

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tobramycin PARI 170 mg inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver enkeltdoseampulle på 1,7 ml inneholder 170 mg tobramycin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning.

En gjennomsiktig til svakt gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Tobramycin PARI er indisert for behandling av kronisk lungeinfeksjon grunnet *Pseudomonas aeruginosa* hos pasienter fra 6 år med cystisk fibrose (CF).

Det må tas hensyn til nasjonale anbefalinger når det gjelder bruk av antibakterielle midler

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen av Tobramycin PARI er den samme for alle pasienter i den godkjente aldersgruppen, uansett alder eller vekt. Anbefalt dose er én ampulle (170 mg/1,7 ml) administrert to ganger daglig (dvs. daglig totaldose er 2 ampuller) i 28 dager. Doseintervallet skal være så nært 12 timer som mulig, og ikke under 6 timer. Tobramycin PARI tas i alternerende sykluser på 28 dager. En syklus som består av 28 dager med aktiv behandling (behandlingsperiode) og 28 dager uten behandling (behandlingsfri periode) skal opprettholdes.

Utelatte doser

Hvis en dose utelates, og det er minst 6 timer til neste dose, skal pasienten inhalere dosen så snart som mulig. Hvis det er under 6 timer til neste planlagte dose, skal pasienten vente til neste dose og ikke inhalere mer for å kompensere for den utelatte dosen.

Varighet av behandlingen

Den sykliske behandlingen skal fortsettes så lenge legen anser at pasienten har klinisk nytte av behandlingen. Det skal tas i betraktning at det ikke foreligger langsiktige sikkerhetsdata for Tobramycin PARI. Hvis det finnes tegn på klinisk forverring av pulmonal status, skal ytterligere eller alternativ antipseudomonal behandling overveies. Se også informasjon om klinisk nytte og tolerabilitet i pkt. 4.4, 4.8 og 5.1.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter (≥65 år)

Det finnes ikke tilstrekkelige data i denne populasjonen for å anbefale eller fraråde dosejustering.

Nedsatt nyrefunksjon

Det finnes ingen data i denne populasjonen for å anbefale eller fraråde dosejustering med Tobramycin PARI. Se også informasjon om nefrotoksisitet i pkt. 4.4 og eliminasjon i pkt. 5.2.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen studier er utført på pasienter med nedsatt leverfunksjon. Siden tobramycin ikke metaboliseres, forventes ikke nedsatt leverfunksjon å påvirke eksponering for tobramycin.

Pasienter etter organtransplantasjon

Det foreligger ikke tilstrekkelige data vedrørende bruk av inhalert tobramycin hos pasienter etter en organtransplantasjon. Ingen anbefaling for eller mot dosejustering kan foretas for pasienter etter organtransplantasjon.

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Tobramycin PARI hos barn under 6 år.

Administrasjonsmåte

Inhalasjonsbruk.

Tobramycin PARI administreres via inhalasjon ved bruk av håndholdt Tolero-nebulisator som følger med i pakningen. For instruksjoner vedrørende bruk, se pkt. 6.6.

Tobramycin PARI må ikke administreres via andre administrasjonsveier eller ved bruk av andre enheter enn den som følger med i pakningen. Bruk av et alternativt, utestet nebulisatorsystem kan endre den pulmonale avsetningen av virkestoffet. Dette kan igjen endre effekten og sikkerheten til legemidlet.

Hvis pasienter får flere ulike inhalasjonspreparater og lungefysioterapi, anbefales det at Tobramycin PARI brukes til slutt.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ototoksisitet

Ototoksisitet, manifestert både som auditiv toksisitet (hørselstap) og vestibulær toksisitet, er rapportert med parenterale aminoglykosider. Vestibulær toksisitet kan manifesteres som vertigo, ataksi eller svimmelhet. Tinnitus kan være et varselstegn på ototoksisitet, og dette symptomet er derfor en grunn til forsiktighet.

Auditiv toksisitet, målt om klager over hørselsvikt eller ved hjelp av audiometriske evalueringer, ble observert med parenterale aminoglykosider, og bør også tas hensyn til inhalasjon. I åpne studier og erfaring etter markedsføring har enkelte pasienter med en lengre tidlige eller samtidig intravenøs behandling med aminoglykosider, opplevd hørselstap. Leger bør ta i betraktning at aminoglykosider kan forårsake vestibulær toksisitet og kokleær toksisitet, og utføre relevante vurderinger av auditiv funksjon under Tobramycin PARI-behandling.

Hos pasienter med predisponert risiko grunnet tidligere langvarig systemisk aminoglykosidbehandling, kan det være nødvendig å vurdere audiologisk evaluering før initiering av Tobramycin PARI-behandling. Hvis en pasient rapporterer tinnitus eller hørselstap under aminoglykosidbehandling, bør legen vurdere å henvise dem til audiologisk evaluering.

Nefrotoksisitet

Nefrotoksisitet er forbundet med parenteral aminoglykosidbehandling. Det var ingen tegn til nefrotoksisitet under kliniske studier med inhalert tobramycin og Tobramycin PARI. Forsiktighet må utvises ved foreskrivning av Tobramycin PARI til pasienter med kjent eller mistenkt nedsatt nyrefunksjon. Ifølge

gjeldende klinisk praksis skal nyrefunksjonen ved baseline evalueres. Urea- og kreatininnivåer skal evalueres på nytt etter hver 6. fullførte syklus med Tobramycin PARI-behandling (180 dagers behandling med aminoglykosidbehandling med nebulisator).

