seruma koncentrācijas noteikšana. Jebkādas pārdozēšanas gadījumā jāņem vērā iespējamā zāļu mijiedarbība un izmaiņas Tobramycin PARI vai citu zāļu eliminācijā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie antibakteriālie līdzekļi, aminoglikozīdu antibakteriālie līdzekļi.

ATĶ kods: J01GB01

Darbības mehānisms

Tobramicīns ir aminoglikozīdu grupas antibakteriāls līdzeklis, kas iegūts no *Streptomyces tenebrarius*. Tā galvenais darbības mehānisms ir olbaltumvielu sintēzes izjaukšana, kas rada izmaiņas šūnas membrānas caurlaidībā, izraisot progresējošu šūnas apvalka bojājumu un, visbeidzot, šūnas bojāeju. Tam piemīt baktericīda iedarbība koncentrācijā, kas atbilst inhibējošai koncentrācijai vai ir nedaudz lielāka par to.

Robežvērtības

Parenterāli ievadāma tobramicīna noteiktās robežvērtības neatbilst inhalāciju veidā ievadāmo zāļu robežvērtībām. Cistiskās fibrozes pacientu krēpās piemīt inhibējoša iedarbība uz smidzināmo aminoglikozīdu lokālo bioloģisko aktivitāti. Tāpēc koncentrācijai krēpās pēc ārstēšanas ar tobramicīna inhalācijām jābūt no desmit līdz divdesmit piecām reizēm augstākai par minimālo inhibējošo koncentrāciju (MIK), lai tiktu nodrošināta gan *P. aeruginosa* augšanas nomākšana, gan baktericīdā aktivitāte. Kontrolētos klīniskos pētījumos 97% pacientu, kuri lietoja tobramicīna šķīdumu izsmidzināšanai, koncentrācija krēpās bija 10 reizes augstāka par augstāko no pacienta iegūtās *P. aeruginosa* MIK, un 95% pacientu, kuri lietoja tobramicīna šķīdumu izsmidzināšanai, koncentrācija krēpās bija par 25 reizēm augstāka par augstāko MIK.

Jutība

Tā kā izsmidzināšanas ievadīšanas veidam nav iegūtas standarta jutības robežvērtības, definējot mikroorganismu kā jutīgu vai nejutīgu pret izsmidzināmo tobramicīnu, jāievēro piesardzība.

TOBI klīniskajos pētījumos vairumam pacientu, kuriem *P. aeruginosa* izolātu tobramicīna MIK sākuma stāvoklī bija < 128 µg/ml, novēroja plaušu funkcijas uzlabošanos pēc ārstēšanas ar TOBI. Pacientiem, kuriem *P. aeruginosa* izolātu MIK sākuma stāvoklī bija ≥ 128 µg/ml, klīnisko atbildes reakciju novēroja retāk. Tomēr placebo kontrolētos pētījumos septiņiem no 13 pacientiem (54%), kuriem tika iegūti izolāti ar MIK ≥ 128 µg/ml, TOBI terapijas laikā novēroja plaušu funkcijas uzlabošanos.

Pamatojoties uz *in vitro* datiem un/vai klīnisko pētījumu pieredzi, mikroorganismiem, kas saistīti ar plaušu infekciju veidošanos CF pacientiem, paredzama šāda atbildes reakcija uz Tobramycin PARI terapiju:

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

Klīniskajos pētījumos, kuros ārstēšanā lietoja shēmu – zāļu lietošanu 28 dienas, zāļu nelietošanu 28 dienas, analizētajiem *P. aeruginosa* izolātiem tika konstatēta neliela, bet pārliecinoša tobramicīna, amikacīna un gentamicīna MIK palielināšanās. Katri 6 papildu terapijas mēneši radīja pakāpenisku palielināšanos, kas bija

līdzīga pieaugumam, ko konstatēja 6 mēnešiem kontrolētos pētījumos. Visbiežāk sastopamais aminoglikozīdu rezistences mehānisms, ko novēro *P. aeruginosa* izolātiem, kas iegūti no hroniski inficētiem CF pacientiem, ir necaurīdība, kas tiek definēta kā vispārējs nejutīgums pret visiem aminoglikozīdiem. No CF pacientiem izolētai *P. aeruginosa* ir konstatēta arī adaptīvā aminoglikozīdu rezistence, kurai raksturīga jutības atjaunošanās pēc antibakteriālā līdzekļa lietošanas pārtraukšanas.

