

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tobramicină PARI 170 mg soluție de inhalat prin nebulizator

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare fiolă unidoză de 1,7 ml conține tobramicină 170 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție de inhalat prin nebulizator.

Soluție limpede până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tobramicină PARI este indicat în abordarea terapeutică a infecției pulmonare cronice cauzate de *Pseudomonas aeruginosa* la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste, cu fibroză chistică (FC).

Trebuie acordată atenție recomandărilor oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza de Tobramicină PARI este aceeași pentru toți pacienții din intervalul de vârste aprobat, indiferent de vârstă sau de greutatea corporală. Doza recomandată este de o fiolă (170 mg/1,7 ml) administrată de două ori pe zi (adică doza totală zilnică este de 2 fiole), timp de 28 de zile. Intervalul dintre doze trebuie să fie cât mai apropiat de 12 ore și nu mai mic de 6 ore.

Tobramicină PARI se administrează în cicluri alternative a câte 28 de zile. Trebuie menținută alternanța de un ciclu de 28 de zile de tratament activ (perioadă de tratament) și un ciclu de 28 de zile de pauză de tratament (perioadă fără tratament).

Doze omise

În cazul unei doze omise, dacă au rămas cel puțin 6 ore până la următoarea doză, pacientul trebuie să inhaleze doza cât mai curând posibil. Dacă au rămas mai puțin de 6 ore până la următoarea doză planificată, pacientul trebuie să aștepte administrarea dozei următoare și să nu inhaleze mai mult pentru a compensa doza uitată.

Durata tratamentului

Tratamentul trebuie continuat în mod ciclic, atât timp cât medicul consideră că pacientul are beneficii clinice în urma tratamentului, luând în considerare faptul că nu sunt disponibile date privind siguranța terapiei pe termen lung cu Tobramicină PARI. Dacă deteriorarea clinică a stării pulmonare este dovedită, trebuie luat în considerare un tratament anti-*Pseudomonas* suplimentar sau alternativ. Vezi și informațiile privind beneficiile clinice și toleranța de la pct. 4.4, 4.8 și 5.1.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

Nu există date suficiente la această grupă de pacienți care să susțină o recomandare pentru sau împotriva ajustării dozei.

Insuficiență renală

Nu există date la această categorie de pacienți care să susțină o recomandare pentru sau împotriva ajustării dozei de Tobramicină PARI. Vezi și informațiile privind nefrotoxicitatea de la pct. 4.4 și informațiile privind excreția de la pct. 5.2.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii la pacienții cu insuficiență hepatică. Având în vedere faptul că tobramicina nu este metabolizată, nu sunt de așteptat efecte ale insuficienței hepatice asupra expunerii la tobramicină.

Pacienți la care s-a efectuat un transplant de organ

Nu există date adecvate privind utilizarea inhalatorie de tobramicină la pacienții la care s-a efectuat un transplant de organ. Nu se poate face o recomandare pentru sau împotriva ajustării dozei la pacienții la care s-a efectuat un transplant de organ.

Copii și adolescenți

Tobramicină PARI nu prezintă utilizare relevantă la copii cu vârsta sub 6 ani.

Mod de administrare

Inhalatorie.

Tobramicină PARI se administrează prin inhalare, utilizând dispozitivul manual cu nebulizator Tolero din ambalaj.

Pentru instrucțiuni de utilizare detaliate vezi pct. 6.6.

Tobramicină PARI nu trebuie administrat pe altă cale și nici utilizând alt dispozitiv decât cel furnizat în ambalaj. Utilizarea unui alt sistem cu nebulizator netestat poate modifica depunerea substanței active la nivel pulmonar. Iar acest lucru, la rândul său, poate modifica eficacitatea și siguranța medicamentului.

Dacă pacienților li se administrează pe cale inhalatorie mai multe medicamente și li se efectuează fizioterapie toracică, se recomandă ca Tobramicină PARI să fie ultimul utilizat.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ototoxicitate

Ototoxicitatea, manifestată atât sub forma toxicității auditive (pierderi de auz), cât și vestibulare, a fost raportată în cazul aminoglicozidelor administrate parenteral. Toxicitatea vestibulară se poate manifesta prin vertij, ataxie sau amețeli. Acufenele pot reprezenta un semnal de ototoxicitate și, prin urmare, instalarea acestui simptom îndreptățește luarea unor măsuri de precauție.

Toxicitatea auditivă, măsurată prin acuze de pierderi de auz sau prin evaluări audiometrice, a fost observată în cazul aminoglicozidelor administrate parenteral și poate fi luată în considerare și pentru calea de administrare inhalatorie. În studiile deschise și în experiența dobândită după punerea pe piață, unii pacienți cu antecedente de utilizare concomitentă sau anterioară prelungită de aminoglicozide administrate intravenos au manifestat pierderi de auz. Medicii trebuie să ia în considerare potențialul

aminoglicozidelor de a cauza toxicitate vestibulară și cohleară și să efectueze evaluările adecvate ale funcției auditive pe parcursul tratamentului cu Tobramicină PARI.

La pacienții cu risc de predispoziție din cauza tratamentului anterior prelungit cu aminoglicozide cu administrare sistemică, ar putea fi necesar să se ia în considerare evaluarea audiologică înainte de inițierea tratamentului cu Tobramicină PARI. Dacă un pacient raportează acufene sau pierderi de auz în timpul tratamentului cu aminoglicozide, medicul trebuie să ia în considerare posibilitatea trimerii pacientului la o evaluare audiologică.

Nefrotoxicitate

Nefrotoxicitatea a fost asociată cu tratamentul cu aminoglicozide administrate parenteral. Nu au existat dovezi de nefrotoxicitate pe parcursul studiilor clinice cu tobramicină administrată pe cale inhalatorie și cu Tobramicină PARI. Este necesară prudență atunci când se prescrie Tobramicină PARI pacienților cu disfuncție renală cunoscută sau suspectată. În conformitate cu practica clinică actuală, funcția renală de bază trebuie evaluată. Uremia și valorile creatininemiei trebuie reevaluate după fiecare 6 cicluri complete de tratament cu Tobramicină PARI (180 de zile de tratament cu aminoglicozide sub formă nebulizată).