Overvåkning av serumkonsentrasjoner av tobramycin

Serumkonsentrasjonen av tobramycin skal overvåke hos pasienter med kjent eller mistenkt auditiv eller renal dysfunksjon. Hvis oto- eller nefrotoksisitet oppstår hos en pasient som får Tobramycin PARI, skal tobramycinbehandlingen seponeres inntil serumkonsentrasjonen er under 2 µg/ml.

Serumkonsentrasjon over 12 µg/ml er forbundet med tobramycintoksisitet, og behandling skal seponeres hvis konsentrasjonen overskrider dette nivået.

Serumkonsentrasjonen av tobramycin skal kun overvåkes ved bruk av validerte metoder. Blodprøvetaking fra fingeren er ikke anbefalt grunnet risikoen for å kontaminere prøven.

Bronkospasme

Bronkospasme kan oppstå ved inhalasjon av legemidler, og er rapportert for nebulisert tobramycin. Bronkospasme skal behandles på medisinsk egnet måte.

Den første dosen med Tobramycin PARI skal brukes under tilsyn av lege, etter bruk av en bronkodilatator hvis dette er en del av pasientens gjeldende regime. FEV₁ skal måles før og etter nebulisasjon.

Hvis det finnes tegn på behandlingsindusert bronkospasme, skal legen grundig evaluere om nytten ved fortsatt bruk av Tobramycin PARI overgår risikoene for pasienten. Hvis en allergisk reaksjon mistenkes, skal Tobramycin PARI seponeres.

Nevromuskulære lidelser

Tobramycin PARI skal brukes med stor forsiktighet hos pasienter med nevrologiske lidelser, som parkinsonisme eller andre lidelser karakterisert av myasteni, inkludert myasthenia gravis, siden aminoglykosider kan forverre muskelsvakhet grunnet en potensiell kurareliggende effekt på den nevrologiske funksjonen.

Hemoptyse

Inhalasjon av nebuliserte tobramycinoppløsninger kan indusere en hosterefleks. Behandlingen med Tobramycin PARI hos pasienter med aktiv, alvorlig hemoptyse skal kun initieres hvis fordelene ved behandling oppveier risikoen ved å indusere ytterligere blødning.

Utvikling av resistens

Utvikling av antibiotikaresistent *P. aeruginosa* og superinfeksjon med andre patogener er mulige risikoer forbundet med antibiotikabehandling. Utvikling av resistens under behandling med inhalert tobramycin kan begrense behandlingsalternativene under akutt forverring – dette skal overvåkes.

Andre forsiktighetsregler

Pasienter som får samtidig parenteral aminoglykosidbehandling (eller andre legemidler som påvirker eliminering i nyrene, for eksempel diuretika) skal overvåkes som klinisk egnet med hensyn til risikoen for kumulativ toksisitet. Dette inkluderer overvåkning av serumkonsentrasjonene av tobramycin.

Sikkerhet og effekt er ikke undersøkt hos pasienter kolonisert med *Burkholderia cepacia*.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført. Basert på interaksjonsprofilen for tobramycin etter intravenøs og aerosolisert administrasjon, anbefales ikke samtidig og/eller sekvensiell bruk av Tobramycin PARI og andre legemidler med nefrotoksisk eller ototoksisk potensiale, for eksempel:

- amfotericin B, cefalotin, ciklosporin, takrolimus, polymyksiner (risiko for økt nefrotoksisitet);
- platinaforbindelser (risiko for økt nefrotoksisitet og ototoksisitet);

Samtidig bruk av Tobramycin PARI og visse diuretika (for eksempel etakrynsyre, furosemid, urea eller mannitol) anbefales ikke. Disse kan øke aminoglykosidtoksisitet ved å endre antibiotikakonsentrasjoner i serum og vev (se pkt. 4.4).

Andre legemidler som er rapportert å øke risiko for toksisitet av parenteralt administrerte aminoglykosider inkluderer:

- antikolinesteraser, botulinumtoksin (nevromuskulære effekter)

I kliniske studier fortsatte pasienter som brukte inhalert tobramycin å ta dornase-alfa, bronkodilatorer, inhalerte kortikosteroider og makrolider. Ingen holdepunkter for legemiddelinteraksjoner med disse legemidlene ble identifisert.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på parenteral bruk av tobramycin hos gravide kvinner. Det foreligger utilstrekkelige data på bruk av tobramycin administrert via inhalasjon hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ikke en teratogen effekt av tobramycin (se punkt 5.3). Aminoglykosider kan imidlertid forårsake føtal skade (f.eks. medfødt døvhet og nefrotoksisitet) når høye systemiske konsentrasjoner oppnås hos gravide kvinner. Systemisk eksponering etter inhalasjon av Tobramycin PARI er svært lav (se pkt. 5.2). Hvis Tobramycin PARI brukes under graviditet, eller hvis pasienten blir gravid under bruk av Tobramycin PARI, må hun underrettes om den mulige risikoen for fosteret.

Tobramycin PARI skal ikke brukes under graviditet med mindre fordelene for moren oppveier risikoen for fosteret eller barnet.

Amming

Tobramycin skilles ut i morsmelk hos mennesker etter systemisk administrasjon. Mengden tobramycin som skilles ut i morsmelk hos mennesker etter administrasjon via inhalasjon er ikke kjent, men anslås å være svært lav på grunn av den lave systemiske eksponeringen. På grunn av muligheten for ototoksisitet og nefrotoksisitet hos nyfødte barn, må det tas en beslutning om ammingen skal stanses eller behandlingen med Tobramycin PARI skal seponeres, tatt i betraktning hvor viktig behandling er for moren.