Cita informācija

Nav iegūti pierādījumi, ka pacientiem, kuri līdz 18 mēnešiem ārstēti ar tobramicīna šķīdumu izsmidzināšanai, būtu lielāks inficēšanās risks ar *B. cepacia*, *S. maltophilia* or *A. xylooxidans*, nekā paredzams neārstētiem pacientiem. Ārstētiem pacientiem no krēpām biežāk izdalīja *Aspergillus* sugas, tomēr par klīniskām komplikācijām, piemēram, alerģisku bronhopulmonālu aspergilozi (ABPA), ziņoja reti, un tai bija līdzīgs sastopamības biežums kā kontroles grupā.

Aerosola raksturojums

2. tabula. Salīdzinoši veiktspējas dati klīniskajam testam un atsauces sērijām: Tobramycin PARI/Tolero¹ un TOBI/PARI LC PLUS².

Veiktspējas rādītājs/zāļu/ierīces kombinācija	Tobramycin PARI/Tolero	TOBI/PARI LC PLUS
Kopējais ievadītais zāļu daudzums [mg±SD]	96 ± 4,4	101 ± 8,5
Ieelpojamā deva < 5 μm [mg±SD]	72 ± 6,5	65 ± 7,1
Zāļu ievadīšanas ātrums [mg/min]	27 ± 5,0	7 ± 0,9
Masas mediānais aerodinamiskais diametrs [μm ± SD]	3,8 ± 0,3	3,6 ± 0,4
Ģeometriskā standarta novirze ±SD	1,5 ± 0,0	2,3 ± 0,2
Smidzināšanas laiks [min]	3,9 ± 0,6	15,3 ± 0,6

*Rezultāti no elpošanas simulācijas un kaskādes impaktora mērījumiem.

¹ savienota ar *eBase* vai *eFlow rapid* vadības ierīci

² savienota ar *PARI Boy SX* kompresoru

Tobramycin PARI ievadīšanas ātrums ar Tolero smidzinātāja ierīci nav atkarīgs no izmantotā elpošanas veida, t.i., pieaugušā vai bērna, salīdzinājumā ar *PARI LC PLUS* sprauslas smidzinātāju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Vienā kontrolētā klīniskā pētījumā par vienu ārstēšanas ciklu iegūtie ierobežotie dati liecina, ka 28 dienu neārstēšanas perioda laikā saglabājas plaušu funkcijas uzlabošanās salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. Pētījuma 12012.101 rezultāti parādīja, ka pirmajā ārstēšanas ciklā prognozētā FEV1 % plaušu funkcijas uzlabošanās salīdzinājumā ar sākuma stāvokli palielinājās par 8,2 ± 9,4%, lietojot Tobramycin PARI, un par 4,8 ± 9,6%, lietojot atsauces terapiju, liecinot par līdzvērtīgu efektivitāti (p=0,0005). CFU samazinājums, kas liecināja par *P. aeruginosa* nomākumu, bija līdzīgs Tobramycin PARI un atsauces zālēm.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un izkļiede

Paredzams, ka tobramicīna sistēmisko iedarbību pēc Tobramycin PARI inhalācijas galvenokārt nodrošina zāļu ieelpotā daļa, jo, ievadot perorāli, tobramicīns praktiski neuzsūcas. Izsmidzināmā tobramicīna inhalācija nodrošina augstu koncentrāciju krēpās un zemu koncentrāciju plazmā.

Salīdzinošos aerosola datus, lūdzu, skatiet 2. tabulā, 5.1. apakšpunktā.

Tobramycin PARI 4 nedēļu lietošanas cikla beigās (170 mg/1,7 ml divas reizes dienā) cistiskās fibrozes pacientiem maksimālā tobramicīna koncentrācija plazmā (C_{max}) 1,27 ± 0,81 μg/ml tika sasniegta aptuveni vienu stundu pēc inhalācijas. Koncentrācija krēpās bija augstāka un mainīgāka – C_{max} 1 951 ± 2 187 μg/g.

