

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vantobra 170 mg sumutinliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Sumutinliuos.

Kirkas tai hieman kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Paikalliset viranomaisohjeet tulee ottaa huomioon antibakteerisia valmisteita käytettäessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Vantobraa otetaan 28 päivän jaksoissa. Hoito jaksotetaan vuorottelemalla 28 päivän hoitojaksojen ja 28 päivän taukojen välillä.

Unohtuneet annokset

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

Hoidon kesto

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

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Elinsiirtopotilaat

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Inhalaatioon

Vantobra inhaloidaan pakkauksen mukana tulevalla Tolero-lääkesumuttimella.

Yksityiskohtaiset käyttöohjeet, ks. kohta 6.6.

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle ja mille tahansa aminoglykosidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ototoksisuus

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

Kuulon heikkenemisenä havaittua tai audiometrisillä mittauksilla mitattua ototoksisuutta on havaittu parenteraalisen aminoglykosidihoidon yhteydessä, joten se on otettava huomioon myös inhalaatiohoitoa käytettäessä. Avoimissa tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on joillakin pitkään tai samanaikaisesti laskimonsisäisiä aminoglykosideja saaneilla potilailla havaittu kuulon heikentymistä.

Lääkärin tulee huomioida, että aminoglykosidit voivat aiheuttaa kuulo- ja tasapainohäiriöitä. Tämän vuoksi kuuloa on tarkkailtava Vantobra-hoidon aikana.

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

Ototoksisuuden riski on tavallista suurempi potilailla, joilla on mitokondriaalisen DNA:n mutaatioita (erityisesti nukleotidi 1555 A–G-substituutio 12S rRNA -geenissä), vaikka aminoglykosiditasot seerumissa ovat suositellulla tasolla hoidon aikana. Sellaisille potilaille on harkittava vaihtoehtoisia hoitovaihtoehtoja.

Potilaille, joilla on äidin puolella suvussa relevantteja mutaatioita tai aminoglykosidin aiheuttamaa kuuroutta, on harkittava vaihtoehtoisia hoitoja tai geenitestausta ennen antoa.

Munuaistoksisuus

Munuaistoksisuus on liitetty parenteraaliseen aminoglykosidihoitoon. Sitä ei ole todettu inhaloitavalla tobramysiinillä ja Vantobralla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, mutta inhaloitavan tobramysiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu akuuttia munuaisvauriota (AKI) valmisteen markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.8). Vantobraa on määrättävä varoen potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan munuaisten vajaatoiminta. Kliinisen käytännön mukaisesti munuaisten toiminta tulisi tutkia ennen hoidon aloittamista. Urea- ja kreatiniinitasot tulee määrittää aina kuuden Vantobra-hoitojakson jälkeen (180 päivän inhaloitavan aminoglykosidihoidon jälkeen).

Seerumin tobramysiinipitoisuuden seuranta

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

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

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

Bronkospasmi

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

Ensimmäinen Vantobra-annos tulee ottaa lääkärin valvonnassa ja bronkodilataattoria tulee käyttää ennen inhalaatiota, jos ko. lääke kuuluu potilaan lääkitykseen. FEV₁ tulisi mitata ennen inhalaatiota ja sen jälkeen.

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

Neuromuskulaariset häiriöt

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla tiedetään tai epäillään olevan neuromuskulaarisia sairauksia, kuten parkinsonismi tai muita sairauksia, joihin liittyy myastenia (myös myasthenia gravis), koska

aminoglykosidit saattavat pahentaa lihasheikkoutta neuromuskulaariseen toimintaan vaikuttavan mahdollisen kuraren kaltaisen vaikutuksen johdosta.

Veriyskä

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

Resistenssin kehittyminen

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

Muut varotoimet

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

Hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilailla, jotka ovat kolonisoituneet *Bulkkholderia cepacialla*.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

- antikoliiniesteraasit, botuliinitoksiini (neuromuskulaariset vaikutukset).

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Vantobraa ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei äidille koitua hyöty ole suurempi kuin sikiölle tai lapselle aiheutuva haitta.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vantobralla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vantobran kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoidut haittavaikutukset kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joilla oli *P. aeruginosa* -infektio, olivat yskä ja dysfonia. Muissa tobramysiinisumutinliuosta koskevissa kliinisissä tutkimuksissa dysfonia ja tinnitus mainitaan yleisimmiksi haittatapahtumiksi, joita raportoitiin merkitsevästi enemmän valmistetta saaneilla potilailla kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla. Tinnitus oli ohimenevää, ja se hävisi ilman tobramysiinihoidon keskeyttämistä.