Fertilitet

Ingen effekt på fertilitet hos hanner eller hunner ble observert i dyrestudier etter subkutan administrasjon (se pkt 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tobramycin PARI har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kontrollerte kliniske studier med Tobramycin PARI var de hyppigste bivirkningene hos pasienter med cystisk fibrose og *P. aeruginosa*-infeksjon hoste og dysfoni.

Klinisk erfaring med nebulisasjonsoppløsninger med tobramycin rapporterer dysfoni og tinnitus hos pasienter behandlet med tobramycin. Anfallet med tinnitus var forbigående, og forsvant uten å seponere tobramycinbehandlingen.

Av og til kan pasienter med langvarig tidligere eller samtidig bruk av intravenøse aminoglykosider oppleve hørselstap. Parenterale aminoglykosider er forbundet med overfølsomhet, ototoksisitet og nefrotoksisitet (se pkt. 4.4).

Langvarige sikkerhetsdata er ikke tilgjengelige for Tobramycin PARI (se også pkt. 5.1).

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert for nebulisasjonsoppløsninger med tobramycin er oppført i tabell 1.

Bivirkninger er oppført etter organklassesystem i MedDRA. Innen hvert organklassesystem er bivirkninger fra legemidler rangert etter frekvens, med de hyppigste bivirkningene først. Innen hver frekvensgruppe presenteres bivirkninger med synkende alvorlighetsgrad. I tillegg angis tilsvarende frekvenskategori ved bruk av følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 1 Bivirkninger

Organklassesystem	Frekvenskategori	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
	Sjeldne	Laryngitt
	Svært sjeldne	Soppinfeksjon Oral candidiasis
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
	Svært sjeldne	Lymfadenopati
Forstyrrelser i immunsystemet		
	Svært sjeldne	Overfølsomhet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
	Sjeldne	Anoreksi
Nevrologiske sykdommer		
	Sjeldne	Svimmelhet Afoni Hodepine
	Svært sjeldne	Somnolens
Sykdommer i øre og labyrint		
	Sjeldne	Hørselstap Tinnitus
	Svært sjeldne	Øresmerter Øreforstyrrelse
Karsykdommer		
	Sjeldne	Hemoptyse Epistakse
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
	Mindre vanlige	Dyspné Dysfoni Faryngitt Hoste
	Sjeldne	Astma Lungeforstyrrelse Ubehag i brystet Produktiv hoste

		Rhinitt Bronkospasme
	Svært sjeldne	Hypoksi Hyperventilasjon Sinusitt
Gastrointestinale sykdommer		
	Sjeldne	Oppkast Munnsår Kvalme Dysgeusi
	Svært sjeldne	Diaré Abdominale smerter
Hud- og underhudssykdommer		
	Sjeldne	Utslett
	Svært sjeldne	Urtikaria Pruritus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
	Svært sjeldne	Ryggsmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
	Sjeldne	Asteni Pyreksi Smerter Smerter i brystet
	Svært sjeldne	Malaise
Undersøkelser		
	Sjeldne	Redusert lungefunksjonstest

Pediatrik populasjon

Det var ingen forskjell i sikkerhetsprofilen mellom den pediatrike og voksne pasientpopulasjonen behandlet med Tobramycin PARI.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V*](#).

4.9 Overdosering

Administrasjon via inhalasjon fører til lav systemisk biotilgjengelighet av tobramycin. Symptomer på aerosoloverdose kan inkludere kraftig heshet.

Ved utilsiktet inntak av Tobramycin PARI er toksisitet usannsynlig, siden tobramycin absorberes dårlig fra en intakt gastrointestinalkanal.

Hvis Tobramycin PARI administreres intravenøst ved et uhell, kan tegn og symptomer på parenteral tobramycinoverdose oppstå, deriblant svimmelhet, tinnitus, vertigo, nedsatt hørsel, åndenød og/eller nevromuskulær blokkade og nedsatt nyrefunksjon.

Akutt toksisitet skal behandles med øyeblikkelig seponering av Tobramycin PARI, og baselinetester av nyrefunksjonen skal utføres. Evaluering av serumkonsentrasjoner av tobramycin kan være nyttig for å

overvåke overdosering. Ved all overdosering må muligheten for legemiddelinteraksjoner som endrer eliminasjonen av Tobramycin PARI eller andre legemidler overveies.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, aminoglykosider,
ATC-kode: J01GB01

Virkningsmekanisme

Tobramycin er et aminoglykosidantibiotikum produsert av *Streptomyces tenebrarius*. Det fungerer hovedsakelig ved å forstyrre proteinsyntesen, hvilket fører til endret gjennomtrengelighet av celledmembranen, progressiv forstyrrelse av celleveggen, og etter hvert celledød. Det er bakteriedrepende ved konsentrasjoner tilsvarende eller noe høyere enn hemmende konsentrasjoner.

Brytningspunkter

Etablerte følsomhetsbrytningspunkter for parenteral administrasjon av tobramycin er ikke relevant når legemidlet gis som aerosol. Sputum fra pasienter med cystisk fibrose har en hemmende virkning på den lokale biologiske aktiviteten til nebuliserte aminoglykosider. På grunn av dette må sputumkonsentrasjoner etter behandling med aerosolisert tobramycin være ti til tjuefem ganger over minste hemmende konsentrasjon (Minimum Inhibitory Concentration – MIC) for både veksthemming av *P. aeruginosa* og kontroll av bakteriedrepende aktivitet. I kontrollerte kliniske studier oppnådde 97 % av pasienter som fikk nebulisasjonsoppløsning med tobramycin sputumkonsentrasjoner på 10 ganger mer enn den høyeste *P. aeruginosa*-MIC dyrket fra pasienten, og 95 % av pasienter som fikk nebulisasjonsoppløsning med tobramycin oppnådde 25 ganger den høyeste MIC.