Monitorizarea concentrațiilor plasmatice de tobramicină

La pacienții cu disfuncție auditivă sau renală cunoscută sau suspectată trebuie să se monitorizeze concentrațiile plasmatice de tobramicină. Dacă apare ototoxicitate sau nefrotoxicitate la un pacient cărui i se administrează Tobramicină PARI, tratamentul cu tobramicină trebuie întrerupt până când concentrațiile plasmatice scad sub 2 μg/ml.

Concentrațiile plasmatice care depășesc 12 μg/ml sunt asociate cu toxicitate a tobramicinei, iar tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care concentrațiile plasmatice depășesc această valoare.

Concentrațiile plasmatice de tobramicină trebuie monitorizate utilizând numai metode validate. Nu se recomandă recoltarea probelor de sânge prin înțepare în deget, din cauza riscului de contaminare a probei.

Bronhospasm

La inhalarea medicamentelor poate apărea bronhospasmul, iar acesta a fost raportat în cazul utilizării de tobramicină sub formă nebulizată. Bronhospasmul trebuie tratat în mod corespunzător din punct de vedere medical.

Prima doză de Tobramicină PARI trebuie administrată sub supravegherea unui medic, după ce s-a administrat un bronhodilatator, dacă acesta face parte din schema de tratament curentă a pacientului respectiv. Valoarea FEV₁ trebuie verificată înainte și după nebulizare.

Dacă există dovezi de bronhospasm indus de tratament, medicul trebuie să evalueze cu atenție dacă beneficiile continuării utilizării Tobramicină PARI depășesc riscurile pentru pacient. Dacă se suspectează un răspuns alergic, administrarea Tobramicină PARI trebuie întreruptă.

Tulburări neuromusculare

Tobramicină PARI trebuie utilizat cu multă prudență la pacienții cu tulburări neuromusculare, cum sunt boala Parkinson sau alte boli caracterizate prin miastenie, incluzând miastenia gravis, deoarece aminoglicozidele pot agrava slăbiciunea musculară, din cauza unui posibil efect similar curarei asupra funcției neuromusculare.

Hemoptizie

Inhalarea soluțiilor nebulizate de tobramicină poate induce reflexul de tuse. Tratamentul cu Tobramicină PARI la pacienții cu hemoptizie severă, activă trebuie inițiat numai dacă se consideră că beneficiile tratamentului depășesc riscurile inducerii unei hemoragii ulterioare.

Dezvoltarea rezistenței

Dezvoltarea *P. aeruginosa* rezistente la antibiotice și a unei suprainfecții cu alți germeni patogeni reprezintă riscuri posibile asociate cu tratamentul cu antibiotice. Dezvoltarea rezistenței în timpul tratamentului cu tobramicină administrată prin inhalare ar putea limita opțiunile de tratament pe parcursul exacerbărilor acute; acest aspect trebuie monitorizat.

Alte precauții

Pacienții care urmează tratament concomitent cu aminoglicozide administrate parenteral (sau cu orice medicament care influențează excreția renală, cum sunt diureticele) trebuie monitorizați după cum se consideră adecvat din punct de vedere clinic, luând în considerare riscul de toxicitate cumulativă. Aceasta include monitorizarea concentrațiilor plasmatiche de tobramicină.

Nu au fost generate date privind siguranța și eficacitatea la pacienții diagnosticați cu infecție cu *Burkholderia cepacia*.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Pe baza profilului de interacțiune al tobramicinei după administrarea intravenoasă și sub formă de aerosoli, nu este recomandată utilizarea concomitentă și/sau secvențială a Tobramicină PARI cu alte medicamente cu potențial nefrototoxic sau ototoxic, cum sunt:

- amfotericină B, cefalotină, ciclosporină, tacrolimus, polimixine (risc de nefrotoxicitate crescută);
- compuși ai platinei (risc de nefrotoxicitate și ototoxicitate crescută);

Utilizarea concomitentă de Tobramicină PARI și substanțe cu efect diuretic (cum sunt acid etacrinic, furosemid, uree sau manitol) nu este recomandată. Anumite substanțe pot spori toxicitatea aminoglicozidelor, modificând concentrațiile de antibiotic din plasmă și țesuturi (vezi pct. 4.4).

Alte medicamente despre care s-a raportat că sporesc toxicitatea potențială a aminoglicozidelor administrate parenteral includ:

- anticolinesteraze, toxină botulinică (efecte neuromusculare).

În studiile clinice, pacienții care au utilizat tobramicină pe cale inhalatorie au continuat tratamentul cu dornază alfa, bronhodilatatoare, corticosteroizi cu administrare inhalatorie și macrolide. Nu au fost identificate dovezi de interacțiuni medicamentoase cu aceste medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea parenterală a tobramicinei la femeile gravide sunt limitate. Nu există date adecvate provenite din utilizarea tobramicinei administrate prin inhalare la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte teratogene ale tobramicinei (vezi pct. 5.3). Cu toate acestea, aminoglicozidele pot avea efecte nocive asupra fătului (de exemplu surditate congenitală și nefrotoxicitate) dacă se ating concentrații plasmatiche mari la o femeie gravidă. Expunerea sistemică după inhalarea Tobramicină PARI este foarte scăzută (vezi pct. 5.2). În cazul în care Tobramicină PARI este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Tobramicină PARI, aceasta trebuie informată cu privire la posibilele riscuri pentru făt.

Tobramicină PARI nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul pentru mamă depășește riscurile pentru făt sau nou-născut.

