

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Vantobra 170 mg otopina za nebulizator

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna jednodozna ampula od 1,7 ml sadrži 170 mg tobramicina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za nebulizator.

Bistra do blago žuta otopina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Vantobra je indicirana za liječenje kronične plućne infekcije uzrokovane bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* u bolesnika s cističnom fibrozom (CF) u dobi od 6 i više godina.

Moraju se uzeti u obzir službene smjernice za odgovarajuću primjenu antibakterijskih lijekova.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Doza lijeka Vantobra jednaka je za sve bolesnike u odobrenom dobnom rasponu, bez obzira na dob ili tjelesnu težinu. Preporučena doza je jedna ampula (170 mg/1,7 ml) primijenjena dva puta na dan (tj. ukupna dnevna doza iznosi 2 ampule) tijekom 28 dana. Interval između doza mora biti što je bliže moguće 12 sati i ne manji od 6 sati.

Lijek Vantobra uzima se u naizmjeničnim ciklusima od 28 dana. Mora se provoditi ciklus od 28 dana aktivne terapije (razdoblje liječenja) i 28 dana bez primjene lijeka (razdoblje bez liječenja).

#### *Propuštene doze*

U slučaju propuštene doze pri čemu je do sljedeće doze ostalo najmanje 6 sati, bolesnik mora inhalirati dozu čim bude moguće. Ako je preostalo manje od 6 sati do sljedeće planirane doze, bolesnik mora čekati sljedeću dozu i ne inhalirati više ampula kako bi nadoknadio propuštenu dozu.

#### *Trajanje liječenja*

Liječenje treba nastaviti ciklički dokle god liječnik smatra da bolesnik ima kliničke koristi od liječenja, imajući u vidu da za lijek Vantobra nisu dostupni dugoročni sigurnosni podaci. Ako je uočljivo kliničko pogoršanje stanja pluća, potrebno je razmisliti o dodatnoj ili zamjenskoj antipseudomonasnoj terapiji. Pogledajte informacije o kliničkoj koristi i podnošljivosti u dijelovima 4.4, 4.8 i 5.1.

#### Posebne populacije

##### *Stariji bolesnici (≥ 65 godina)*

Nema dovoljno podataka za ovu populaciju koji bi opravdali preporuku za ili protiv prilagodbe doze.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nema podataka za ovu populaciju koji bi opravdali preporuku za ili protiv prilagodbe doze lijeka Vantobra. Pogledajte informacije o nefrotoksičnosti u dijelu 4.4 i informacije o eliminaciji u dijelu 5.2.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Budući da se tobramicin ne metabolizira, ne očekuje se učinak oštećenja funkcije jetre na izloženost tobramicinu.

#### *Bolesnici nakon presađivanja organa*

Ne postoje primjereni podaci za primjenu inhaliranog tobramicina u bolesnika nakon presađivanja organa. Ne mogu se dati preporuke za ili protiv prilagodbe doze za bolesnike nakon presađivanja organa.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene lijeka Vantobra u djece u dobi ispod 6 godina.

#### Način primjene

Za inhaliranje.

Lijek Vantobra primjenjuje se inhalacijom uz pomoć ručnog nebulizatora Tolero isporučenog zajedno s lijekom u pakiranju. Za detaljne upute o uporabi vidjeti dio 6.6.

Lijek Vantobra ne smije se primjenjivati niti jednim drugim putem ili korištenjem bilo kojeg drugog uređaja osim onog koji je isporučen u pakiranju. Korištenje drugog neprovjerenog nebulizatorskog sustava može izmijeniti taloženje djelatne tvari u plućima, a to može utjecati na djelotvornost i sigurnost lijeka.

Ako bolesnici primaju nekoliko različitih inhalacijskih lijekova i respiratornu fizioterapiju, preporučuje se da se lijek Vantobra primjenjuje posljednji.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar i bilo koji aminoglikozid ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Ototoksičnost

Uz primjenu parenteralnih aminoglikozida zabilježena je ototoksičnost, koja se manifestira kao auditivna toksičnost (gubitak sluha) i vestibularna toksičnost. Vestibularna toksičnost može se manifestirati kao vrtoglavica, ataksija ili omaglica. Tinitus može biti simptom koji upozorava na ototoksičnost te stoga pojava ovog simptoma zahtijeva oprez.

Auditivna toksičnost, zabilježena kao pritužba na gubitak sluha ili tijekom audiometrijskog ispitivanja, uočena kod parenteralne primjene aminoglikozida, može se uzeti u obzir i kod inhalacijskog puta primjene. U otvorenim ispitivanjima i iskustvima nakon stavljanja lijeka na tržište, u nekih bolesnika koji su ranije dugotrajno ili istodobno primali intravenske aminoglikozide zabilježen je gubitak sluha. Liječnici moraju uzeti u obzir mogućnost vestibularne i kohlearne toksičnosti aminoglikozida te provoditi primjerena ispitivanja sluha tijekom terapije lijekom Vantobra.

Možda će biti neophodno razmotriti provođenje audiološke obrade prije početka terapije lijekom Vantobra u bolesnika s predisponirajućim rizikom zbog prethodne dugotrajne sistemske terapije aminoglikozidima. Ako bolesnik prijavi tinitus ili gubitak sluha tijekom terapije aminoglikozidima, liječnik mora razmotriti upućivanje na audiološku obradu.

Postoji povećani rizik od ototoksičnosti u bolesnika s mutacijama mitohondrijske DNA (naročito u slučaju supstitucije nukleotida 1555 A u G u genu za 12S rRNA), čak i ako su razine aminoglikozida u serumu unutar preporučenog raspona tijekom liječenja. U takvih bolesnika potrebno je razmotriti druge mogućnosti liječenja.

U bolesnika koji u obiteljskoj anamnezi s majčine strane imaju relevantne mutacije ili gubitak sluha izazvan aminoglikozidima, potrebno je razmotriti druge mogućnosti liječenja ili genetičko testiranje prije primjene lijeka.

#### Nefrotoksičnost

Nefrotoksičnost je povezana s parenteralnom terapijom aminoglikozidima. Nije bilo dokaza nefrotoksičnosti tijekom kliničkih ispitivanja inhalacijskog tobramicina i lijeka Vantobra, međutim, nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je akutno oštećenje bubrega kod primjene inhalacijskog tobramicina (vidjeti dio 4.8). Potreban je oprez kod propisivanja lijeka Vantobra bolesnicima s potvrđenom ili suspektom bubrežnom disfunkcijom. U skladu s postojećom kliničkom praksom, potrebno je provjeriti početnu funkciju bubrega. Vrijednosti uree i kreatinina moraju se ponovno provjeriti nakon svakih 6 dovršenih ciklusa terapije lijekom Vantobra (180 dana terapije nebuliziranim aminoglikozidom).