Følsomhet

Siden det mangler konvensjonelle følsomhetsbrytningspunkter for den administrasjon via nebulisator, må forsiktighet utvises når organismer defineres som følsomme eller ufølsomme for nebulisert tobramycin.

I kliniske studier med TOBI viste de fleste pasienter med *P. aeruginosa*-isolater med tobramycin-MIC-verdier < 128 µg/ml ved baseline forbedret lungefunksjon etter behandling med TOBI. Pasienter med et *P. aeruginosa*-isolat med MIC ≥ 128 µg/ml ved baseline har mindre sannsynlighet for å vise en klinisk respons. Syv av 13 pasienter (54 %) i de placebokontrollerte studiene som oppnådde isolater med MICer på ≥ 128 µg/ml ved bruk av TOBI opplevde imidlertid en forbedring i lungefunksjon.

Basert på data *in-vitro* og/eller erfaring fra kliniske studier, kan imidlertid organismene forbundet med lungeinfeksjoner i CF forventes å respondere på Tobramycin PARI-behandling som følger:

Følsomme	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Ikke-følsomme	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes xylooxidans</i>

Behandling med regimet bestående av 28 behandlingsdager og 28 behandlingsfrie dager i kliniske studier viste en liten, men tydelig økning i MIC-verdier for tobramycin, amikacin og gentamicin for testede *P. aeruginosa*-isolater. Hver ytterligere 6 måneders behandling førte til trinnvise økninger av lignende omfang som det observert i de 6 månedene med kontrollerte studier. Den vanligste aminoglykosidresistensmekanismen observert i *P. aeruginosa* isolert fra kronisk infiserte CF-pasienter er impermeabilitet, definert av en generell mangel på følsomhet for alle aminoglykosider. *P. aeruginosa* isolert

fra CF-pasienter har også vist adaptiv aminoglykosidresistens, karakterisert av en reversering til følsomhet når antibiotikumet fjernes.

Annen informasjon

Det finnes ingen holdepunkter for at pasienter behandlet i opptil 18 måneder med nebulisasjonsoppløsning med tobramycin hadde høyere risiko for å få *B. cepacia*, *S. maltophilia* eller *A. xylosoxidans* enn det som kunne forventes hos ubehandlede pasienter. *Aspergillus*-arter ble oftere funnet i slimet fra behandlede pasienter, men kliniske sekvele, for eksempel allergisk bronkopulmonal aspergillose (ABPA), ble rapportert sjelden og med lignende frekvens som i kontrollgruppen.

Aerosolegenskaper

Tabell 2: Komparative ytelsesdata for den kliniske testen og referansepartiene: Tobramycin PARI/Tolero nebulisasjonshåndsett¹, og TOBI/PARI LC PLUS².

Ytelsesparameter-/legemiddel- /enhetskombinasjon	Tobramycin PARI/Tolero	TOBI/PARI LC PLUS
Totalt avlevert legemiddel [mg±SD]	96 ± 4,4	101 ± 8,5
Respirerbar dose < 5 µm [mg±SD]	72 ± 6,5	65 ± 7,1
Hastighet for legemiddelavgivelse [mg/min]	27 ± 5,0	7 ± 0,9
Median masseaerodynamisk diameter [µm ± SD]	3,8 ± 0,3	3,6 ± 0,4
Geometrisk standardavvik ±SD	1,5 ± 0,0	2,3 ± 0,2
Nebulisasjonstid [min]	3,9 ± 0,6	15,3 ± 0,6

*Resultater fra pustesimulering og kaskadeimpaktormålinger.

¹ koblet til en eBase- or eFlow-hurtigkontrollenhet

² koblet til en PARI Boy SX-kompressor

Hastigheten for legemiddelavgivelse for Tobramycin PARI er uavhengig av anvendt pustemønster, dvs. voksen eller barn i motsetning til PARI LC PLUS-nebulisatoren.

Klinisk effekt og sikkerhet

Begrensede data fra én kontrollert klinisk studie i løpet av én behandlingssyklus indikerer at forbedringen av lungefunksjon ble opprettholdt over baseline gjennom 28-dagers perioden uten behandling.

I studie 12012.101 økte forbedringen av lungefunksjon FEV₁ % i forhold til baseline med 8,2 ± 9,4 % under Tobramycin PARI-behandlingen og med 4,8 ± 9,6 % under referansebehandlingen i første behandlingssyklus; «non-inferior»-effekt (p=0,0005). CFU-reduksjon som en indikator for suppresjon av *P. aeruginosa* var sammenlignbar for Tobramycin PARI og referansepreparatet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

Den systemiske eksponeringen for tobramycin etter inhalasjon av Tobramycin PARI forventes å komme primært fra den inhalerte delen av legemidlet, siden tobramycin ikke absorberes i vesentlig omfang ved oral administrasjon. Inhalasjon av nebulisert tobramycin produserer høye sputumkonsentrasjoner og lave plasmanivåer.

For sammenlignbare aerosoldata, se tabell 2 i pkt. 5.1.