Alăptarea

Tobramicina se excretă în laptele uman după administrarea sistemică. Cantitatea de tobramicină excretată în laptele uman după administrarea prin inhalare nu este cunoscută; cu toate acestea, se estimează că este foarte redusă, ținând cont de expunerea sistemică redusă. Din cauza potențialului de ototoxicitate și nefrotoxicitate la sugari, trebuie luată decizia fie de a opri alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Tobramicină PARI, ținând cont de importanța tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Nu s-au observat efecte asupra fertilității masculine sau feminine în studiile efectuate la animale după administrarea subcutanată (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tobramicină PARI nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice controlate efectuate cu Tobramicină PARI, reacțiile adverse cele mai frecvente la pacienții cu fibroză chistică, cu infecție cu *P. aeruginosa*, au fost tusea și disfonia.

Experiența clinică cu soluțiile de inhalat prin nebulizator cu tobramicină raportează disfonie și acufene la pacienții tratați cu tobramicină. Episoadele de acufene au fost tranzitorii și au dispărut fără întreruperea tratamentului cu tobramicină.

Ocazional, pacienții cu antecedente de utilizare concomitentă sau anterioară prelungită de aminoglicozide administrate intravenos pot prezenta pierderi de auz. Aminoglicozidele administrate parenteral au fost asociate cu hipersensibilitate, ototoxicitate și nefrotoxicitate (vezi pct. 4.4).

Nu sunt disponibile date privind siguranța pe termen lung pentru Tobramicină PARI (vezi și pct. 5.1).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse la medicament raportate pentru tobramicină sub formă de soluție de inhalat prin nebulizator sunt prezentate în Tabelul 1.

Reacțiile adverse la medicament sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe, conform clasificării MedDRA. În cadrul fiecărei categorii de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse la medicament sunt clasificate în funcție de frecvență, reacțiile cele mai frecvente fiind primele. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Suplimentar, categoria de frecvență corespunzătoare este prezentată utilizând următoarea convenție: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); Foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 1 Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări		
	Rare	Laringită
	Foarte rare	Infecție micotică Candidoză bucală
Tulburări hematologice și limfatice		

	Foarte rare	Limfadenopatie
Tulburări ale sistemului imunitar		
	Foarte rare	Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție		
	Rare	Anorexie
Tulburări ale sistemului nervos		
	Rare	Amețeală Afonie Cefalee
	Foarte rare	Somnolență
Tulburări acustice și vestibulare		
	Rare	Pierderi de auz Acufene
	Foarte rare	Otalgie Tulburări la nivelul urechii
Tulburări vasculare		
	Rare	Hemoptizie Epistaxis
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
	Mai puțin frecvente	Dispnee Disfonie Faringită Tuse
	Rare	Astm bronșic Tulburări la nivelul plămânilor Disconfort toracic Tuse productivă Rinită Bronhospasm
	Foarte rare	Hipoxie Hiperventilație Sinuzită
Tulburări gastro-intestinale		
	Rare	Vărsături Ulcerații bucale Greață Disgeuzie
	Foarte rare	Diaree Durere abdominală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
	Rare	Erupție cutanată tranzitorie
	Foarte rare	Urticarie Prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
	Foarte rare	Dorsalgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
	Rare	Astenie Pirexie

		Durere Durere în zona toracică
	Foarte rare	Stare generală de rău
Investigații diagnostice		
	Rare	Scădere a valorilor testelor funcționale pulmonare

Copii și adolescenți

Nu au existat diferențe în ceea ce privește profilul de siguranță între categoriile de pacienți copii și adolescenți, respectiv adulți tratați cu Tobramicină PARI.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Administrarea prin inhalare determină o biodisponibilitate sistemică scăzută a tobramicinei. Simptomele de supradozaj cu aerosol pot include răgușeală severă.

În cazul ingestiei accidentale de Tobramicină PARI, toxicitatea este improbabilă, deoarece tobramicina este slab absorbită dintr-un tract gastro-intestinal intact.

În cazul administrării accidentale de Tobramicină PARI pe cale intravenoasă, pot apărea semne și simptome de supradozaj cu tobramicină administrată parenteral, incluzând amețeală, acufene, vertij, scădere a acuității auditive, detresă respiratorie și/sau blocaj neuromuscular și insuficiență renală.

Toxicitatea acută trebuie tratată prin întreruperea imediată a administrării Tobramicină PARI și trebuie efectuate analizele de bază ale funcției renale. Evaluarea concentrațiilor plasmatice de tobramicină poate fi utilă la monitorizarea supradozajului. În cazul oricărui tip de supradozaj, trebuie luată în considerare posibilitatea interacțiunilor medicamentoase cu modificări în ceea ce privește eliminarea Tobramicină PARI sau a altor medicamente.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene de uz sistemic, antibacteriene aminoglicozidice.
Codul ATC: J01GB01

Mecanism de acțiune

Tobramicina este un antibiotic aminoglicozidic produs de *Streptomyces tenebrarius*. Acționează în principal prin inhibarea sintezei proteinelor, ceea ce determină modificarea permeabilității membranei celulare, distrugerea progresivă a învelișului celulat și, în cele din urmă, moartea celulelor. Tobramicina are efect bactericid la concentrații egale cu concentrațiile inhibitorii sau puțin mai mari decât acestea.

Valori critice

Valorile critice stabilite privind susceptibilitatea pentru administrarea tobramicinei pe cale parenterală sunt inadecvate în ceea ce privește administrarea medicamentului sub formă de aerosoli. La pacienții cu fibroză chistică, sputa are o acțiune inhibitorie asupra activității biologice locale a aminoglicozidelor sub formă nebulizată. Ca urmare, este necesar ca după tratamentul cu tobramicină sub formă de aerosoli concentrațiile în spută să fie între zece și douăzeci și cinci de ori mai mari decât Concentrația inhibitorie minimă (CIM) atât pentru inhibarea dezvoltării *P. aeruginosa*, cât și pentru controlul activității bactericide. În studiile clinice controlate, 97% dintre pacienții cărora li s-a administrat soluție de inhalat prin nebulizator cu tobramicină au atins concentrații în spută de 10 ori mai mari decât cea mai mare CIM de *P. aeruginosa* recoltată de la pacient, iar 95% dintre pacienții cărora li s-a administrat soluție de inhalat prin nebulizator cu tobramicină au atins concentrații de 25 ori mai mari decât cea mai mare CIM.