Pēc vienreizējas Tobramycin PARI 170 mg devas lietošanas veseliem brīvprātīgajiem C_{max} $1,1 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ tika sasniegta aptuveni pēc t_{max} 4 stundām.

Izkliede

Ar plazmas olbaltumvielām saistās mazāk nekā 10% tobramicīna.

Biotransformācija

Tobramicīns netiek metabolizēts un galvenokārt izdalās neizmainītā veidā ar urīnu.

Eliminācija

Inhalāciju veidā lietota tobramicīna eliminācija nav pētīta.

Pēc intravenozas lietošanas sistēmiskais tobramicīns eliminējas glomerulārās filtrācijas veidā. Tobramicīna seruma eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2 stundas.

Tobramicīns, kas pēc lietošanas inhalāciju veidā neuzsūcas, iespējams, galvenokārt eliminējas, atklepojot krēpas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību liecina, ka galvenais risks cilvēkam ir nefrotoksicitāte un ototoksicitāte. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos pierādīts, ka toksicitātes mērķorgāni ir nieres un vestibulārās/kohleārās funkcijas. Kopumā toksicitāti novēro lielāku tobramicīna sistēmisko koncentrāciju gadījumos nekā iespējams sasniegt, inhalējot ieteicamo klīnisko devu.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar inhalāciju veidā lietojamu tobramicīnu nav veikti. Organogēnēzes laikā subkutāni ievadot 100 mg/kg/dienā žurkām un maksimālo panesamo devu 20 mg/kg/dienā trušiem, teratogenitāte netika konstatēta. Lietojot lielākas parenterāli ievadāmas devas, trušiem teratogenitāti nevarēja novērtēt, jo devas radīja toksicitāti mātei un abortus. Ņemot vērā pieejamos datus dzīvniekiem, nevar izslēgt toksicitātes risku (piem., ototoksicitāti), ko rada prenatāla iedarbība. Tobramicīns neietekmēja tēviņu vai mātišu fertilitāti, subkutāni lietojot devas līdz 100 mg/kg/dienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds
Kalcija hlorīds
Magnija sulfāts
Sērskābe (pH korekcijai)
Nātrija hidroksīds (pH korekcijai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles smidzinātājā nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Vienas devas ampulas saturs jāizlieto tūlīt pēc atvēršanas (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Stabilitāte pēc paciņas atvēršanas: 4 nedēļas temperatūrā līdz 25 °C

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Tobramycin PARI tiek piegādāts polietilēna (PE) ampulās, kas iepakotas noslēgtās alumīnija folijas paciņās (8 ampulas paciņā).

Ārējās kārbas saturs:

- viena kārba ar zālēm: 56 ampulas ar šķīdumu izsmidzināšanai 7 paciņās;
- viena kārba ar *Tolero* smidzinātāja ierīci.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Vienas ampulas saturs jāielej *Tolero* smidzinātāja ierīces zāļu tvertnē un jāievada inhalācijas veidā, līdz tvertnē vairs nav zāļu. *Tolero* smidzinātāja ierīci var darbināt vai nu ar *eBase* vadības ierīci, vai ar *eFlow rapid* vadības ierīci. *In vitro* aerosola īpašību pētījumos iegūtie veiktspējas rādītāji abām vadības ierīcēm ir vienādi, un tie attēloti 5.1. apakšpunktā, 2. tabulā.

- Smidzināšana jāveic labi vēdinātā telpā.
- Smidzinātāja ierīce darbības laikā jātur horizontāli.
- Pacientam inhalācijas laikā jāatrodas sēdus pozīcijā. Inhalācija jāveic, izmantojot parastu elpošanas veidu bez pārtraukumiem.
- *Tolero* smidzinātāja ierīce jātīra un jādezinficē, kā aprakstīts ierīces lietošanas instrukcijā.