Avoimissa tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen saadussa kokemuksessa joillakin aiemmin pitkään tai samanaikaisesti laskimonsisäisiä aminoglykosideja saaneilla potilailla on havaittu kuulon heikentymistä. Parenteraaliseen aminoglykosidihoitoon on liitetty yliherkkyys, ototoksisuus ja munuaistoksisuus (ks. kohta 4.4).

Vantobrasta ei ole pitkäaikaisia turvallisuustietoja (ks. myös kohdat 4.2 ja 5.1).

Haittavaikutustaulukko

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

Taulukko 1 Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Infektiot		
	Harvinainen	Kurkunpää tulehdus
	Hyvin harvinainen	Sieni-infektio Suun kandidiaasi
Veri ja imukudos		
	Hyvin harvinainen	Lymfadenopatia
Immuunijärjestelmä		
	Hyvin harvinainen	Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
	Harvinainen	Ruokahaluttomuus
Hermosto		
	Harvinainen	Heitehuimaus Afonia Päänsärky
	Hyvin harvinainen	Uneliaisuus
Kuulo ja tasapainoelin		
	Harvinainen	Heikentynyt kuulo Tinnitus
	Hyvin harvinainen	Korvakipu Korvahäiriöt
Verisuonisto		
	Harvinainen	Veriyskä Nenäverenvuoto
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
	Melko harvinainen	Dyspnea Dysfonia Nielutulehdus Yskä
	Harvinainen	Astma Keuhkohäiriöt Rintatuntemukset Limaa irrottava yskä Nuha Bronkospasmi
	Hyvin harvinainen	Hypoksia Hyperventilaatio Sinuiitti
Ruoansulatuselimistö		
	Harvinainen	Oksentelu Suun haavaumat Pahoinvointi Makuhäiriö
	Hyvin harvinainen	Ripuli Vatsakipu
Iho ja ihonalainen kudos		
	Harvinainen	Ihottuma
	Hyvin harvinainen	Urtikaria Kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos		
	Hyvin harvinainen	Selkäkipu

Munuaiset ja virtsatiet		
	Tuntematon	Akuutti munuaisvaurio (AKI)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
	Harvinainen	Voimattomuus Kuume Kipu Rintakipu
	Hyvin harvinainen	Huonovointisuus
Tutkimukset		
	Harvinainen	Keuhkojen toimintakokeen heikkeneminen

Pediatriset potilaat

Vantobra-hoitoa saaneiden pediatrien ja aikuisten potilaiden turvallisuusprofiilissa ei ollut eroa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

Vahingossa nieltä Vantobra tuskin aiheuttaa toksisuutta, koska tobramysiini imeytyy huonosti terveestä ruoansulatuskanavasta.

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

Akuutissa myrkytyksessä Vantobra-hoito on lopetettava välittömästi ja munuaisten toiminta tutkittava. Tobramysiinin seerumipitoisuuksien määrittämisestä voi olla apua yliannostuksen seurannassa. Yliannostustapauksissa tulee ottaa huomioon mahdolliset lääkkeiden yhteisvaikutukset sekä muutokset Vantobran ja muiden lääkkeiden eliminaatiossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Raja-arvot

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

Herkkyys

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

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

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

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

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

Muita tietoja

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

Taulukko 2: Kliinisten testien ja vertailuerien suorituskkytietojen vertailu: Vantobra/Tolero-lääkesumutin¹ ja TOBI / PARI LC PLUS².

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

* Tulokset hengityssimulaatio- ja kaskadi-impaktorimittauksista.

¹ liitetty eBase- tai eFlow *rapid* -ohjaimeen

² liitetty PARI Boy SX -kompressoriin

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Vähäiset tiedot yhdestä hoitajaksoista tehdystä kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta osoittivat, että parantunut keuhkotoiminta pysyi lähtötason yläpuolella 28 päivän pituisen lääkkeettömän jakson ajan. 12012.101-tutkimuksen perusteella keuhkotoiminta FEV₁ parani suhteessa lähtötasoon $8,2 \pm 9,4$ % käytettäessä Vantobra-hoitoa ja $4,8 \pm 9,6$ % käytettäessä vertailuhoitoa ensimmäisessä hoitajaksoissa, mikä osoitti tehon samanvertaiseksi (non-inferior) ($p = 0,0005$). Vantobra ja vertailulääke pienensivät yhtä lailla pesäkkeitä muodostavien yksikköjen määrää, mikä toimi P. aeruginosan suppression indikaattorina.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

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

Aerosolitietojen vertailu, ks. taulukko 2 kohdasta 5.1.

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

Jakautuminen

Alle 10 % tobramysiinistä sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Tobramysiini ei metaboloitu. Se erittyy pääosin muuttumattomana virtsaan.