Susceptibilitate

În absența valorilor critice convenționale privind susceptibilitatea pentru calea de administrare inhalatorie, este necesară prudență la definirea microorganismelor ca fiind susceptibile sau nesusceptibile la tobramicină sub formă nebulizată.

În studiile clinice efectuate cu TOBI, majoritatea pacienților cu tulpini izolate de *P. aeruginosa* cu CIM ale tobramicinei <128 μg/ml la momentul inițial au prezentat o îmbunătățire a funcției pulmonare în urma tratamentului cu TOBI. Este mai puțin probabil ca pacienții cu tulpini izolate de *P. aeruginosa* cu CIM ≥128 μg/ml la momentul inițial să prezinte un răspuns clinic. Cu toate acestea, șapte din 13 pacienți (54%) din studiile controlate cu placebo care au dobândit tulpini izolate cu CIM ≥128 μg/ml în timpul utilizării TOBI au prezentat o ameliorare a funcției pulmonare.

Pe baza datelor *in vitro* și/sau a experienței dobândite din studiile clinice, ar putea fi de așteptat ca microorganismele asociate cu infecții pulmonare în FC să răspundă la tratamentul cu Tobramicină PARI după cum urmează:

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

În studiile clinice, schema de tratament cu administrare 28 de zile de tratament și 28 de zile fără tratament a demonstrat o creștere mică, dar clară, a CIM ale tobramicinei, amikacinei și gentamicinei pentru tulpinile izolate testate. Fiecare 6 luni suplimentare de tratament au determinat creșteri progresive similare ca amploare cu cele observate în cele 6 luni din studiile controlate. Cel mai prevalent mecanism de rezistență la aminoglicozide observat la tulpinile de *P. aeruginosa* izolate de la pacienții cu FC cu infecție cronică este impermeabilitatea, definită printr-o lipsă generală de susceptibilitate la toate aminoglicozidele. De asemenea, s-a demonstrat că tulpinile de *P. aeruginosa* izolate de la pacienții cu FC manifestă rezistență adaptativă la aminoglicozide, caracterizată printr-o inversiune către susceptibilitate în momentul în care antibioticul este eliminat.

Alte informații

Nu există dovezi că pacienții tratați cu soluție de inhalat prin nebulizator cu tobramicină timp de până la 18 luni au prezentat un risc mai mare de dobândire a *B. cepacia*, *S. maltophilia* sau *A. xylosoxidans* decât ar fi de așteptat la pacienții netratați. Specii de *Aspergillus* au fost recuperate mai frecvent din sputa pacienților tratați; cu toate acestea, sechelele clinice cum este aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA) au fost raportate rareori și cu o frecvență similară cu cea din grupul de control.

Caracteristici ale aerosolilor

Tabelul 2: Date de performanță comparative pentru testarea clinică și loturile de referință:

Dispozitivul manual cu nebulizator Tobramicină PARI/Tolero¹ și TOBI/PARI LC PLUS².

Parametru de performanță/medicament/combinatie dispozitiv	Tobramicină PARI/Tolero	TOBI/PARI LC PLUS
Cantitatea totală de medicament administrat (mg ± AS)	96 ± 4,4	101 ± 8,5
Doza administrată prin nebulizator <5 μm [mg ± AS]	72 ± 6,5	65 ± 7,1
Viteza de administrare a medicamentului [mg/min]	27 ± 5,0	7 ± 0,9
Diametru aerodinamic mediu al particulelor [μm ± AS]	3,8 ± 0,3	3,6 ± 0,4
Abatere standard geometrică ± AS	1,5 ± 0,0	2,3 ± 0,2
Timp de nebulizare [min]	3,9 ± 0,6	15,3 ± 0,6

* Rezultatele măsurătorilor prin simularea respirației și impactor în cascadă.

¹ conectat cu un controler *rapid* eBase sau eFlow

² conectat cu un compresor PARI Boy SX

Viteza de administrare a medicamentului Tobramicină PARI este independentă de modelul respirator aplicat, adică adult sau copil, spre deosebire de nebulizatorul cu jet PARI LC PLUS.

Eficacitate și siguranță clinică

Datele limitate provenite dintr-un studiu clinic controlat efectuat pe perioada unui ciclu de tratament arată că îmbunătățirea funcției pulmonare s-a menținut peste valorile de referință pe parcursul perioadei de 28 de zile fără tratament.

Ca urmare a studiului 12012.101, îmbunătățirea funcției pulmonare evidențiată prin valoarea FEV1 % previzionată, comparativ cu valoarea de referință, a crescut cu 8,2 ± 9,4% sub tratament cu Tobramicină PARI și cu 4,8 ± 9,6% sub tratamentul de referință în primul ciclu de tratament, ceea ce arată o eficacitate non-inferioară (p=0,0005). Reducerea UFC ca indicator de supresie a *P. aeruginosa* a fost comparabilă pentru Tobramicină PARI și medicamentul de referință.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

Este de așteptat ca expunerea sistemică la tobramicină după inhalarea Tobramicină PARI să derive în principal din porțiunea de medicament inhalată, deoarece tobramicina nu se absoarbe într-o măsură apreciabilă atunci când este administrată pe cale orală. Inhalarea tobramicinei sub formă nebulizată produce concentrații mari în spută și concentrații plasmatice scăzute.