Tobramycin PARI ir bezkrāsains līdz viegli iedzeltens šķīdums, bet var tikt novērota tā krāsas maiņa, kas neliecina par aktivitātes zudumu, ja zāles ir uzglabātas atbilstoši ieteikumiem.

Tobramycin PARI šķīdums ir sterils, ūdens šķīdums tikai vienreizējai lietošanai. Tā kā tas nesatur konservantus, viss ampulas saturs jāizlieto nekavējoties pēc atvēršanas, un neizlietotais šķīdums jāiznīcina. Atvērtu ampulu nekādā gadījumā nedrīkst uzglabāt atkārtotai lietošanai.

Katram ārstēšanas ciklam (28 ārstēšanas dienām) lietojiet jaunu *Tolero* smidzinātāja ierīci, kas ir komplektā ar zālēm.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Vācija

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1350/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

PARI Pharma GmbH
Lochhamer Schlag 21
82166 Graefelfing
VĀCIJA

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KĀRBA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tobramycin PARI 170 mg šķīdums izsmidzināšanai
Tobramycin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 1,7 ml ampula satur 170 mg tobramicīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs hlorīds, kalcija hlorīds, magnija sulfāts, ūdens injekcijām, sērskābe un nātrijs hidroksīds pH korekcijai.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Iepakojuma saturs:

- viena kārba ar 56 ampulām ar šķīdumu izsmidzināšanai 7 paciņās.
- viena kārba ar *Tolero* smidzinātāja ierīci.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet Tobramycin PARI lietošanas instrukciju un *Tolero* smidzinātāja ierīces lietošanas instrukciju.

Inhalācijām.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1350/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Tobramycin PARI 170 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

IEKŠĒJĀ KĀRBA, KAS SATUR ZĀLES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tobramycin PARI 170 mg šķīdums izsmidzināšanai
Tobramycin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 1,7 ml ampula satur 170 mg tobramicīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hlorīds, kalcija hlorīds, magnija sulfāts, ūdens injekcijām, sērskābe un nātrija hidroksīds pH korekcijai.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Iepakojums satur 56 ampulas ar šķīdumu izsmidzināšanai 7 paciņās.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet Tobramycin PARI lietošanas instrukciju un *Tolero* smidzinātāja ierīces lietošanas instrukciju.

Inhalācijām.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1350/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tobramycin PARI 170 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PACIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tobramycin PARI 170 mg šķīdums izsmidzināšanai

Tobramycin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 1,7 ml ampula satur 170 mg tobramicīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs hlorīds, kalcija hlorīds, magnija sulfāts, ūdens injekcijām, sērskābe un nātrijs hidroksīds pH korekcijai.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Satur 8 ampulas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet Tobramycin PARI lietošanas instrukciju un *Tolero* smidzinātāja ierīces lietošanas instrukciju.

Inhalācijām.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1350/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
AMPULA**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tobramycin PARI 170 mg šķīdums izsmidzināšanai
Tobramycin
Inhalācijām

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

PARI Pharma GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Tobramycin PARI 170 mg šķīdums izsmidzināšanai *Tobramycin*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Tobramycin PARI un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tobramycin PARI lietošanas
3. Kā lietot Tobramycin PARI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tobramycin PARI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Tobramycin PARI un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Tobramycin PARI

Tobramycin PARI satur antibakteriālu līdzekli, ko sauc par tobramicīnu. Tas pieder antibakteriālo līdzekļu grupai, ko sauc par aminoglikozīdiem.

Kādam nolūkam Tobramycin PARI lieto

Tobramycin PARI lieto pacientiem ar cistisko fibrozi, kuri ir 6 gadus veci vai vecāki, lai ārstētu plaušu infekcijas, ko izraisījusi baktērija *Pseudomonas aeruginosa*.

Pseudomonas aeruginosa ir baktērija, kas kādā dzīves periodā bieži inficē plaušas pacientiem ar cistisko fibrozi. Ja infekciju nepietiekami izārstē, tā turpina bojāt plaušas, izraisot elpošanas problēmas.