Ved slutten av en 4-ukers doseringssyklus av Tobramycin PARI (170 mg/1,7 ml to ganger daglig) hos pasienter med cystisk fibrose, ble maks. plasmakonsentrasjoner av tobramycin (C_{max}) på 1,27 ± 0,81 µg/ml oppnådd omtrent én time etter inhalasjon. Sputumkonsentrasjoner var høyere og mer variable med C_{max} på 1,951 ± 2,187 µg/g. Etter administrering av en enkeltdose med Tobramycin PARI 170 mg til friske frivillige ble en C_{max} på 1,1 ± 0,4 µg/ml oppnådd etter en T_{max} på omtrent 4 timer.

Distribusjon

Mindre enn 10 % tobramycin er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Tobramycin metaboliseres ikke, og elimineres primært uendret i urinen.

Eliminasjon

Eliminasjonen av tobramycin administrert via inhalasjon er ikke undersøkt.

Etter intravenøs administrasjon elimineres systemisk absorbert tobramycin via glomerulær filtrasjon. Halveringstiden for tobramycin fra serum er omtrent 2 timer.

Uabsorbert tobramycin etter administrasjon via inhalasjon elimineres antageligvis primært i opphostet sputum.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer at den største faren for mennesker, basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, genotoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet, er renal toksisitet og ototoksisitet. I toksisitetstester ved gjentatt dosering er det påvist at målorganer for toksisitet er nyrene og vestibulære/kokleære funksjoner. Toksisitet observeres som regel ved høyere systemiske tobramycinnivåer enn de som kan oppnås ved inhalasjon av den anbefalte kliniske dosen.

Ingen studier av reproduksjonstoksisitet er utført med tobramycin administrert via inhalasjon. Subkutan administrasjon ved doser på 100 mg/kg/døgn hos rotte og maks. tolerert dose på 20 mg/kg/døgn hos kanin under organogenese, var ikke teratogen. Teratogenisitet kunne ikke evalueres ved høyere parentale doser hos kanin, siden de induserte maternal toksisitet og abort. Basert på tilgjengelige data fra dyr, kan ikke en risiko for toksisitet (f.eks. ototoksisitet) ved prenatale eksponeringsnivåer utelukkes. Tobramycin reduserte ikke fertilitet hos hann- eller hunnrotter ved subkutane doser på opptil 100 mg/kg/døgn.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Kalsiumklorid
Magnesiumsulfat
Svovelsyre (til pH-justering)
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler i nebulisatoren.

6.3 Holdbarhet

3 år

Innholdet i en enkeltdoseampulle skal brukes øyeblikkelig etter anbrudd (se pkt. 6.6).

Stabilitet etter åpning av doseposen: 4 uker ved oppbevaring under 25 °C

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tobramycin PARI leveres i polyetylen (PE)-ampuller som er pakket i doseposer (8 ampuller pr. dosepose).

Ytterboksen inneholder:

- Én boks med legemidlet: 56 ampuller med nebulisasjonsoppløsning i 7 doseposer.
- Én boks med Tolero-nebulisatorhåndsettet.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Innholdet i én ampulle skal tømmes i Tolero-nebulisatorhåndsettets legemiddelbeholder og administreres via inhalasjon til det ikke finnes mer legemiddel i beholderen. Tolero-nebulisatorhåndsettet kan betjenes enten med en eBase-kontrollenhet eller med eFlow *hurtig*kontrollenheten. Ytelsesparametrene fra studier av aerosolegenskaper *in vitro* er identiske for de to kontrollenhetene, og er angitt i pkt. 5.1, tabell 2.

- Nebulisering skal utføres i et godt ventilert rom.
- Nebulisatorhåndsettet må holdes horisontalt ved bruk.
- Pasienten skal sitte i oppreist stilling under inhalasjon. Inhalasjon skal utføres ved bruk av et normalt og uavbrutt pustemønster.
- Tolero-nebulisatorhåndsettet må rengjøres og desinfiseres som beskrevet i bruksanvisningen for enheten.

Tobramycin PARI er en gjennomsiktig til lett gul oppløsning, men en viss fargevariasjon kan observeres. Dette tyder ikke på manglende aktivitet hvis produktet er oppbevart i henhold til anbefalingene.

Tobramycin PARI-oppløsningen er et sterilt, vandig preparat som kun er beregnet på engangsbruk. Siden den er fri for konserveringsmidler, skal innholdet i hele ampullen brukes øyeblikkelig etter anbrudd, og eventuell ubrukt oppløsning skal kastes. Åpnede ampuller skal aldri oppbevares til gjenbruk.

Bruk et nytt Tolero-nebulisatorshåndsett for hver behandlingssyklus (28 behandlingdager). Håndsettet følger med legemidlet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Tyskland

Tlf.: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10
Faks: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 30
E-post: info@paripharma.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1350/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

PARI Pharma GmbH
Lochhamer Schlag 21
82166 Graefelfing
TYSKLAND

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemidler underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency)

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERBOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tobramycin PARI 170 mg inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning
tobramycin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ampulle på 1,7 ml inneholder 170 mg tobramycin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumklorid, kalsiumklorid, magnesiumsulfat, vann til injeksjonsvæsker, svovelsyre og natriumhydroksid til pH-justering.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pakningen inneholder

- Én boks med: 56 ampuller med nebulisasjonsoppløsning i 7 doseposer.
- Én boks med et Tolero- nebulisatorhåndsettet.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les både pakningsvedlegget for Tobramycin PARI og bruksanvisningen for Tolero-nebulisatorhåndsettet før bruk.