Pentru datele comparative ale aerosolilor, vezi Tabelul 2 de la pct. 5.1

La sfârșitul unui ciclu de 4 săptămâni de administrare a Tobramicină PARI (170 mg/1,7 ml de două ori pe zi) la pacienții cu fibroză chistică, concentrațiile plasmatice maxime de tobramicină (C_{max}) de 1,27 ± 0,81 μg/ml au fost atinse la aproximativ o oră după inhalare. Concentrațiile din spută au fost mai mari și mai variabile, cu C_{max} de 1,951 ± 2,187 μg/g. După administrarea unei doze unice de Tobramicină PARI 170 mg la voluntari sănătoși, valorile C_{max} de 1,1 ± 0,4 μg/ml au fost atinse după un t_{max} de aproximativ 4 ore.

Distribuție

Un procent mai mic de 10% din tobramicină se leagă de proteinele plasmatice.

Metabolizare

Tobramicina nu este metabolizată și se excretă în principal pe cale urinară, în formă nemodificată.

Eliminare

Eliminarea tobramicinei administrate pe cale inhalatorie nu a fost studiată.

După administrarea intravenoasă, tobramicina absorbită sistemic se elimină prin filtrare glomerulară. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al tobramicinei este de aproximativ 2 ore.

Tobramicina neabsorbită după administrarea prin inhalare se elimină probabil în principal în sputa expectorată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice arată că riscul principal pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării, constă în toxicitate renală și ototoxicitate. În studiile de toxicitate după doze repetate s-a demonstrat că organele de toxicitate țintă sunt rinichii și funcțiile vestibulare/cochleare. În general, toxicitatea se observă la concentrații sistemice de tobramicină mai mari decât cele ce pot fi atinse prin inhalarea dozei clinice recomandate.

Nu au fost efectuate studii de toxicitate asupra funcției de reproducere cu tobramicină administrată prin inhalare. Administrarea subcutanată a unor doze de 100 mg/kg și zi la șobolani și a dozei maxime tolerate de 20 mg/kg și zi la iepuri în timpul organogenezei nu a fost teratogenă. Teratogenitatea nu a putut fi evaluată în cazul administrării parenterale de doze mai mari la iepuri, deoarece au indus toxicitate maternă și avort. Pe baza datelor disponibile provenite de la animale, un risc de toxicitate (de exemplu ototoxicitate) la valori de expunere prenatale nu poate fi exclus. Tobramicina nu a afectat fertilitatea la șobolani masculi sau femele la doze administrate subcutanat de până la 100 mg/kg și zi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Clorură de calciu
Sulfat de magneziu
Acid sulfuric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente în nebulizator.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Conținutul unei fiole unidoză trebuie utilizat imediat după deschidere (vezi pct. 6.6).

Stabilitate după deschiderea plicului: 4 săptămâni, dacă este păstrat la temperaturi sub 25°C

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Tobramicină PARI este furnizat în fiole din polietilenă (PE), ambalate în plicuri din folie de aluminiu sigilate (8 fiole în fiecare plic).

Cutia conține:

- O cutie cu medicament: 56 fiole cu soluție de inhalat prin nebulizator, în 7 plicuri.
- O cutie cu dispozitivul manual cu nebulizator Tolero.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Conținutul unei fiole trebuie golit în rezervorul pentru medicament al dispozitivului manual cu nebulizator Tolero și administrat prin inhalare, până când în rezervor nu mai rămâne nicio cantitate de medicament. Dispozitivul manual cu nebulizator Tolero poate fi utilizat fie cu un controler eBase, fie cu o unitate de control *rapid* eFlow. Parametrii de performanță din studiile de caracterizare a aerosolilor *in vitro* sunt identici pentru cele două controlere și sunt prezentați la pct. 5.1, Tabelul 2.

- Nebulizarea trebuie să aibă loc într-o încăpere bine aerisită.
- Dispozitivul manual cu nebulizator trebuie ținut în poziție orizontală în timpul utilizării.
- În timpul inhalării, pacientul trebuie să stea așezat, în poziție verticală. Inhalarea trebuie efectuată prin aplicarea unui model respirator normal, fără întreruperi.
- Dispozitivul manual cu nebulizator Tolero trebuie curățat și dezinfectat așa cum se descrie în instrucțiunile de utilizare ale dispozitivului.

Tobramicină PARI este o soluție limpede până la gălbuie, dar se pot observa unele variații de culoare, care nu indică lipsa activității, dacă medicamentul este păstrat conform recomandărilor.

Soluția Tobramicină PARI este un preparat steril, apos, pentru o singură utilizare. Deoarece nu conține conservanți, conținutul întregii fiole trebuie utilizat imediat după deschidere și orice soluție neutilizată trebuie eliminată. Fiola deschisă nu trebuie păstrată pentru reutilizare.

A se utiliza un dispozitiv manual cu nebulizator Tolero nou pentru fiecare ciclu de tratament (perioada de 28 de zile cu tratament), dispozitivul fiind furnizat împreună cu medicamentul.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Germania

Tel.: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10

Fax: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 30

E-mail: info@paripharma.com

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1350/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 12 luni după autorizare. Ulterior, deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tobramicină PARI 170 mg soluție de inhalat prin nebulizator
Tobramicină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare fiolă de 1,7 ml conține tobramicină 170 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: clorură de sodiu, clorură de calciu, sulfat de magneziu, apă pentru preparate injectabile, acid sulfuric și hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalajul conține

- O cutie cu: 56 fiole cu soluție de inhalat prin nebulizator, în 7 plicuri.
- O cutie cu un dispozitiv manual cu nebulizator Tolero.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi atât prospectul Tobramicină PARI, cât și instrucțiunile de utilizare ale dispozitivului manual cu nebulizator Tolero înainte de utilizare.