Kā Tobramycin PARI darbojas

Inhalējot Tobramycin PARI, antibakteriālais līdzeklis var iekļūt tieši plaušās, lai cīnītos ar baktēriju, kas izraisījusi infekciju. Tas darbojas, pārtraucot to olbaltumvielu veidošanos, kas nepieciešamas baktērijas šūnas sienīgai. Tas bojā baktērijas, un galu galā tās iet bojā.

2. Kas Jums jāzina pirms Tobramycin PARI lietošanas

Nelietojiet Tobramycin PARI šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret tobramicīnu, jebkādu aminoglikozīdu grupas antibakteriālo līdzekli vai kādu citu (6. punktā minēto) Tobramycin PARI sastāvdaļu.

Ja tas attiecas uz Jums, pastāstiet to ārstam pirms Tobramycin PARI lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums kādreiz bijuši šādi traucējumi:

- dzirdes traucējumi (tai skaitā troksnis ausīs un reibonis);
- nieru darbības traucējumi;
- sasprindzinājuma sajūta krūšu kurvī;
- asinis piejaukums krēpām (viela ko atklepojat);

- muskuļu vājums, kas nepāriet vai laika gaitā pastiprinās – simptoms, kas galvenokārt ir saistīts ar tādiem stāvokļiem kā miastēnija (muskuļu vājums) vai Parkinsona slimība.

Ja kāds no šiem punktiem attiecas uz Jums, pastāstiet to ārstam pirms Tobramycin PARI lietošanas.

Ja Jums ir dzirdes traucējumi vai nieru darbības traucējumi, ārsts var paņemt asins paraugus, lai uzraudzītu Tobramycin PARI daudzumu Jūsu organismā.

Zāļu ieelpošana var radīt sasprindzinājuma sajūtu krūšu kurvī elpceļu sašaurināšanās dēļ, un tas var notikt, lietojot Tobramycin PARI. Ārsts var Jums lūgt pirms Tobramycin PARI lietošanas lietot citas piemērotas zāles, lai paplašinātu elpceļus.

Laika gaitā *Pseudomonas* celmi var kļūt rezistenti pret ārstēšanu ar antibakteriālu līdzekli. Tas nozīmē, ka Tobramycin PARI laika gaitā var neiedarboties tik labi, kā vajadzētu. Konsultējieties ar ārstu, ja par to uztraucaties.

Ja Jūs lietojat tobramicīnu vai citu aminoglikozīdu grupas antibakteriālo līdzekli arī injekciju veidā, var palielināties blakusparādību risks; ārsts to atbilstoši uzraudzīs.

Bērni

Zāles nav paredzētas lietošanai bērniem līdz 6 gadu vecumam.

Citas zāles un Tobramycin PARI

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Tobramycin PARI lietošanas laikā Jūs nedrīkstat lietot šādas zāles:

- furosemīdu – diurētisku līdzekli (tablete, kas palielina šķidruma izdalīšanos);
- citas zāles ar diurētisku iedarbību, piemēram, urīnvielu vai mannītu;
- citas zāles, kas var kaitēt nierēm vai dzirdei:
 - amfotericīnu B, cefalotīnu, polimiksīnus (izmanto bakteriālu infekciju ārstēšanai), ciklosporīnu, takrolīmu (izmanto imūnsistēmas aktivitātes mazināšanai). Šīs zāles var bojāt nieres;
 - platīna savienojumus, piemēram, karboplatīnu un cisplatīnu (izmanto dažu vēža formu ārstēšanai). Šīs zāles var bojāt nieres vai dzirdi.

Turpmāk minētās zāles var palielināt kaitīgas iedarbības risku, ja Jūs tās lietojat vienlaicīgi ar injicējamu tobramicīnu vai citu aminoglikozīdu grupas antibakteriālo līdzekli:

- antiholīnesterāzes, piemēram, neostigmīns un piridostigmīns (izmanto muskuļu vājuma ārstēšanai) vai botulīna toksīns. Šīs zāles var radīt vai pastiprināt muskuļu vājumu.

Ja lietojat vienu vai vairākas no iepriekš minētajām zālēm, pirms Tobramycin PARI lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Tolero smidzinātāja ierīcē, ko piegādā kopā ar Tobramycin PARI, Jūs nedrīkstat sajaukt vai atšķaidīt Tobramycin PARI ar citām zālēm.