#### Praćenje koncentracija tobramicina u serumu

U bolesnika s potvrđenom ili suspektom auditivnom ili bubrežnom disfunkcijom potrebno je pratiti koncentracije tobramicina u serumu. Ako u bolesnika koji prima lijek Vantobra dođe do pojave ototoksičnosti ili nefrotoksičnosti, potrebno je prekinuti terapiju tobramicinom dok koncentracija u serumu ne padne ispod 2 µg/ml.

Koncentracije u serumu veće od 12 µg/ml povezane su s toksičnošću tobramicina pa je liječenje potrebno prekinuti ako koncentracija prijeđe tu razinu.

Koncentracija tobramicina u serumu smije se pratiti samo pomoću validiranih metoda. Ne preporučuje se uzimanje uzorka vađenjem krvi iz prsta zbog rizika od kontaminacije uzorka.

#### Bronhospazam

Tijekom inhalacije lijekova može nastupiti bronhospazam, a zabilježen je i prilikom primjene nebuliziranog tobramicina. Bronhospazam se mora liječiti na medicinski primjeren način.

Prva doza lijeka Vantobra mora se primijeniti pod nadzorom liječnika i to nakon uzimanja bronhodilatatora, ako su oni dio trenutnog terapijskog režima u bolesnika. FEV<sub>1</sub> je potrebno mjeriti prije i nakon nebulizacije.

Ako se utvrdi postojanje bronhospazma izazvanog terapijom, liječnik mora pažljivo procijeniti premašuju li koristi nastavka primjene lijeka Vantobra rizike kojima je izložen bolesnik. Ako postoji sumnja na alergijsku reakciju, uzimanje lijeka Vantobra mora se prekinuti.

#### Neuromuskularni poremećaji

Lijek Vantobra mora se primjenjivati s velikim oprezom u bolesnika s neuromuskularnim poremećajima, kao što je parkinsonizam ili druga stanja praćena miastenijom, uključujući miasteniju gravis, jer aminoglikozidi mogu pogoršati mišićnu slabost zbog potencijalnog učinka na neuromuskularnu funkciju poput onog što ga izaziva kurare.

## Hemoptiza

Inhalacija nebuliziranih otopina tobramicina može potaknuti refleks kašlja. Liječenje lijekom Vantobra smije se započeti u bolesnika s teškom aktivnom hemoptizom samo ako se smatra da korist od liječenja premašuje rizik od izazivanja daljnjeg krvarenja.

## Razvoj rezistencije

Razvoj bakterije *P. aeruginosa* rezistentne na antibiotike te superinfekcija drugim patogenima predstavljaju potencijalne rizike povezane s antibiotskom terapijom. Potrebno je pratiti razvoj rezistencije tijekom inhalacijske terapije tobramicinom jer bi ona mogla ograničiti mogućnosti liječenja tijekom akutnih egzacerbacija.

## Druge mjere opreza

Bolesnici koji istodobno parenteralno primaju aminoglikozid (ili bilo koji lijek koji utječe na bubrežno izlučivanje, kao što su diuretici) moraju se odgovarajuće klinički pratiti uzimajući u obzir rizik od kumulativne toksičnosti. To uključuje praćenje koncentracija tobramicina u serumu.

Sigurnost i djelotvornost nisu ispitivane u bolesnika koloniziranih bakterijom *Burkholderia cepacia*.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Na temelju profila interakcija za tobramicin nakon intravenske primjene i primjene aerosolom, ne preporučuje se istodobna i/ili sekvencijska primjena lijeka Vantobra s drugim lijekovima koji mogu imati nefrotoksične ili ototoksične učinke, kao što su:

- amfotericin B, cefalotin, ciklosporin, takrolimus, polimiksini (rizik od povećane nefrotoksičnosti);
- lijekovi koji sadržavaju platinu (rizik od povećane nefrotoksičnosti i ototoksičnosti);

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Vantobra s diuretičkim spojevima (kao što su etakrinatna kiselina, furosemid, urea ili manitol). Takvi spojevi mogu pojačati toksičnost aminoglikozida time što mijenjaju koncentracije antibiotika u serumu i tkivima (vidjeti dio 4.4).

Drugi lijekovi za koje je zabilježeno da povećavaju potencijalnu toksičnost parenteralno primijenjenih aminoglikozida uključuju:

- antikolinesteraze, botulinum toksin (neuromuskularni učinci).

U kliničkim ispitivanjima, bolesnici koji su inhalirali tobramicin nastavili su s uzimanjem dornaze alfa, bronhodilatatora, inhalacijskih kortikosteroida i makrolida. Nisu utvrđeni dokazi interakcija s tim lijekovima.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o parentalnoj uporabi tobramicina u trudnica. Nema odgovarajućih podataka o uporabi tobramicina inhalacijom u trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogene učinke tobramicina (vidjeti dio 5.3). Međutim, aminoglikozidi mogu uzrokovati oštećenje ploda (npr. kongenitalnu gluhoću i nefrotoksičnost) kad se u trudnice postigne visoka sistemska koncentracija lijeka. Sistemska izloženost nakon inhalacije lijeka Vantobra vrlo je niska (vidjeti dio 5.2). Ako se lijek Vantobra primjenjuje tijekom trudnoće ili trudnoća nastupi za vrijeme uzimanja lijeka Vantobra, bolesnicu se mora obavijestiti o mogućim rizicima za plod.

Lijek Vantobra se ne smije koristiti tijekom trudnoće osim kada koristi za majku premašuju rizike za plod ili dijete.

## Dojenje

Tobramicin se izlučuje u majčino mlijeko nakon sistemske primjene. Količina tobramicina koja se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi nakon primjene inhalacijom nije poznata, iako se procjenjuje da je vrlo niska s obzirom na nisku sistemsku izloženost. Zbog mogućeg rizika od ototoksičnosti i nefrotoksičnosti u dojenčadi, mora se odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili liječenje lijekom Vantobra, imajući pritom u vidu važnost liječenja za majku.