Administrare inhalatorie.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1350/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tobramicină PARI 170 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA INTERIOARĂ CARE CONȚINE MEDICAMENTUL

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tobramicină PARI 170 mg soluție de inhalat prin nebulizator
Tobramicină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare fiolă de 1,7 ml conține tobramicină 170 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: clorură de sodiu, clorură de calciu, sulfat de magneziu, apă pentru preparate injectabile, acid sulfuric și hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalajul conține 56 fiole cu soluție de inhalat prin nebulizator, în 7 plicuri.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi atât prospectul Tobramicină PARI, cât și instrucțiunile de utilizare ale dispozitivului manual cu nebulizator Tolero înainte de utilizare.

Administrare inhalatorie.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1350/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tobramicină PARI 170 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

PLIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tobramicină PARI 170 mg soluție de inhalat prin nebulizator

Tobramicină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare fiolă de 1,7 ml conține tobramicină 170 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: clorură de sodiu, clorură de calciu, sulfat de magneziu, apă pentru preparate injectabile, acid sulfuric și hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Conține 8 fiole.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi atât prospectul Tobramicină PARI, cât și instrucțiunile de utilizare ale dispozitivului manual cu nebulizator Tolero înainte de utilizare.

Administrare inhalatorie.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1350/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FIOLĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tobramicină PARI 170 mg soluție de inhalat prin nebulizator
Tobramicină
Inhalatorie

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PARI Pharma GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Tobramicină PARI 170 mg soluție de inhalat prin nebulizator Tobramicină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tobramicină PARI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tobramicină PARI
3. Cum să utilizați Tobramicină PARI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tobramicină PARI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tobramicină PARI și pentru ce se utilizează

Ce este Tobramicină PARI

Tobramicină PARI conține un medicament antibiotic numit tobramicină. Acesta aparține unei clase de antibiotice numite aminoglicozide.

Pentru ce se utilizează Tobramicină PARI

Tobramicină PARI se utilizează la pacienții cu fibroză chistică, cu vârsta de 6 ani și peste această vârstă, pentru tratamentul infecțiilor pulmonare cauzate de bacteria denumită *Pseudomonas aeruginosa*.

Pseudomonas aeruginosa este o bacterie care cauzează frecvent o infecție în plămâni pacienților cu fibroză chistică, la un moment dat pe parcursul vieții acestora. Dacă infecția nu este tratată corespunzător, continuă să deterioreze plămânii, determinând și mai multe probleme dela respirație.

Cum acționează Tobramicină PARI

Când inhalați Tobramicină PARI, antibioticul poate să intre direct în plămâni pentru a lupta împotriva bacteriilor care cauzează infecția. Acționează prin întreruperea producerii proteinelor de care bacteriile au nevoie pentru a-și construi pereții celulelor. Aceasta deteriorează bacteriile și, în cele din urmă, le omoară.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tobramicină PARI

Nu utilizați Tobramicină PARI:

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la tobramicină, la orice tip de antibiotice aminoglicozidice sau la oricare dintre celelalte componente ale Tobramicină PARI (enumerată la pct. 6).

Dacă acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră, spuneți-i medicului dumneavoastră înainte să utilizați Tobramicină PARI.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată oricare dintre următoarele probleme:

- probleme de auz (inclusiv zgomote în urechi și amețală)
- probleme cu rinichii
- senzație de apăsare în piept
- prezența de sânge în spută (substanța pe care o eliminați când tușiți)
- slăbiciune musculară care durează sau se agravează cu timpul, un simptom cel mai adesea legat de boli cum este miastenia (slăbiciune musculară) sau boala Parkinson.

Dacă oricare dintre acestea este valabil în cazul dumneavoastră, spuneți-i medicului dumneavoastră înainte să utilizați Tobramicină PARI.

Dacă aveți probleme de auz sau cu funcționarea rinichilor, medicul dumneavoastră vă poate recolta probe de sânge, pentru a monitoriza cantitatea de Tobramicină PARI din organismul dumneavoastră.

Inhalarea medicamentelor poate cauza o senzație de apăsare în piept, din cauza îngustării căilor respiratorii, iar acest lucru se poate întâmpla și în cazul Tobramicină PARI. Înainte să utilizați Tobramicină PARI, medicul dumneavoastră vă poate cere să utilizați alte medicamente adecvate pentru lărgirea căilor respiratorii.

În timp, tulpinile de *Pseudomonas* pot deveni rezistente la tratamentul cu antibiotic. Aceasta înseamnă că, în timp, este posibil ca Tobramicină PARI să nu mai acționeze atât de bine pe cât ar trebui. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă sunteți îngrijorat în această privință.

Dacă utilizați tobramicină sau alt antibiotic aminoglicozidic și pe cale injectabilă, aceasta poate crește riscul de reacții adverse, iar medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru a le depista, după caz.

Copii

Medicamentul nu este destinat utilizării la copii cu vârsta sub 6 ani.

Tobramicină PARI împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Nu trebuie să luați următoarele medicamente în timp ce utilizați Tobramicină PARI:

- furosemid, un diuretic („comprimat pentru eliminarea apei”)
- alte medicamente cu efect diuretic, cum sunt ureea sau manitolul
- alte medicamente care vă pot afecta rinichii sau auzul:
 - amfotericină B, cefalotină, polimixine (utilizate pentru tratamentul infecțiilor microbiene), ciclosporină, tacrolimus (utilizate pentru reducerea activității sistemului imunitar). Aceste medicamente pot afecta rinichii.
 - compuși cu platină, cum sunt carboplatină și cisplatină (utilizate pentru tratamentul unor forme de cancer). Aceste medicamente pot afecta rinichii sau auzul.

Următoarele medicamente pot crește riscul de apariție a efectelor nocive, dacă medicamentele respective vă sunt administrate în timp ce luați și tobramicină sau alte antibiotice aminoglicozidice administrate pe cale injectabilă:

- anticolinesteraze, cum sunt neostigmină și piridostigmină (utilizate pentru tratamentul slăbiciunii musculare) sau toxină botulinică. Aceste medicamente pot cauza apariția sau agravarea slăbiciunii musculare.