Til inhalasjon.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1350/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Tobramycin PARI 170 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

INDRE BOKS SOM INNEHOLDER LEGEMIDLET

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tobramycin PARI 170 mg inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning
tobramycin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ampulle på 1,7 ml inneholder 170 mg tobramycin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumklorid, kalsiumklorid, magnesiumsulfat, vann til injeksjonsvæsker, svovelsyre og natriumhydroksid til pH-justering.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pakningen inneholder 56 ampuller med nebulisasjonsoppløsning i 7 doseposer.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les både pakningsvedlegget for Tobramycin PARI og bruksanvisningen for Tolero- nebulisatorhåndsettet før bruk.

Til inhalasjon.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1350/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Tobramycin PARI 170 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tobramycin PARI 170 mg inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning

tobramycin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ampulle på 1,7 ml inneholder 170 mg tobramycin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumklorid, kalsiumklorid, magnesiumsulfat, vann til injeksjonsvæsker, svovelsyre og natriumhydroksid til pH-justering.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inneholder 8 ampuller.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les både pakningsvedlegget for Tobramycin PARI og bruksanvisningen for Tolero- nebulisatorhåndsettet før bruk.

Til inhalasjon.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1350/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER
AMPULLE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tobramycin PARI 170 mg inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning
tobramycin
Til inhalasjon

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PARI Pharma GmbH

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Tobramycin PARI 170 mg inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning tobramycin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tobramycin PARI er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tobramycin PARI
3. Hvordan du bruker Tobramycin PARI
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tobramycin PARI
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tobramycin PARI er og hva det brukes mot

Hva Tobramycin PARI er

Tobramycin PARI inneholder et antibiotikum kalt tobramycin. Det tilhører en klasse antibiotika kalt aminoglykosider.

Hva Tobramycin PARI brukes mot

Tobramycin PARI brukes hos pasienter fra 6 år med cystisk fibrose for å behandle lungeinfeksjoner forårsaket av bakterien kalt *Pseudomonas aeruginosa*.

Pseudomonas aeruginosa er en bakterie som ofte infiserer lungene til pasienter med cystisk fibrose på ett eller annet tidspunkt i livet. Hvis infeksjonen ikke behandles skikkelig, fortsetter den å skade lungene, og forårsaker ytterligere pustevansker.

Hvordan Tobramycin PARI fungerer

Når du inhalerer Tobramycin PARI, kan antibiotikumet gå direkte inn i lungene for å bekjempe bakterien som forårsaker infeksjonen. Det fungerer ved å forstyrre produksjonen av proteiner som bakteriene trenger for å bygge opp celleveggene sine. Dette skader bakteriene, og dreper dem etter hvert.

2. Hva du må vite før du bruker Tobramycin PARI

Bruk ikke Tobramycin PARI:

- dersom du er allergisk (overfølsom) overfor tobramycin, enhver type aminoglykosidantibiotika eller noen av de andre innholdsstoffene i Tobramycin PARI (listet opp i avsnitt 6).

Hvis dette gjelder deg, må du underrette lege før bruk av Tobramycin PARI.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege hvis du noensinne har hatt noen av følgende tilstander:

- hørselsproblemer (inkludert lyder i ørene og svimmelhet);
- nyreproblemer;
- tetthet i brystet;

- blodig slim (substansen du hoster opp);
- muskelsvakhet som vedvarer eller blir verre over tid, et symptom oftest forbundet med tilstander som myasteni (muskelsvakhet) eller Parkinsons sykdom.

Hvis noe av dette gjelder deg, må du underrette lege før bruk av Tobramycin PARI.

Hvis du har problemer med hørselen eller nyrefunksjonen, kan legen ta blodprøver for å overvåke mengden Tobramycin PARI i systemet ditt.

Inhalasjon av legemidler kan forårsake tetthet i brystet grunnet avsmalning av luftveiene, og dette kan skje med Tobramycin PARI. Legen kan be deg om å bruke egnede legemidler for å utvide luftveiene før du bruker Tobramycin PARI.

Stammer av *Pseudomonas* kan bli resistente mot behandling med et antibiotikum over tid. Dette betyr at Tobramycin PARI ikke alltid fungerer så godt som det skal over tid. Rådfør deg med lege hvis du er bekymret over dette.

Hvis du også tar tobramycin eller et annet aminoglykosidantibiotikum via injeksjon, kan det øke risikoen for bivirkninger, og legen overvåker dette ved behov.

Barn

Legemidlet er ikke beregnet på bruk hos barn under 6 år.

Andre legemidler og Tobramycin PARI

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler.

Du skal ikke ta følgende legemidler mens du bruker Tobramycin PARI:

- furosemid, et diuretikum ("vanndrivende tablett");
- andre legemidler med vanndrivende effekt, for eksempel urea eller mannitol;
- andre legemidler som kan skade nyrene eller hørselen din:
 - amfotericin B, cefalotin, polymyksiner (brukt for å behandle mikrobielle infeksjoner), ciklosporin, takrolimus (brukt for å redusere aktiviteten til immunsystemet). Disse legemidlene kan skade nyrene;
 - platinaforbindelser, for eksempel karboplatin og cisplatin (brukt for å behandle enkelte typer kreft). Disse legemidlene kan skade nyrene eller hørselen.

Følgende legemidler kan øke risikoen for skadelige effekter hvis de gis til deg mens du også tar tobramycin eller andre aminoglykosidantibiotika gitt via injeksjon:

- antikolinesteraser, for eksempel neostigmin og pyridostigmin (brukt for å behandle muskelsvakhet) eller botulinumtoksin. Disse legemidler kan gjøre at muskelsvakhet oppstår eller blir verre.

Hvis du tar ett eller flere av legemidlene ovenfor, må du rådføre deg med lege før bruk av Tobramycin PARI.