## Plodnost

Nije uočen nikakav učinak na plodnost mužjaka ili ženki u ispitivanjima na životinjama nakon supkutane primjene (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Vantobra ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave u kontroliranim kliničkim ispitivanjima lijeka Vantobra u bolesnika s cističnom fibrozom i infekcijom *P. aeruginosa* bile su kašalj i disfonija. Druga klinička ispitivanja s otopinom tobramicina za nebulizator navela su disfoniju i tinitus kao najčešće neželjene događaje koji su bili prijavljeni u značajno više bolesnika u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo. Slučajevi tinitusa bili su prolazni i riješeni su bez prekida terapije tobramicinom.

U otvorenim ispitivanjima i iskustvima u razdoblju nakon stavljanja lijeka na tržište, u nekih bolesnika koji su ranije dugotrajno ili istodobno primali aminoglikozide intravenski došlo je do gubitka sluha. Aminoglikozidi koji se daju parenteralno povezani su s preosjetljivošću, ototoksičnošću i nefrotoksičnošću (vidjeti dio 4.4).

Podaci o dugoročnoj sigurnosti za lijek Vantobra nisu dostupni (vidjeti i dijelove 4.2 i 5.1).

#### Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene pri primjeni otopine tobramicina za nebulizator navedene su u Tablici 1. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su poredane po učestalosti, počevši od najučestalijih. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Uz to, navedena je i odgovarajuća kategorija učestalosti nuspojava prema sljedećem načelu: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 1 Nuspojave**

| Klasifikacija organskih sustava          | Kategorija učestalosti | Nuspojave                                 |
|------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Infekcije i infestacije</b>           |                        |                                           |
|                                          | rijetko                | laringitis                                |
|                                          | vrlo rijetko           | gljivične infekcije<br>oralna kandidijaza |
| <b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b> |                        |                                           |
|                                          | vrlo rijetko           | limfadenopatija                           |
| <b>Poremećaji imunosnog sustava</b>      |                        |                                           |

|                                                             |              |                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                             | vrlo rijetko | preosjetljivost                                                                                  |
| <b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>                    |              |                                                                                                  |
|                                                             | rijetko      | anoreksija                                                                                       |
| <b>Poremećaji živčanog sustava</b>                          |              |                                                                                                  |
|                                                             | rijetko      | omaglica<br>afonija<br>glavobolja                                                                |
|                                                             | vrlo rijetko | somnolencija                                                                                     |
| <b>Poremećaji uha i labirinta</b>                           |              |                                                                                                  |
|                                                             | rijetko      | gubitak sluha<br>tinitus                                                                         |
|                                                             | vrlo rijetko | bol u uhu<br>poremećaj uha                                                                       |
| <b>Krvožilni poremećaji</b>                                 |              |                                                                                                  |
|                                                             | rijetko      | hemoptiza<br>epistaksa                                                                           |
| <b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>      |              |                                                                                                  |
|                                                             | manje često  | dispneja<br>disfonija<br>faringitis<br>kašalj                                                    |
|                                                             | rijetko      | astma<br>poremećaji pluća<br>nelagoda u prsištu<br>produktivni kašalj<br>rinitis<br>bronhospazam |
|                                                             | vrlo rijetko | hipoksija<br>hiperventilacija<br>sinusitis                                                       |
| <b>Poremećaji probavnog sustava</b>                         |              |                                                                                                  |
|                                                             | rijetko      | povraćanje<br>ulceracije u ustima<br>mučnina<br>disgeuzija                                       |
|                                                             | vrlo rijetko | proljev<br>bol u abdomenu                                                                        |
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>                    |              |                                                                                                  |
|                                                             | rijetko      | osip                                                                                             |
|                                                             | vrlo rijetko | urtikarija<br>svrbež                                                                             |
| <b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b> |              |                                                                                                  |
|                                                             | vrlo rijetko | bol u leđima                                                                                     |
| <b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>               |              |                                                                                                  |
|                                                             | nepoznato    | akutno oštećenje<br>bubrega                                                                      |
| <b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>        |              |                                                                                                  |
|                                                             | rijetko      | astenija<br>pireksija<br>bol                                                                     |

|                 |              |                                              |
|-----------------|--------------|----------------------------------------------|
|                 |              | bol u prsištu                                |
|                 | vrlo rijetko | malaksalost                                  |
| <b>Pretrage</b> |              |                                              |
|                 | rijetko      | smanjene vrijednosti na testu funkcije pluća |

#### Pedijatrijska populacija

Nije bilo razlike u sigurnosnom profilu između pedijatrijske populacije i populacije odraslih bolesnika koji su liječeni lijekom Vantobra.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

### **4.9 Predoziranje**

Primjena inhalacijom ima za posljedicu malu sistemsku bioraspoloživost tobramicina. Simptomi predoziranja aerosolom mogu uključivati tešku promuklost.

Kod nenamjernog gutanja lijeka Vantobra, toksičnost se vjerojatno neće razviti s obzirom da se tobramicin slabo apsorbira iz neoštećenog probavnog trakta.

U slučaju nenamjerne intravenske primjene lijeka Vantobra mogu nastupiti znakovi i simptomi predoziranja kao nakon parenteralne primjene tobramicina, kao što su omaglica, tinitus, vrtoglavica, gubitak sluha, respiratorni distress i/ili neuromuskularna blokada i oštećenje funkcije bubrega.

Akutna toksičnost mora se liječiti trenutnim prekidom primjene lijeka Vantobra te se moraju napraviti osnovni testovi funkcije bubrega. Određivanje serumskih koncentracija tobramicina može biti od pomoći u praćenju predoziranja. U slučaju bilo kakvog predoziranja, mora se uzeti u obzir mogućnost interakcije lijekova, s promjenama u eliminaciji lijeka Vantobra ili drugih lijekova.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, aminoglikozidi, ATK oznaka: J01GB01

#### Mehanizam djelovanja

Tobramicin je aminoglikozidni antibiotik dobiven iz *Streptomyces tenebrarius*. Prvenstveno djeluje tako da ometa sintezu proteina, što dovodi do promjena u propusnosti stanične membrane, progresivnog prekida stanične ovojnice i u konačnici do smrti stanice. Tobramicin djeluje baktericidno u koncentracijama jednakim ili malo većim od inhibicijskih koncentracija.