Eliminaatio

Inhaloidun tobramysiinin eliminaatiota ei ole tutkittu.

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

Inhalaatioannostelun jälkeen imeytymätön tobramysiini eliminoituu todennäköisesti pääasiassa yskösten kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

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

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

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

Ulompi rasia sisältää:

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ampullin sisältö tyhjennetään Tolero-lääkesumuttimen lääkesäiliöön ja annetaan inhalaationa, kunnes säiliössä ei ole enää lääkettä. Tolero-lääkesumutinta voidaan ohjata joko eBase- tai eTrack -ohjaimella. Näiden kahden ohjaimen suorituskykyparametrit aerosolin ominaisuustutkimuksissa *in vitro* olivat yhdenvertaisia.

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

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

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Saksa

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1350/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. helmikuuta 2019

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. syyskuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

PARI Pharma GmbH
Lochhamer Schlag 21
82166 Graefelfing
SAKSA

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääkkeet.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

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

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

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

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

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

Vantobra 170 mg sumutinliuos
tobramysiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Pakkaus sisältää

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue Vantobran pakkausseloste ja Tolero-lääkesumuttimen käyttöohjeet ennen käyttöä.

Inhalaatioon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVIEN JÄTEMATERIAALIEN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1350/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vantobra 170 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**LÄÄKEVALMISTEEN SISÄLTÄVÄ SISEMPI RASIA****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Vantobra 170 mg sumutinliuos
tobramysiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Pakkaus sisältää 56 sumutinliuosampullia 7 annospussissa.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue Vantobran pakkausseloste ja Tolero-lääkesumuttimen käyttöohjeet ennen käyttöä.

Inhalaatioon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1350/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vantobra 170 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ANNOSPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vantobra 170 mg sumutinliuos

tobramysiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Sisältää 8 ampullia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue Vantobran pakkausseloste ja Tolero-lääkesumuttimen käyttöohjeet ennen käyttöä.

Inhalaatioon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVIEN JÄTEMATERIAALIEN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1350/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

AMPULLI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vantobra 170 mg sumutinliuos
tobramysiini
Inhalaatioon

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

PARI Pharma GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Vantobra 170 mg sumutinliuos tobramysiini

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Vantobra on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Vantobraa
3. Miten Vantobraa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Vantobran säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Vantobra on ja mihin sitä käytetään

Mitä Vantobra on

Vantobra sisältää tobramysiiniä. Se on aminoglykosideihin kuuluva antibiootti.

Mihin Vantobraa käytetään

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

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

Miten Vantobra vaikuttaa

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

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Vantobraa

Älä käytä Vantobraa

- jos olet allerginen (yliherkkä) tobramysiinille, mille tahansa aminoglyksidiantibiootille tai Vantobran jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos tämä koskee sinua, kerro asiasta lääkärille ennen Vantobran käyttöä.

Varoitukset ja varotoimet

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

- kuulo-ongelmia (myös korvien soimista ja huimausta)
- munuaisvaivoja
- puristavaa tunnetta rinnassa
- verta ysköksissä
- jatkuva tai pahenevaa lihasheikkoutta, joka liittyy useimmiten sairauksiin, kuten myastenia gravis (lihasheikkous) tai Parkinsonin tauti.

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro siitä lääkärille ennen Vantobran käyttöä.

Jos sinulla on kuulo- tai munuaisongelmia, lääkäri saattaa ottaa verikokeita elimistössäsi olevan Vantobran määrän seuraamiseksi.

Jos sinulla tai äitisi suvun jäsenillä on mitokondriomutaatiosairaus (geneettinen sairaus) tai antibiooteista johtuvaa kuulon heikkenemistä, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen tämän lääkkeen ottamista. Tiedetyt mitokondriomutaatiot voivat suurentaa kuulon heikkenemisen riskiä tämän valmisteen käytön yhteydessä. Lääkäri voi suositella geenitestiä ennen Vantobra-valmisteen antoa.

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

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

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

Lapset

Tätä lääkevalmistetta ei ole tarkoitettu alle 6-vuotiaille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Vantobra

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

Älä käytä seuraavia lääkkeitä samanaikaisesti Vantobran kanssa:

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

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

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

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

Älä sekoita tai laimenna Vantobraa minkään muun lääkkeen kanssa Vantobran mukana toimitetussa Tolero-lääkesumuttimessa.

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

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

Varmista järjestys myös lääkäriltä.