Ja cistiskās fibrozes ārstēšanai lietojat vairākus atšķirīgus ārstēšanas veidus, Jums tie jālieto šādā secībā:

1. Bronhodilatators, piemēram, salbutamols.
2. Elpceļu fizioterapija.
3. Citas inhalējamas zāles.
4. Tobramycin PARI.

Lūdzu, pārbaudiet šo lietošanas secību arī, konsultējoties ar ārstu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Nav zināms, vai šo zāļu inhalācija grūtniecības laikā izraisa blakusparādības. Ja tobramicīnu vai citus aminoglikozīdu grupas antibakteriālos līdzekļus lieto injekciju veidā, tie var radīt kaitējumu nedzimušam bērnam, piemēram, kurlumu un nieru darbības traucējumus.

Ja barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas Jums jākonsultējas ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav paredzams, ka Tobramycin PARI varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Tobramycin PARI

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Ieteicamā deva ir divas ampulas katru dienu (viena no rīta un otra – vakarā) 28 dienas.

- Visām 6 gadus vecām vai vecākām personām lieto vienu un to pašu devu.
- Inhalējiet caur muti visu vienas ampulas saturu no rīta un vienas ampulas saturu vakarā, izmantojot Tolero smidzinātāja ierīci.
- Vislabāk starp devām ir ievērot 12 stundu pārtraukumu cik vien precīzi iespējams, bet pārtraukumam jābūt vismaz 6 stundām.
- Pēc tam, kad 28 dienas esat lietojis zāles, Jums ir 28 dienu pārtraukums, kurā Tobramycin PARI nav jāinhalē. Pēc tam, pēc pārtraukuma Jūs uzsāksiet jaunu kursu (kā attēlots zīmējumā).
- 28 dienu ārstēšanas laikā ir svarīgi zāles lietot divas reizes dienā katru dienu, kā arī ir ievērot 28 dienu zāļu lietošanas/28 dienu zāļu nelietošanas ciklu.

Tobramycin PARI LIETOŠANA	Tobramycin PARI NELIETOŠANA
Lietojiet Tobramycin PARI divas reizes dienā 28 dienas	Nākamās 28 dienas nelietojiet Tobramycin PARI

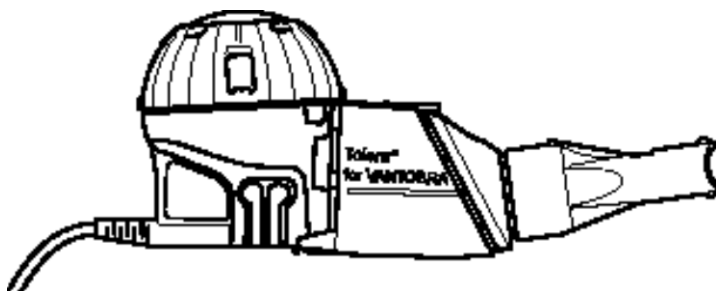
Atkārtojiet ciklu

Turpiniet Tobramycin PARI lietošana šādā cikliskā veidā tik ilgi, cik ārsts Jums nozīmē.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Tobramycin PARI lietošanas ilgumu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

Tobramycin PARI sagatavošanai inhalācijai

- Lietojiet Tobramycin PARI tikai ar Tolero smidzinātāja ierīci, kas attēlota turpmākajā attēlā, lai nodrošinātu, ka tiek inhalēta pareizā deva. Neizmantojiet Tolero smidzinātāja ierīci citām zālēm.
- Pirms lietošanas izlasiet smidzinātāja ierīci pievienoto lietošanas instrukciju.