#### *Granične koncentracije osjetljivosti*

Ustanovljene granične koncentracije osjetljivosti za parenteralnu primjenu tobramicina ne odgovaraju onima kod primjene lijeka aerosolom. Sputum bolesnika koji boluju od cistične fibroze pokazuje inhibitorno djelovanje na lokalnu biološku aktivnost nebuliziranih aminoglikozida. Uslijed toga je potrebno da koncentracije u sputumu nakon liječenja tobramicinom u obliku aerosola budu od deset do dvadeset pet puta iznad minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) i za supresiju rasta *P. aeruginosa* i za kontrolu



baktericidne aktivnosti. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima 97 % bolesnika koji su primali otopinu tobramicina za nebulizator postiglo je u sputumu 10 puta veće koncentracije od najviše MIK za *P. aeruginosa* izoliran kod tih bolesnika, a 95 % bolesnika koji su primali otopinu tobramicina za nebulizator postiglo je 25 puta više vrijednosti od najviše vrijednosti MIK.

#### Osjetljivost

U nedostatku konvencionalnih graničnih koncentracija osjetljivosti kod primjene nebulizacijom, moraju se primijeniti mjere opreza kod definiranja organizma kao osjetljivog ili neosjetljivog na nebulizirani tobramicin.

U kliničkim ispitivanjima s TOBI, većina bolesnika s izolatima *P. aeruginosa* s vrijednostima MIK za tobramicin  $< 128 \mu\text{g/ml}$  na početku pokazala je poboljšanje plućne funkcije nakon liječenja s TOBI. Bolesnici s izolatima *P. aeruginosa* kod kojih je na početku liječenja MIK  $\geq 128 \mu\text{g/ml}$  imaju manje izgleda za klinički odgovor. Međutim, u placebom kontroliranim ispitivanjima sedam od 13 bolesnika (54 %) kod kojih su izolati dosegili vrijednosti MIK  $\geq 128 \mu\text{g/ml}$  prilikom primjene TOBI pokazalo je poboljšanje plućne funkcije.

Na temelju *in vitro* podataka i/ili iskustava iz kliničkih ispitivanja, za organizme vezane za plućne infekcije kod CF može se očekivati sljedeći odgovor na terapiju lijekom Vantobra:

|              |                                                                                                       |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Osjetljivi   | <i>Pseudomonas aeruginosa</i><br><i>Haemophilus influenzae</i><br><i>Staphylococcus aureus</i>        |
| Neosjetljivi | <i>Burkholderia cepacia</i><br><i>Stenotrophomonas maltophilia</i><br><i>Alcaligenes xylosoxidans</i> |

Klinička ispitivanja režima liječenja koji se sastojao od 28 dana uzimanja i 28 dana neuzimanja lijeka pokazala su malo ali jasno povećanje MIK vrijednosti tobramicina, amikacina i gentamicina za testirane izolate *P. aeruginosa*. Svakih dodatnih 6 mjeseci liječenja izazvalo je postupno povećanje slične veličine kao i tijekom 6 mjeseci kontroliranih ispitivanja. Prevladavajući mehanizam rezistencije na aminoglikozide sojeva *P. aeruginosa* izoliranih u bolesnika s CF-om i kroničnom infekcijom je nepropusnost, definirana općenitim nedostatkom osjetljivosti na sve aminoglikozide. Izolati *P. aeruginosa* u bolesnika s CF-om pokazuju i adaptivnu rezistenciju na aminoglikozide koju karakterizira ponovna osjetljivost nakon ukidanja antibiotika.

#### Ostali podaci

Nema dokaza da su bolesnici liječeni otopinom tobramicina za nebulizator do najviše 18 mjeseci bili izloženi većem riziku od zaraze bakterijama *B. cepacia*, *S. maltophilia* ili *A. xylosoxidans* nego što se očekuje u neliječenih bolesnika. Vrste plijesni *Aspergillus* češće se nalaze u sputumu liječenih bolesnika, međutim klinički ishod poput alergijske bronhopulmonalne aspergiloze (ABPA) rijetko je zabilježen i sa sličnom učestalošću kao u kontrolnoj grupi.

## Svojstva aerosola

**Tablica 2: Usporedni podaci o funkcionalnosti za klinička ispitivanja i referentne serije: Vantobra/Tolero ručni nebulizator<sup>1</sup> i TOBI/PARI LC PLUS<sup>2</sup>.**

| Parametar funkcionalnosti/ kombinacija lijek/uređaj* | Vantobra/Tolero | TOBI/PARI LC PLUS |
|------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|
| Ukupna isporučena količina lijeka [mg±SD]            | 96 ± 4,4        | 101 ± 8,5         |
| Masa sitnih čestica < 5 µm [mg±SD]                   | 72 ± 6,5        | 65 ± 7,1          |
| Brzina isporuke lijeka [mg/min]                      | 27 ± 5,0        | 7 ± 0,9           |
| Medijan mase aerodinamičnog promjera [µm ± SD]       | 3,8 ± 0,3       | 3,6 ± 0,4         |
| Geometrijska standardna devijacija ±SD               | 1,5 ± 0,0       | 2,3 ± 0,2         |
| Vrijeme nebulizacije [min]                           | 3,9 ± 0,6       | 15,3 ± 0,6        |

\*Podaci dobiveni simulacijom disanja i mjerenjima kaskadnim impaktorom.

<sup>1</sup> priključen na regulator eBase ili eFlow *rapid*

<sup>2</sup> spojen s kompresorom PARI Boy SX

Brzina isporuke lijeka Vantobra s Tolero nebulizatorom ne ovisi o načinu disanja, npr. odrasla osoba ili dijete, u odnosu na nebulizator PARI LC PLUS.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Ograničeni podaci prikupljeni u jednom kontroliranom kliničkom ispitivanju tijekom jednog ciklusa liječenja ukazuju da je poboljšanje plućne funkcije održano iznad početne razine tijekom 28-dnevnog razdoblja neuzimanja lijeka.

Kao rezultat ispitivanja 12012.101, predviđeno poboljšanje plućne funkcije FEV<sub>1</sub> % u odnosu na osnovnu vrijednost povećano je za 8,2 ± 9,4 % uslijed uzimanja lijeka Vantobra i za 4,8 ± 9,6 % uslijed uzimanja referentne terapije u prvom ciklusu liječenja, pokazujući neinferiornost djelotvornosti (p = 0,0005). Smanjenje CFU-a kao pokazatelj supresije *P. aeruginosa* je usporedivo za lijek Vantobra i referentni lijek.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija i distribucija

Očekuje se da će sistemska izloženost tobramicinu nakon inhalacije lijeka Vantobra biti primarno iz inhaliranog dijela lijeka, budući da se tobramicin ne apsorbira u značajnoj mjeri nakon peroralne primjene. Inhalacija nebuliziranog tobramicina dovodi do visokih koncentracija u sputumu, a niskih u plazmi.