Raskaus ja imetys

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

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

Jos imetät, keskustele lääkärin kanssa ennen lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

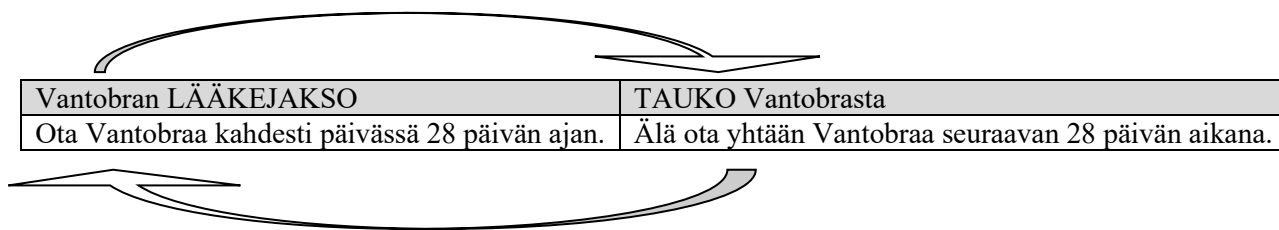
Vantobran ei odoteta vaikuttavan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

3. Miten Vantobraa käytetään

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

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

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



Toistuvat hoitot

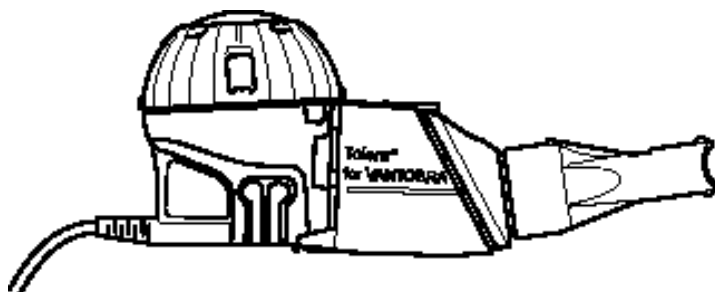
Jatka Vantobran jaksoittaista käyttöä niin kauan kuin lääkäri määrää.

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

Valmistautuminen Vantobra-inhalaatiota varten

- Käytä Vantobraa vain alla olevan kuvan mukaisella Tolero-lääkесumuttimella. Näin varmistetaan oikean annoksen hengittäminen sisään. Älä käytä Tolero-lääkесumutinta minkään muun lääkkeen kanssa.

- Lue lääkesumuttimen käyttöohjeet ennen käyttöä.



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

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

Jos käytät enemmän Vantobraa kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Vantobraa

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

Jos lopetat Vantobran käytön

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia:

- puristava tunne rinnassa ja hengitysvaikeudet (harvinaisia, esiintyy enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)
- allergiareaktiot, kuten nokkosihottuma ja kutina (hyvin harvinaisia, esiintyy enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta)
- vähäinen virtsaneritys, oksentelu, sekavuus ja säärtien, nilkkojen tai jalkaterien turvotus, sillä ne voivat olla merkkejä munuaisten toiminnan äkillisestä heikkenemisestä (tuntematon).

Jos saat jonkin näistä haittavaikutuksista, lopeta Vantobran käyttö ja kerro välittömästi lääkärille.

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

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

Muita haittavaikutuksia saattavat olla:

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

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

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

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

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

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Vantobran säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

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

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Vantobra sisältää

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Vantobra-sumutinliuos toimitetaan käyttövalmiina ampullissa.

Vantobra on kirkas tai hieman kellertävä liuos, jonka väri voi vaihdella tummemman keltaiseen. Tämä ei vaikuta Vantobran tehoon, kunhan säilytysohjeita on noudatettu.

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

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

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Saksa

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta:
<http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden
www-sivuille.

LIITE IV

TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt tobramysiiniä (sumutinliuos) (vain keskitetysti hyväksytty valmiste) koskevista määräaikaisista turvallisuuskatsauksista (PSUR), PRAC:n tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Ottaen huomioon saatavilla olevat, kirjallisuudesta peräisin olevat tiedot munuaistoksisuudesta, johon on joissakin tapauksissa liittynyt läheinen ajallinen yhteys ja oireiden häviäminen hoidon lopettamisen jälkeen, PRAC katsoo, että tobramysiinin (sumutinliuos) (vain keskitetysti hyväksytty valmiste) ja akuutin munuaisvaurion (AKI) välinen syy-yhteys on ainakin kohtalaisen mahdollinen.

PRAC totesi, että tobramysiiniä (sumutinliuos) (vain keskitetysti hyväksytty valmiste) sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP on samaa mieltä PRAC:n yleisistä päätelmistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Tobramysiiniä (sumutinliuos) (vain keskitetysti hyväksytty valmiste) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että tobramysiiniä (sumutinliuos) (vain keskitetysti hyväksytty valmiste) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan (myyntilupien) muuttamista.