Tobramycin PARI skal ikke blandes eller fortynnes med andre legemidler i ditt Tolero-nebulisasjonshåndsett som leveres sammen med Tobramycin PARI.

Hvis du tar flere ulike behandlinger for cystisk fibrose, skal du ta dem i følgende rekkefølge:

1. Bronkodilatatorbehandling, for eksempel salbutamol
2. Fysioterapi av brystet
3. Andre inhalerte legemidler
4. Tobramycin PARI

Kontroller også denne rekkefølgen med legen.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ikke kjent om inhalasjon av dette legemidlet under graviditet forårsaker bivirkninger. Når tobramycin og andre aminoglykosidantibiotika gis via injeksjon, kan det forårsake skade på et ufødt barn, for eksempel døvheter og nyreproblemer.

Hvis du ammer, må du rådføre deg med lege før bruk av dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

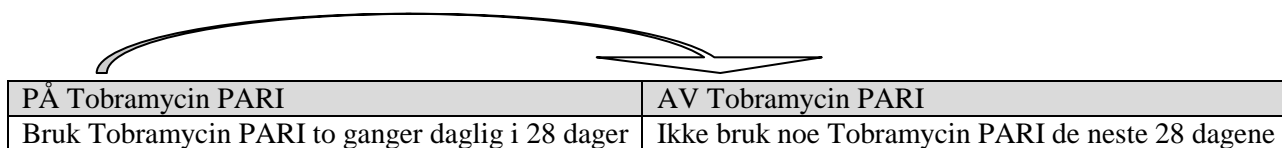
Tobramycin PARI forventes ikke å påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Tobramycin PARI

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er to ampuller hver dag (én om morgenen og én om kvelden) i 28 dager.

- Dosen er den samme for alle personer fra 6 år.
- Inhalér hele innholdet i én ampulle via munnen ved bruk av Tolero-nebulisasjonshåndsettet om morgenen, og én ampulle om kvelden.
- Det er best å ha et intervall nærmest mulig 12 timer mellom dosene, men dette intervallet må være minst 6 timer.
- Når du har brukt legemidlet i 28 dager, har du deretter en 28-dagers pause uten å inhalere noe Tobramycin PARI. Start deretter en ny kur etter pausen (som illustrert).
- Det er viktig at du fortsetter å bruke legemidlet to ganger hver dag gjennom de 28 dagene med behandling, og at du holder deg til syklusen med 28 dager på / 28 dager av.



PÅ Tobramycin PARI	AV Tobramycin PARI
Bruk Tobramycin PARI to ganger daglig i 28 dager	Ikke bruk noe Tobramycin PARI de neste 28 dagene

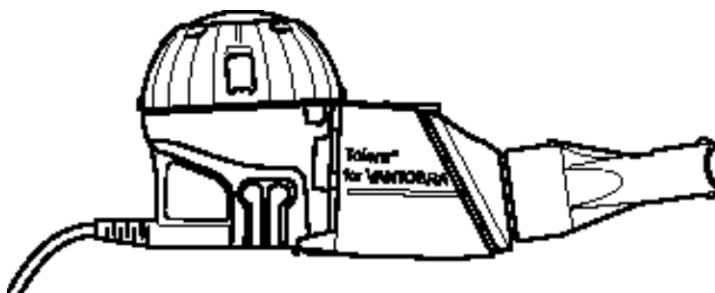
Repetér syklus

Fortsett å bruke Tobramycin PARI i denne syklusen så lenge legen sier det.

Kontakt lege eller apotek hvis du har spørsmål om hvor lenge Tobramycin PARI skal brukes.

Klargjøre Tobramycin PARI for inhalasjon

- Bruk Tobramycin PARI kun med Tolero-nebulisatorhåndsettet vist på bildet nedenfor for å sørge for at du inhalerer riktig dose. Ikke bruk Tolero-nebulisatorhåndsettet til andre legemidler.
- Les bruksanvisningen som følger med håndsettet før bruk.



- Sørg for at du har en eFlowrapid- eller eBase-kontrollenhet for å koble til Tolero-nebulisatorhåndsettet. Den relevante kontrollenheten kan foreskrives av legen eller kjøpes separat.

- Vask hendene grundig med såpe og vann.
- Ta én ampulle med Tobramycin PARI ut av aluminiumsfolie-doseposen rett før inhalasjon.
- Behold resten av legemidlet nedkjølt i originalboksen.
- Legg alle delene i Tolero-nebulisatorhåndsettet på et rent, tørt håndkle av papir eller stoff. Sørg for at nebulisatorhåndsettet ligger på en flat, stabil overflate.
- Montér Tolero-nebulisatorhåndsettet som illustrert i bruksanvisningen for håndsettet.
- Hold ampullen oppreist og bank lett før hodedelen vrís av for å unngå søl. Tøm innholdet i én ampulle inn nebulisatorhåndsettets legemiddelbeholder.
- Start behandlingen når du sitter oppreist, i et godt ventilert rom. Hold nebulisatorhåndsettet horisontalt og pust normalt gjennom munnen. Unngå å puste gjennom nesene. Fortsett å puste inn og ut komfortabelt til behandlingen er fullført. Når alt legemiddel er avlevert, hører du lyden for "behandling fullført".
- Hvis du er nødt til å avbryte behandlingen, må du trykke og holde inne av/på-knappen i ett helt sekund. Hvis du vil starte behandlingen på nytt, må du trykke og holde inne av/på-knappen på nytt i ett helt sekund.
- Tolero-nebulisatorhåndsettet må rengjøres og desinfiseres som beskrevet i bruksanvisningen for enheten.
- Bruk et nytt Tolero-nebulisatorhåndsett for hver behandlingssyklus (28 behandlingsdager), dette leveres sammen med legemidlet.