Za usporedne podatke o aerosolu pogledajte tablicu 2 u dijelu 5.1.

Na kraju četverotjednog ciklusa doziranja tijekom kojeg su bolesnici s cističnom fibrozom primali lijek Vantobra (170 mg/1,7 ml - dva puta dnevno), najviša koncentracija tobramicina u plazmi (C<sub>max</sub>) u vrijednosti od 1,27 ± 0,81 µg/ml dosegnuta je otprilike jedan sat nakon inhalacije. Koncentracije u sputumu su bile još veće i promjenjivije s C<sub>max</sub> 1,951 ± 2,187 µg/g. Nakon primjene pojedinačne doze lijeka Vantobra 170 mg u zdravih dobrovoljaca, vrijednosti C<sub>max</sub> od 1,1 ± 0,4 µg/ml dosegnute su u vremenu t<sub>max</sub> od otprilike četiri sata.

### Distribucija

Manje od 10 % tobramicina veže se na proteine plazme.

### Biotransformacija

Tobramicin se ne metabolizira i prvenstveno se izlučuje nepromijenjen u mokraću.

## Eliminacija

Eliminacija tobramicina primijenjenog inhalacijom nije ispitivana.

Nakon primjene intravenskim putem, sistemski se apsorbirani tobramicin izlučuje glomerularnom filtracijom. Poluvijek eliminacije tobramicina iz seruma je otprilike dva sata.

Neapsorbirani tobramicin se, nakon primjene inhalacijom, vjerojatno primarno eliminira u iskašljanom sputumu.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ukazuju da glavnu opasnost za ljude, na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti, predstavljaju bubrežna toksičnost i ototoksičnost. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza pokazalo se da su ciljni organi toksičnosti bubrezi i vestibularna/kohlearna funkcija. Toksičnost se općenito opaža pri sistemskim razinama tobramicina višim od onih koje se postižu inhalacijom u preporučenoj kliničkoj dozi.

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti tobramicina primijenjenog inhalacijski. Međutim, supkutana primjena doze od 100 mg/kg/dan u štakora te najviša podnošljiva doza od 20 mg/kg/dan u kunića tijekom organogeneze nije bila teratogena. Teratogenost parenteralno primijenjenih visokih doza u kunića nije se mogla procijeniti jer su dovodile do maternalne toksičnosti i pobačaja. Na temelju dostupnih podataka prikupljenih u ispitivanjima na životinjama, rizik od toksičnosti (npr. ototoksičnosti) za vrijeme prenatalne izloženosti lijeku ne može se isključiti. Tobramicin nije oštetio plodnost mužjaka i ženki štakora prilikom supkutane primjene doza do 100 mg/kg/dan.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev klorid  
kalcijev klorid  
magnezijev sulfat  
sulfatna kiselina (za podešavanje pH)  
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima u nebulizatoru.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

Sadržaj jednodozne ampule mora se upotrijebiti odmah nakon otvaranja (vidjeti dio 6.6).

Stabilnost nakon otvaranja vrećice: 4 tjedna ako se čuva na temperaturi ispod 25 °C.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Lijek Vantobra isporučuje se u polietilenskim ampulama (PE) zapakiranim u zatvorene aluminijske vrećice (8 ampula u vrećici).

Vanjska kutija sadrži:

- Jedna kutija s lijekom: 56 ampula s otopinom za nebulizator zapakiranih u 7 vrećica.
- Jedna kutija s ručnim nebulizatorom Tolero.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Sadržaj jedne ampule potrebno je uliti u spremnik za lijek koji se nalazi na ručnom nebulizatoru Tolero te primijeniti inhalacijom dok se lijek iz spremnika ne potroši. Ručni nebulizator Tolero možete koristiti s regulatorom eBase ili kontrolnom jedinicom eTrack. Parametri funkcionalnosti iz *in vitro* ispitivanja svojstava aerosola jednaki su za oba regulatora.

- Nebulizaciju je potrebno provoditi u dobro prozračenoj sobi.
- Ručni nebulizator se mora držati u vodoravnom položaju prilikom korištenja.
- Bolesnik mora sjediti u uspravnom položaju tijekom inhaliranja. Inhalacija se provodi normalnim disanjem, bez prekida.
- Ručni nebulizator Tolero mora se očistiti i dezinficirati kako je opisano u uputama za uporabu uređaja.

Lijek Vantobra je bistra do blago žućkasta otopina čija boja može varirati, što ne ukazuje na gubitak djelovanja ako je lijek skladišten u skladu s uputama.

Otopina lijeka Vantobra je sterilni vodeni pripravak samo za jednokratnu primjenu. Budući da ne sadrži konzervanse, sadržaj ampule je potrebno iskoristiti odmah nakon otvaranja, a svu neiskorištenu otopinu treba baciti. Nikada ne pohranjujte otvorenu ampulu za daljnju primjenu.

Za svaki ciklus liječenja (28 dana liječenja) koristite novi ručni nebulizator Tolero koji je isporučen uz lijek.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PARI Pharma GmbH  
Moosstrasse 3  
D-82319 Starnberg  
Njemačka

Tel.: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10  
Fax: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 30  
E-mail: [info@paripharma.com](mailto:info@paripharma.com)

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1350/001

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 18. veljače 2019.

Datum posljednje obnove odobrenja: 15. rujna 2023.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

PARI Pharma GmbH  
Lochhamer Schlag 21  
82166 Graefelfing  
NJEMAČKA

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**



## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Vantobra 170 mg otopina za nebulizator  
tobramicin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna ampula od 1,7 ml sadrži 170 mg tobramicina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev klorid, kalcijev klorid, magnezijev sulfat, voda za injekcije, sulfatna kiselina i natrijev hidroksid (za podešavanje pH).

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Sadržaj pakiranja

- Jedna kutija s 56 ampula s otopinom za nebulizator zapakiranih u 7 vrećica.
- Jedna kutija s ručnim nebulizatorom Tolero.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku Vantobra i upute za korištenje ručnog nebulizatora Tolero.