Dacă luați unul sau mai multe dintre medicamentele de mai sus, discutați cu medicul dumneavoastră înainte să utilizați Tobramicină PARI.

Nu trebuie să amestecați sau să diluați Tobramicină PARI împreună cu niciun alt medicament în dispozitivul manual cu nebulizator Tolero, care este furnizat împreună cu Tobramicină PARI.

Dacă luați mai multe tratamente diferite pentru fibroza chistică, trebuie să le luați în următoarea ordine:

1. Tratamentul cu bronhodilatator, cum este salbutamol

2. Fizioterapie toracică
3. Alte medicamente administrate prin inhalare
4. Tobramicină PARI

Vă rugăm să verificați această ordine și împreună cu medicul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Nu se cunoaște dacă inhalarea acestui medicament în timp ce sunteți gravidă cauzează reacții adverse. Când sunt administrate prin injecție, tobramicina și alte antibiotice aminoglicozidice pot avea efecte dăunătoare asupra fătului, cum sunt surditate și probleme cu rinichii.

Dacă alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este de așteptat ca Tobramicină PARI să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să utilizați Tobramicină PARI

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de două fiole pe zi (una dimineața și una seara) timp de 28 de zile.

- Doza este aceeași pentru toate persoanele cu vârsta de 6 ani și peste.
- Inhalați pe gură întregul conținut al unei fiole dimineața și al unei fiole seara, utilizând dispozitivul manual cu nebulizator Tolero.
- Cel mai bine este ca intervalul dintre doze să fie cât mai apropiat posibil de 12 ore, dar acest interval trebuie să fie de cel puțin 6 ore.
- După ce ați utilizat medicamentul timp de 28 de zile, veți avea 28 de zile de pauză, în care nu veți inhala deloc Tobramicină PARI. Veți începe apoi altă serie de tratament, după pauză (ca în ilustrație).
- Este important să continuați să utilizați acest medicament de două ori în fiecare zi pe parcursul celor 28 de zile cu tratament și să mențineți ciclul 28 de zile cu tratament/28 de zile fără tratament.

CU Tobramicină PARI	FĂRĂ Tobramicină PARI
Utilizați Tobramicină PARI de două ori pe zi timp de 28 de zile	Nu utilizați deloc Tobramicină PARI în următoarele 28 de zile

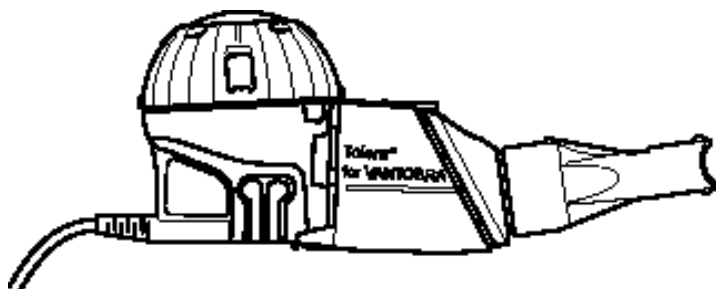
Repețiți ciclul

Continuați să utilizați Tobramicină PARI în acest mod ciclic atât timp cât vă spune medicul dumneavoastră.

Dacă aveți întrebări cu privire la cât de mult timp trebuie să utilizați Tobramicină PARI, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Pregătirea Tobramicină PARI pentru inhalare

- Utilizați Tobramicină PARI numai cu dispozitivul manual cu nebulizator Tolero, ilustrat în imaginea de mai jos, pentru a vă asigura că inhalați doza corectă. Nu utilizați dispozitivul manual cu nebulizator Tolero pentru niciun alt medicament.
- Înainte de utilizare, citiți Instrucțiunile de utilizare furnizate împreună cu dispozitivul manual.



- Asigurați-vă că aveți un controler eFlow *rapid* sau eBase la care să conectați dispozitivul manual cu nebulizator Tolero. Controlerul respectiv poate fi prescris de medicul dumneavoastră sau poate fi achiziționat separat.
- Spălați-vă bine mâinile cu apă și săpun.
- Scoateți o fiolă de Tobramicină PARI din plicul din folie de aluminiu, imediat înainte de inhalare.
- Păstrați restul de medicament în frigider, în cutia originală.
- Așezați toate piesele dispozitivului manual cu nebulizator Tolero pe o hârtie curată și uscată sau pe un prosop textil. Asigurați-vă că dispozitivul manual cu nebulizator se află pe o suprafață plană și stabilă.
- Montați dispozitivul manual cu nebulizator Tolero după cum se ilustrează în Instrucțiunile de utilizare ale dispozitivului manual.
- Țineți fiola în poziție verticală și loviți-o ușor înainte de a răsuci capul fiolei, pentru a evita curgerea lichidului. Goliți conținutul unei fiole în rezervorul pentru medicament al dispozitivului manual cu nebulizator.
- Începeți tratamentul stând așezat, în poziție verticală, într-o încăpere bine aerisită. Țineți dispozitivul manual cu nebulizator în poziție orizontală și respirați normal pe gură. Evitați să respirați pe nas. Continuați să inspirați și să expirați confortabil, până când tratamentul este finalizat. Când întreaga cantitate de medicament a fost administrată, veți auzi sunetul de „tratament complet”.
- Dacă este necesar să întrerupeți tratamentul, pentru orice motiv, țineți apăsat butonul On/Off timp de o secundă întreagă. Pentru a relua tratamentul, țineți apăsat butonul On/Off din nou timp de o secundă întreagă și reluați tratamentul.
- Dispozitivul manual cu nebulizator Tolero trebuie curățat și dezinfectat, așa cum se descrie în instrucțiunile de utilizare ale dispozitivului.
- Utilizați un nou dispozitiv manual cu nebulizator Tolero pentru fiecare ciclu de tratament (perioada de 28 de zile cu tratament), dispozitivul fiind furnizat împreună cu medicamentul.