Ikke bruk et alternativt, utestet nebulisatorsystem, siden det kan endre mengden legemiddel som når frem til lungene. Dette kan igjen endre legemidlets sikkerhet og måten det fungerer på.

Dersom du tar for mye av Tobramycin PARI

Hvis du inhalerer for mye Tobramycin PARI, kan du få en svært hes stemme. Underrett legen så snart som mulig. Hvis Tobramycin PARI svelges, vil det sannsynligvis ikke forårsake alvorlige problemer, siden tobramycin absorberes dårlig fra magen, men du må fremdeles underrette lege så snart som mulig.

Dersom du har glemt å ta Tobramycin PARI

Hvis du glemmer å ta Tobramycin PARI, og det er minst 6 timer til neste dose, må du ta dosen så snart som mulig. Ellers må du vente til neste dose. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Tobramycin PARI

Ikke avbryt behandlingen med Tobramycin PARI med mindre legen sier det, siden det kan gjøre at lungeinfeksjonen ikke kontrolleres tilstrekkelig og forverres.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige.

- tetthet i brystet med pustevansker (sjeldne, kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)
- allergiske reaksjoner, deriblant elveblest og kløe (svært sjeldne, kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

Hvis du opplever noen av disse, må du stanse bruken av Tobramycin PARI og underrette lege øyeblikkelig.

Personer med cystisk fibrose har mange symptomer på sykdommen. Disse kan fremdeles oppstå ved bruk av Tobramycin PARI, men bør forekomme sjeldnere eller i mildere grad.

Hvis din underliggende lungesykdom ser ut til å bli verre mens du bruker Tobramycin PARI, må du underrette lege øyeblikkelig.

Andre bivirkninger kan inkludere:

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- kostpustethet
- stemmeendring (heshet)
- økt hoste
- sår hals

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- laryngitt (betennelse i strupehodet som kan forårsake stemmeendring, sår hals og svelgevansker)
- Tap av stemme
- hodepine, svakhet
- neseblødning, rennende nese
- øresus (som regel forbigående), hørselstap, svimmelhet
- opphosting av blod, høyere slimproduksjon enn normalt, ubehag i brystet, astma, feber
- smaksforstyrrelser, kvalme, munnsår, oppkast, nedsatt matlyst
- utslett
- brystmerter eller generelle smerter
- forverrede resultater fra lungefunksjonstester

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- soppinfeksjoner i munnen eller halsen, for eksempel trøske
- hovne lymfekjertler
- søvnighet
- øresmerter, øreproblemer
- hyperventilering, lave oksygenivåer i blodet, bihulebetennelse (sinusitt)
- diaré, smerter i og rundt magen
- røde blemmer, knuter på huden
- elveblest, kløe
- ryggmerter
- generell følelse av uvelhet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tobramycin PARI

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ampullen, doseposen eller boksen etter Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Hvis du ikke har tilgang til et kjøleskap (for eksempel når du transporterer legemidlet), kan du oppbevare boksen med legemidlet (åpnede eller uåpnede doseposer) under 25 °C i opptil 4 uker. Hvis legemidlet er oppbevart ved romtemperatur i over 4 uker, skal det kastes i samsvar med lokale krav.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at oppløsningen er uklar eller inneholder partikler.

Oppbevar aldri en åpent ampulle. Når en ampulle åpnes, skal den brukes øyeblikkelig, og eventuelle rester av legemidlet skal kastes.

Legemidler skal ikke kastes sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tobramycin PARI

- Virkestoff er tobramycin. Én ampulle inneholder 170 mg tobramycin som en enkeltdose.
- Andre innholdsstoffer (hjelpstoff(er)) er: natriumklorid, kalsiumklorid, magnesiumsulfat, vann til injeksjonsvæsker, svovelsyre og natriumhydroksid til pH-justering.

Hvordan Tobramycin PARI ser ut og innholdet i pakningen

Tobramycin PARI inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning leveres i en bruksklar ampulle.

Tobramycin PARI er en klar til svakt gul farget oppløsning som kan variere til en mørkere gulfarge. Dette endrer ikke måten Tobramycin PARI fungerer på så lenge oppbevaringsanvisningene er fulgt.

Ampullene er pakket inn i doseposer, én dosepose inneholder 8 ampuller som tilsvarer 4 dagers behandling.

Tobramycin PARI er tilgjengelig sammen med et Tolero-nebulisatorhåndsett. Det leveres i en boks som inneholder to indre bokser, én med legemidlet (56 ampuller med nebulisasjonsoppløsning i 7 doseposer), og én med nebulisatorhåndsettet. En pakning er tilstrekkelig til én behandlingssyklus på 28 dager.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Tyskland

Tlf.: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10

Faks: +49 (0) 89 – 74 28 46 30

E-post: info@paripharma.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Vedlegg IV

Konklusjoner vedrørende likhet og unntak fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency)

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **Likhet**

CHMP mener at Tobramycin PARI er lik allerede godkjente legemidler mot sjeldne sykdommer, i henhold til artikkel 3 i kommisjonens forordning (EF) nr. 847/2000. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).

- **Unntak**

CHMP mener at i henhold til artikkel 8 i forordning (EF) nr. 141/2000 gjelder følgende unntak nedfelt i artikkel 8.3 i samme forordning. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR): innehaveren av markedsføringstillatelsen for Tobi Podhaler har gitt sitt samtykke til søker.