Za inhaliranje.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PARI Pharma GmbH  
Moosstrasse 3  
82319 Starnberg  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1350/001

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Vantobra 170 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**UNUTARNJA KUTIJA S LIJEKOM**

**1. NAZIV LIJEKA**

Vantobra 170 mg otopina za nebulizator  
tobramicin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna ampula od 1,7 ml sadrži 170 mg tobramicina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev klorid, kalcijev klorid, magnezijev sulfat, voda za injekcije, sulfatna kiselina i natrijev hidroksid (za podešavanje pH).

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Pakiranje sadrži 56 ampula s otopinom za nebulizator zapakiranih u 7 vrećica.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku Vantobra i upute za korištenje ručnog nebulizatora Tolero.  
Za inhaliranje.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH  
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PARI Pharma GmbH  
Moosstrasse 3  
82319 Starnberg  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1350/001

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Vantobra 170 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VREĆICA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Vantobra 170 mg otopina za nebulizator  
tobramicin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka ampula od 1,7 ml sadrži 170 mg tobramicina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev klorid, kalcijev klorid, magnezijev sulfat, voda za injekcije, sulfatna kiselina i natrijev hidroksid (za podešavanje pH).

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Sadrži 8 ampula.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku Vantobra i upute za korištenje ručnog nebulizatora Tolero.  
Za inhaliranje.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PARI Pharma GmbH  
Moosstrasse 3  
82319 Starnberg  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1350/001

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**AMPULA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Vantobra 170 mg otopina za nebulizator  
tobramicin  
Za inhaliranje

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PARI Pharma GmbH

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**5. DRUGO**



## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Vantobra 170 mg otopina za nebulizator tobramicin

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Vantobra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Vantobra
3. Kako primjenjivati lijek Vantobra
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Vantobra
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Vantobra i za što se koristi

##### Što je Vantobra

Vantobra sadrži antibiotski lijek nazvan tobramicin. Pripada skupini antibiotika koja se naziva aminoglikozidi.

##### Za što se koristi Vantobra

Vantobra se koristi u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 6 i više godina za liječenje plućnih infekcija uzrokovanih bakterijom koja se zove *Pseudomonas aeruginosa*.

*Pseudomonas aeruginosa* je bakterija koja često zarazi pluća oboljelih od cistične fibroze tijekom njihova života. Ako se infekcija primjereno ne liječi, ona oštećuje pluća i uzrokuje daljnje poteškoće s disanjem.

##### Kako Vantobra djeluje

Kada inhalirate Vantobra, antibiotik može ući izravno u Vaša pluća kako bi se borio protiv bakterija koje uzrokuju infekciju. On djeluje tako što ometa proizvodnju proteina koji su bakterijama potrebni za izgradnju staničnih stijenki. Na taj način oštećuje bakterije i na kraju ih ubija.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Vantobra

##### Nemojte primjenjivati lijek Vantobra

- ako ste alergični (preosjetljivi) na tobramicin, bilo koju vrstu aminoglikozidnih antibiotika ili neki drugi sastojak lijeka Vantobra (naveden u dijelu 6).

Ako se ovo odnosi na Vas, obavijestite svog liječnika prije primjene lijeka Vantobra.

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ako ste ikad imali bilo što od navedenog:

- poteškoće sa sluhom (uključujući šumove u ušima i omaglicu);
- poteškoće s bubrezima;

- stezanje u prsnom košu;
- krv u sputumu (sadržaj koji iskašljavate);
- slabost mišića koja traje ili se pogoršava s vremenom, simptom uglavnom povezan sa stanjima kao što su miastenija (slabost mišića) ili Parkinsonova bolest.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, obavijestite svog liječnika prije primjene lijeka Vantobra.

Ako imate problema sa sluhom ili funkcijom bubrega, Vaš liječnik može uzeti uzorak krvi kako bi provjerio razinu lijeka Vantobra u Vašem organizmu.

Ako Vi ili članovi Vaše obitelji s majčine strane imate bolest uzrokovanu mitohondrijskim mutacijama (genetska bolest) ili gubitak sluha uzrokovan antibioticima, savjetuje se da prije nego što uzmete ovaj lijek obavijestite o tome svog liječnika ili ljekarnika; određene mitohondrijske mutacije mogu kod primjene ovog lijeka povećati rizik od gubitka sluha. Liječnik može preporučiti genetičko testiranje prije primjene lijeka Vantobra.

Inhalacija lijekova može uzrokovati stezanje u prsnom košu zbog sužavanja dišnih putova, i ovo se može dogoditi i prilikom uporabe lijeka Vantobra. Liječnik Vam može dati druge odgovarajuće lijekove koji će proširiti dišne putove prije nego što upotrijebite lijek Vantobra.

Sojevi bakterije *Pseudomonas* tijekom vremena mogu postati otporni na liječenje antibioticima. To znači da s vremenom lijek Vantobra možda više neće djelovati kako bi trebao. Ako ste zabrinuti zbog toga, obratite se svom liječniku.

Ako uz inhalacije uzimate tobramicin ili neki drugi aminoglikozidni antibiotik putem injekcije, rizik od nuspojava može biti povećan, što će liječnik po potrebi nadzirati.

## Djeca

Lijek nije namijenjen za primjenu u djece mlađe od 6 godina.

## Drugi lijekovi i Vantobra

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Ne smijete uzimati sljedeće lijekove dok primjenjujete lijek Vantobra:

- furosemid, diuretik („tableta za vodu”);
- drugi lijekovi s diuretičkim svojstvima kao što su urea ili manitol;
- drugi lijekovi koji mogu naštetiti Vašim bubrezima ili sluhu:
  - amfotericin B, cefalotin, polimiksini (za liječenje mikrobnih infekcija), ciklosporin, takrolimus (za smanjenje aktivnosti imunološkog sustava). Ovi lijekovi mogu naštetiti bubrezima;
  - spojevi s platinom kao što su karboplatin i cisplatin (za liječenje nekih oblika raka). Ovi lijekovi mogu dovesti do oštećenja bubrega ili sluha.

Sljedeći lijekovi mogu povećati rizik od pojave štetnih učinaka ako ih uzimate dok primete tobramicin ili drugi aminoglikozidni antibiotik koji se daje injekcijom:

- antikolinesteraze poput neostigmina i piridostigmina (za liječenje slabosti mišića) ili botulinum toksin. Ovi lijekovi mogu uzrokovati pojavu ili pogoršanje slabosti mišića.