- Pārliecinieties, ka Jums ir *eFlow rapid* vai *eBase* vadības ierīce, ko pievienot *Tolero* smidzinātāja ierīcei. Attiecīgo vadības ierīci var izrakstīt ārsts vai to var iegādāties atsevišķi.
- Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.
- Tieši pirms inhalācijas izņemiet no alumīnija folijas paciņas vienu Tobramycin PARI ampulu.
- Pārējās zāles uzglabājiet ledusskapī, oriģinālajā kārbā.
- Izkārtojiet visas *Tolero* smidzinātāja ierīces sastāvdaļas uz tīra un sausa papīra vai auduma dvieļa. Pārliecinieties, ka smidzinātāja ierīce ir novietota uz plakanas, stabilas virsmas.
- Salieciet *Tolero* smidzinātāja ierīci, kā attēlots smidzinātāja ierīces lietošanas instrukcijā.
- Turiet ampulu vertikāli un pirms galviņas daļas nolaušanas viegli pasitiet pa to, lai zāles neizlītu. Iztukšojiet vienas ampulas saturu smidzinātāja ierīces zāļu tvertnē.
- Uzsāciet terapiju, atrodoties sēdus stāvoklī labi vēdinātā telpā. Turiet smidzinātāja ierīci horizontāli un normāli elpojiet caur muti. Izvairieties no elpošanas caur degunu. Līdz terapijas beigām turpiniet komfortablā veidā ieelpot un izelpot. Kad visas zāles ir ievadītas, ir dzirdams „ārstēšanas beigu” skaņas signāls.
- Ja kaut kāda iemesla dēļ ārstēšanu nepieciešams pārtraukt, nospiediet un vienu pilnu sekundi turiet nospiestu ieslēgšanas/izslēgšanas pogu. Lai atsāktu ārstēšanu, vēlreiz nospiediet un vienu pilnu sekundi turiet nospiestu ieslēgšanas/izslēgšanas pogu.
- *Tolero* smidzinātāja ierīce jātīra un jādezinficē, kā aprakstīts ierīces lietošanas instrukcijā.
- Katram ārstēšanas ciklam (28 ārstēšanas dienām) lietojiet jaunu *Tolero* smidzinātāja ierīci, kas pievienota zālēm.

Nelietojiet citu, nepārbaudītu smidzinātāja sistēmu, jo tā var izmainīt plaušās ievadīto zāļu daudzumu. Tas, savukārt, var izmainīt to, cik labi zāles darbojas, un to drošumu.

Ja esat lietojis Tobramycin PARI vairāk nekā noteikts

Ja esat inhalējis pārāk daudz Tobramycin PARI, Jums var parādīties ļoti izteikts balss aizsmakums. Pēc iespējas ātrāk pastāstiet par to ārstam. Ja norijat Tobramycin PARI, ir maz ticams, ka tas radīs nopietnas problēmas, jo tobramicīns slikti uzsūcas no zarnu trakta, bet tik un tā Jums tas pēc iespējas ātrāk jāpastāsta ārstam.

Ja esat aizmirsis lietot Tobramycin PARI

Ja esat aizmirsis lietot Tobramycin PARI un līdz nākamajai devai ir vismaz 6 stundas, izlietojiet devu pēc iespējas ātrāk. Pretējā gadījumā gaidiet līdz nākamajai devai. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Tobramycin PARI

Nepārtrauciet Tobramycin PARI lietošanu, ja vien ārsts tā nav teicis, jo plaušu infekcija var nebūt pietiekami nomākta un var pasliktināties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas

- sasprindzinājuma sajūta krūšu kurvī elpošanas laikā (reti, rodas līdz 1 no 1 000 cilvēkiem);
- alerģiskas reakcijas, tai skaitā nātrene un nieze (ļoti reti, rodas līdz 1 no 10 000 cilvēkiem).

Ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām, pārtrauciet Tobramycin PARI lietošanu un nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

Cilvēkiem ar cistisko fibrozi ir daudzi slimības simptomi. Tie joprojām var rasties Tobramycin PARI lietošanas laikā, bet tiem nevajadzētu būt tik smagiem vai rasties tik bieži kā iepriekš.

Ja Jums šķiet, ka plaušu slimība pasliktinās Tobramycin PARI lietošanas laikā, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

Citas iespējamās blakusparādības

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- elpas trūkums;
- balss izmaiņas (aizsmakums);
- klepus pastiprināšanās;
- kakla sāpes.