Nu utilizați un sistem alternativ cu nebulizator, netestat, deoarece cantitatea de medicament care ajunge în plămâni se poate modifica. Acest lucru, la rândul său, poate influența cât de bine acționează medicamentul și siguranța acestuia.

Dacă utilizați mai mult Tobramicină PARI decât trebuie

Dacă inhalați o cantitate prea mare de Tobramicină PARI, este posibil să aveți o voce foarte răgușită. Spuneți-i medicului dumneavoastră cât mai curând posibil. Dacă Tobramicină PARI este înghițit, este improbabil să cauzeze probleme severe, deoarece tobramicina este slab absorbită din stomac, însă, cu toate acestea, trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați Tobramicină PARI

Dacă uitați să utilizați Tobramicină PARI și mai sunt cel puțin 6 ore până la următoarea doză, utilizați doza cât mai curând posibil. În caz contrar, așteptați până la doza următoare. Nu utilizați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Tobramicină PARI

Nu încetați să utilizați Tobramicină PARI decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru, deoarece este posibil ca infecția de la plămâni dumneavoastră să nu fie controlată suficient și să ar putea agrava.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave

- senzație de apăsare în piept, cu dificultăți la respirație (rară, afectează până la 1 persoană din 1000)
- reacții alergice, incluzând urticarie și mâncărimi (foarte rare, afectează până la 1 persoană din 10000).

Dacă manifestați oricare dintre aceste reacții, încetați să utilizați Tobramicină PARI și spuneți-i imediat medicului dumneavoastră.

Persoanele cu fibroză chistică au multe simptome de boală. Acestea pot continua să apară în timp ce utilizați Tobramicină PARI, dar ar trebui să nu fie la fel de frecvente sau mai grave decât înainte.

Dacă boala dumneavoastră principală de plămâni pare să se agraveze în timp ce utilizați Tobramicină PARI, spuneți-i imediat medicului dumneavoastră.

Alte reacții adverse pot include:

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- dificultăți la respirație
- modificare a vocii (răgușeală)
- intensificare a tusei
- inflamație în gât

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000)

- laringită (inflamare a corzilor vocale, ceea ce poate cauza modificare a vocii, inflamație în gât și dificultăți la înghițire)
- Pierdere a vocii
- dureri de cap, slăbiciune
- hemoragie nazală, nas care curge
- sunete în urechi (în mod normal trecătoare), pierderi de auz, amețeală
- tuse cu expectorare de sânge, cantitate mai mare de spută eliminată decât în mod normal, senzație de disconfort la nivelul pieptului, astm bronșic, febră
- modificări ale gustului, greață (senzație de rău), ulcerații la nivelul gurii, vărsături (stare de rău), pierdere a poftei de mâncare
- erupție trecătoare pe piele
- durere în piept sau durere generalizată
- înrăutățire a rezultatelor la testul funcției plămânilor

Foarte rare (pot afecta până la 1 persoană din 10000)

- infecții micotice la nivelul gurii sau gâtului, cum este candidoza
- umflare a ganglionilor limfatici
- somnolență
- durere în urechi, probleme la nivelul urechilor

- hiperventilație, niveluri scăzute de oxigen în sânge, sinuzită
- diaree, durere la nivelul stomacului și în jurul stomacului
- pustule roșii, papule pe piele
- urticarie, mâncărimi
- dureri de spate
- stare generală de rău

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tobramicină PARI

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe fiolă, pe plic sau pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). Dacă nu aveți la dispoziție un frigider (de exemplu când transportați medicamentul), puteți păstra cutia cu medicament (plicurile deschise sau nedeschise) la temperaturi sub 25°C timp de până la 4 săptămâni. Dacă medicamentul a fost păstrat la temperatura camerei mai mult de 4 săptămâni, trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că a devenit tulbure sau dacă soluția conține particule vizibile.

Nu păstrați niciodată o fiolă deschisă. Odată deschisă, o fiolă trebuie utilizată imediat și orice rest de medicament trebuie eliminat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tobramicină PARI

- Substanța activă este tobramicină. O fiolă conține tobramicină 170 mg, sub forma unei singure doze.
- Celălalt(celelalte) component(e) (excipient(ți)) este(sunt): clorură de sodiu, clorură de calciu, sulfat de magneziu, apă pentru preparate injectabile, acid sulfuric și hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului.

Cum arată Tobramicină PARI și conținutul ambalajului

Tobramicină PARI soluție de inhalat prin nebulizator este livrat într-o fiolă gata de utilizare.

Tobramicină PARI este o soluție limpede până la gălbuie, putând prezenta variații până la galben mai închis. Aceasta nu modifică modul în care acționează Tobramicină PARI, cu condiția ca instrucțiunile de păstrare să fie respectate.

Fiolele sunt ambalate în plicuri, un plic conține 8 fiole, ceea ce corespunde cu 4 zile de tratament.

Tobramicină PARI este disponibil împreună cu dispozitivul manual cu nebulizator Tolero. Este livrat într-o cutie care conține în interior două cutii, una cu medicamentul (56 fiole de soluție de inhalat prin nebulizator, în 7 plicuri) și una cu dispozitivul manual cu nebulizator. Un ambalaj este suficient pentru un ciclu de tratament de 28 de zile.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Germania

Tel.: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10

Fax: +49 (0) 89 – 74 28 46 30

E-mail: info@paripharma.com

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Anexa IV

Concluzii privind similaritatea și derogarea, prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **Similaritatea**

CHMP consideră că Tobramycin PARI este similar cu medicamentul (medicamentele) orfan(e) autorizat(e) în temeiul articolului 3 din Regulamentul (CE) nr. 847/2000 al Comisiei, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.

- **Derogarea**

CHMP consideră că, în temeiul articolului 8 din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 și al următoarei derogări stipulate la articolul 8 alineatul (3) din același regulament, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare, deținătorul autorizației de punere pe piață pentru Tobi Podhaler și-a dat consimțământul către solicitant.