Ako uzimate jedan ili više od gore navedenih lijekova, razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego primijenite lijek Vantobra.

Ne smijete miješati ili razrjeđivati lijek Vantobra s bilo kojim drugim lijekom u Vašem ručnom nebulizatoru Tolero isporučenom uz lijek Vantobra.

Ako cističnu fibrozu liječite na nekoliko različitih načina potrebno je držati se sljedećeg redoslijeda:

1. Terapija bronhodilatatorima, kao što je salbutamol
2. Fizioterapija prsnog koša
3. Ostali lijekovi za inhalaciju
4. Vantobra

Provjerite ovaj redoslijed sa svojim liječnikom.

### Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nije poznato može li inhalacija ovog lijeka u trudnoći uzrokovati nuspojave. Kada se daju injekcijom, tobramicin i drugi aminoglikozidni antibiotici mogu naškoditi nerođenom djetetu, izazivajući gluhoću ili poteškoće s bubrezima.

Ako dojite, trebali biste se posavjetovati sa svojim liječnikom prije primjene ovog lijeka.

### Upravljanje vozilima i strojevima

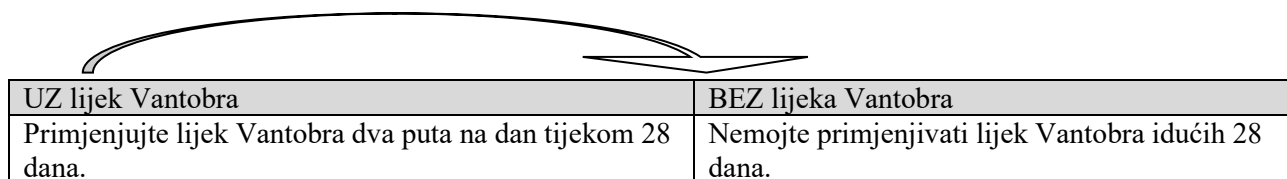
Ne očekuje se utjecaj lijeka Vantobra na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

## 3. Kako primjenjivati lijek Vantobra

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je dvije ampule svaki dan (jedna ujutro i jedna navečer) tijekom 28 dana.

- Doza je jednaka za sve osobe u dobi od 6 i više godina.
- Inhalirajte na usta ukupni sadržaj jedne ampule ujutro i jedne ampule navečer koristeći ručni nebulizator Tolero.
- Najbolje je održavati razmak između doza što je bliže 12 sati, no ovaj razmak mora biti najmanje 6 sati.
- Nakon što ste primjenjivali lijek 28 dana potrebno je napraviti pauzu od 28 dana tijekom koje uopće nemojte inhalirati lijek Vantobra. Zatim započnite sljedeći ciklus nakon pauze (kao što je prikazano).
- Važno je primjenjivati lijek dva puta svaki dan tijekom 28 dana liječenja, te se pridržavati ciklusa od 28 dana primjene / 28 dana bez primjene.



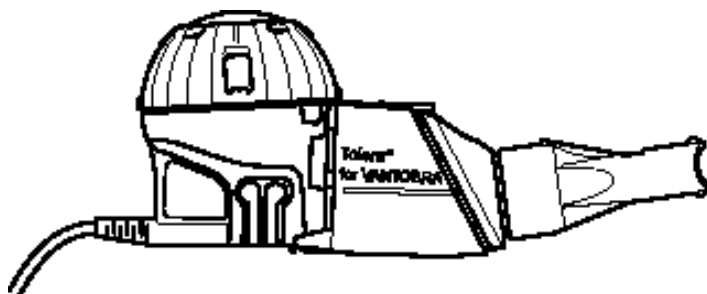
| UZ lijek Vantobra                                            | BEZ lijeka Vantobra                                  |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Primjenjujte lijek Vantobra dva puta na dan tijekom 28 dana. | Nemojte primjenjivati lijek Vantobra idućih 28 dana. |

### Ponovite ciklus

Nastavite primjenjivati lijek Vantobra u ovakvim ciklusima onoliko dugo koliko odredi liječnik. Ako imate pitanja o tome koliko dugo uzimati lijek Vantobra, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

## Priprema lijeka Vantobra za inhaliranje

- Koristite lijek Vantobra isključivo s ručnim nebulizatorom Tolero koji je prikazan na slici ispod kako biste inhalirali točnu dozu. Nemojte koristiti ručni nebulizator Tolero ni za koji drugi lijek.
- Prije uporabe pročitajte upute za uporabu priložene uz ručni uređaj.



- Pobrinite se da imate regulator eTrack ili eBase na koji ćete priključiti ručni nebulizator Tolero. Odgovarajući regulator može biti propisan od strane liječnika ili kupljen zasebno.
- Temeljito operite ruke sapunom i vodom.
- Izvadite jednu ampulu lijeka Vantobra iz aluminijske vrećice neposredno prije inhaliranja.
- Ostatak lijeka čuvajte u hladnjaku u originalnoj kutiji.
- Položite sve dijelove svog ručnog nebulizatora Tolero na čisti, suhi papir ili ručnik. Osigurajte da je ručni nebulizator na ravnoj, stabilnoj površini.
- Sastavite ručni nebulizator Tolero kako je prikazano u uputama za uporabu ručnog uređaja.
- Držite ampulu uspravno i blago je kucnite prije nego odvrnete gornji dio kako biste izbjegli izlijevanje. Ispraznite sadržaj jedne ampule u spremnik za lijek na ručnom nebulizatoru.
- Započnite svoje liječenje sjedeći u uspravnom položaju, u dobro prozračenoj sobi. Držite ručni nebulizator u vodoravnom položaju i normalno dišite kroz usta. Izbjegavajte disanje kroz nos. Nastavite blago udisati i izdisati dok se liječenje ne završi. Nakon što je sav lijek isporučen čut ćete zvuk koji označava da je „liječenje završeno”.
- Ako iz bilo kojeg razloga trebate prekinuti Vaše liječenje, pritisnite dugme On/Off i držite ga jednu sekundu. Za nastavak liječenja ponovno pritisnite i držite dugme On/Off jednu sekundu.
- Ručni nebulizator Tolero mora se očistiti i dezinficirati kako je opisano u uputama za uporabu uređaja.
- Za svaki ciklus liječenja (28 dana liječenja) koristite novi ručni nebulizator Tolero isporučen uz lijek.