Reti (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- laringīts (balsenes iekaisums, kas var radīt balss izmaiņas, kakla sāpes un apgrūtinātu rīšanu);
- balss zudums;
- galvassāpes, vājums;
- deguna asiņošana, iesnas;
- zvanīšana ausīs (normas gadījumā tā ir pārejoša), dzirdes zudums, reibonis;
- asins atklepošana, pastiprināta krēpu veidošanās, diskomforta sajūta krūšu kurvī, astma, drudzis;
- garšas traucējumi, slikta dūša, čūlas mutē, vemšana, apetītes zudums;
- izsitumi;
- sāpes krūšu kurvī vai vispārējas sāpes;
- plaušu funkcionālo testu pasliktināšanās.

Loti reti (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

- mutes vai rīkles sēnīšu infekcijas, piemēram, piena sēnīte;
- limfmezglu palielināšanās;
- miegainība;
- sāpes ausīs, ausu slimības;
- paātrināta elpošana, zems skābekļa līmenis asinīs, sinusīts;
- caureja, sāpes vēderā vai kuņģī;
- sarkani plankumveida vai strutaini izsitumi uz ādas
- nātrene, nieze;
- sāpes mugurā;
- vispārēja slikta pašsajūta.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tobramycin PARI

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ampulas vai paciņas, vai kārbas pēc „Derīgs līdz?”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Ja Jums nav ledusskapja (piemēram, zāļu transportēšanas laikā), Jūs varat uzglabāt kārbu ar zālēm (atvērtām vai neatvērtām paciņām) līdz 4 nedēļām temperatūrā līdz 25°C. Ja zāles ir uzglabātas istabas temperatūrā ilgāk nekā 4 nedēļas, tās jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka tās ir duļķainas vai šķīdums satur daļiņas.

Nekad neuzglabāriet atvērtu ampulu. Pēc atvēršanas ampula nekavējoties jāizlieto un atlikušās zāles jāizmet.

Neizmetiet zāles sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tobramycin PARI satur

- Aktīvā viela ir tobramicīns. Viena ampula satur 170 mg tobramicīna vienas devas veidā.
- Cita(-s) sastāvdaļa(-s) (palīgviela(-s)) ir: nātrijs hlorīds, kalcija hlorīds, magnija sulfāts, ūdens injekcijām, sērskābe un nātrijs hidroksīds pH korekcijai.

Tobramycin PARI ārējais izskats un iepakojums

Tobramycin PARI šķīdums izsmidzināšanai tiek piegādāts lietošanai gatavā ampulā.

Tobramycin PARI ir bezkrāsains līdz viegli iedzeltens šķīdums, kas var variēt līdz tumšāk dzeltenai. Tas nemaina Tobramycin PARI iedarbību, ar noteikumu, kas ievēroti uzglabāšanas norādījumi.

Paciņās iepakotas ampulas, viena paciņa satur 8 ampulas, kas atbilst 4 ārstēšanas dienām.

Tobramycin PARI ir pieejams kopā ar *Tolero* smidzinātāja ierīci. Tas ir iepakots kārbā, kurā ir divas iekšējās kārbas – vienā ir zāles (56 ampulas ar šķīdumu izsmidzināšanai 7 paciņās) un otrā – smidzinātāja ierīce. Iepakojums paredzēts vienam 28 dienu ārstēšanas ciklam.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Vācija

Tel.: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10

Fakss: +49 (0) 89 – 74 28 46 30

E-pasts: info@paripharma.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

IV Pielikums

Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par līdzību un izņēmumu

Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par:

- **līdzību**

CHMP uzskata, ka Tobramycin PARI ir līdzīgs retu slimību ārstēšanai reģistrētajām zālēm Komisijas Regulas (EK) Nr. 847/2000 3. panta izpratnē, kā sīkāk paskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā.

- **izņēmumu**

CHMP uzskata, ka saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 141/2000 8. pantu piemērojams(-i) šāds(-i) izņēmums(-i) saskaņā ar tās pašas regulas 8. panta 3. punktu, kā sīkāk paskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā: Tobi Podhaler reģistrācijas apliecības īpašnieks ir devis piekrišanu pieteikuma iesniedzējam.