Nemojte koristiti neki drugi neprovjereni nebulizatorski sustav jer bi moglo doći do promjene količine lijeka koja dolazi do pluća. To može promijeniti koliko dobro lijek djeluje i njegovu sigurnost.

### Ako primijenite više lijeka Vantobra nego što ste trebali

Ako inhalirate previše lijeka Vantobra, glas Vam može postati jako hrapav. Obavijestite svog liječnika što je prije moguće. Ako progutate lijek Vantobra, nije vjerojatno da će doći do značajnih poteškoća jer se tobramicin jako slabo apsorbira iz želuca, ali svejedno trebate što prije obavijestiti svog liječnika.

### Ako ste zaboravili primijeniti lijek Vantobra

Ako zaboravite primijeniti lijek Vantobra, a imate najmanje 6 sati vremena prije iduće doze, primijenite lijek što je prije moguće. U suprotnom pričekajte do sljedeće doze. Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

### Ako prestanete primjenjivati lijek Vantobra

Nemojte prestati primjenjivati lijek Vantobra ako Vam liječnik nije tako savjetovao, jer Vaša plućna infekcija možda nije dovoljno kontrolirana te se može pogoršati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

#### 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

##### Neke nuspojave mogu biti ozbiljne

- stezanje u prsnom košu s poteškoćama u disanju (rijetko, javlja se u do 1 na 1000 osoba)
- alergijske reakcije uključujući koprivnjaču i svrbež (vrlo rijetko, javlja se u do 1 na 10 000 osoba)
- smanjen volumen mokraće, povraćanje, smetenost i oticanje nogu, gležnjeva ili stopala, jer to mogu biti znakovi naglog smanjenja funkcije bubrega (nepoznato, učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Ako primijetite bilo što od navedenog, prestanite primjenjivati lijek Vantobra i odmah obavijestite liječnika.

Osobe s cističnom fibrozom imaju mnoge simptome bolesti. Oni se još uvijek mogu javiti tijekom primjene lijeka Vantobra, no ne bi trebali biti tako učestali ili gori nego prije.

Ako se Vaša osnovna bolest pluća pogorša dok koristite lijek Vantobra, odmah obavijestite liječnika.

Ostale nuspojave mogu uključivati:

##### Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- nedostatak zraka
- promjena glasa (promuklost)
- pojačan kašalj
- grlobolja

##### Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- laringitis (upala glasnica koja može uzrokovati promjenu glasa, grlobolju i otežano gutanje)
- gubitak glasa
- glavobolja, slabost
- krvarenje iz nosa, curenje nosa
- zvonjava u ušima (obično prolazno), gubitak sluha, omaglica
- iskašljavanje krvi, nakupljanje više ispljuvka nego obično, nelagoda u prsnom košu, astma, vrućica
- promjena osjeta okusa, mučnina, ranice u ustima, povraćanje, gubitak apetita
- osip
- bol u prsnom košu ili opća bol
- pogoršanje rezultata testova funkcije pluća

##### Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- gljivične infekcije usta ili grla, poput kandidijaze
- oticanje limfnih čvorova
- pospanost
- bol u uhu, poremećaj uha
- hiperventilacija, niska razina kisika u krvi, upala sinusa
- proljev, bol u želucu i oko njega
- crveni bolni čvorići (papule), gnojni prištići (pustule) na koži
- koprivnjača, svrbež
- bol u leđima
- opće loše stanje

##### Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati lijek Vantobra

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na ampuli, vrećici ili kutiji iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ako nemate dostupan hladnjak (u slučaju da prenosite Vaš lijek) kutiju s lijekom (čak i ako su vrećice otvorene) možete čuvati na temperaturi ispod 25 °C najduže 4 tjedna. U slučaju da je lijek čuvan na sobnoj temperaturi duže od 4 tjedna, potrebno ga je zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je otopina zamućena ili da sadržava krute čestice.

**Nikada ne čuvajte otvorenu ampulu. Ampula se treba iskoristiti odmah nakon otvaranja, te se sav preostali sadržaj mora baciti.**

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Vantobra sadrži

- Djelatna tvar je tobramicin. Jedna ampula sadrži 170 mg tobramicina, što čini pojedinačnu dozu.
- Drugi sastojci su: natrijev klorid, kalcijev klorid, magnezijev sulfat, voda za injekcije, sulfatna kiselina i natrijev hidroksid za podešavanje pH vrijednosti.

### Kako Vantobra izgleda i sadržaj pakiranja

Otopina lijeka Vantobra za nebulizator isporučuje se u ampulama koje su spremne za primjenu.

Lijek Vantobra je bistra do blago žućkasta otopina čija boja može varirati do tamnije žute. To ne utječe na njegovo djelovanje ako se s lijekom postupa u skladu s uputama za čuvanje.

Ampule su zapakirane u vrećice, s time da jedna vrećica sadrži 8 ampula, što odgovara količini potrebnoj za 4 dana liječenja.

Lijek Vantobra dostupan je zajedno s ručnim nebulizatorom Tolero. Isporučuje se u kutiji koja sadrži dvije unutarnje kutije, jednu s lijekom (56 ampula s otopinom za nebulizator u 7 vrećica) i jednu s ručnim nebulizatorom. Pakiranje je dovoljno za jedan ciklus liječenja od 28 dana.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

PARI Pharma GmbH  
Moosstrasse 3  
82319 Starnberg  
Njemačka

Tel.: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10  
Fax: +49 (0) 89 – 74 28 46 30  
E-mail: [info@paripharma.com](mailto:info@paripharma.com)

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

### **Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.



**PRILOG IV.**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA  
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

## **Znanstveni zaključci**

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za tobramicin (otopina za nebulizator) (samo za lijek odobren centraliziranim postupkom), znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o nefrotoksičnosti iz literature, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost i pozitivan *de-challenge*, PRAC smatra da je uzročno-posljedična povezanost između tobramicina (otopina za nebulizator) (samo za lijek odobren centraliziranim postupkom) i akutnog oštećenja bubrega barem razumna mogućnost.

PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže tobramicin (otopina za nebulizator) (samo za lijek odobren centraliziranim postupkom).

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

## **Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Na temelju znanstvenih zaključaka za tobramicin (otopina za nebulizator) (samo za lijek odobren centraliziranim postupkom), CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) tobramicin (otopina za nebulizator) (samo za lijek odobren centraliziranim postupkom) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.