

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vantobra 170 mg oldat porlasztásra

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

170 mg tobramicint tartalmaz 1,7 ml-es, egyadagos ampullánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldat porlasztásra.

Átlátszó vagy halványsárga színű oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vantobra a *Pseudomonas aeruginosa* okozta krónikus pulmonalis fertőzés kezelésére szolgál 6 éves vagy idősebb, cysticus fibrosisban (CF) szenvedő betegeknél.

Figyelembe kell venni az antibakteriális szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos irányelveket.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Vantobra adagja megegyezik valamennyi betegnél a jóváhagyott korcsoportban, függetlenül az életkortól és a testtömegétől. A javasolt adag naponta 2×1 ampulla (170 mg/1,7 ml) (azaz a teljes napi dózis 2 ampulla) 28 napon keresztül. Két adag alkalmazása között eltelt idő a lehető legközelebb kell legyen 12 órához, de semmi esetre se legyen kevesebb 6 óránál.

A Vantobra-t 28 napos váltakozó ciklusokban kell alkalmazni. A 28 napos aktív kezelési ciklust (kezelési periódust) követően 28 napos szünetet (kezelésmentes periódust) kell tartani.

Kihagyott dózisok

Egy adag kihagyása esetén, ha még legalább 6 óra van hátra a következő dóziséig, akkor a betegnek mielőbb inhalálnia kell az adagot. Ha a következő tervezett adagig már kevesebb mint 6 óra van hátra, a betegnek meg kell várnia a következő adagot, és nem szabad többet inhalálnia, hogy a kihagyott dózist bepótolja.

A kezelés időtartama

A kezelést ciklikusan kell folytatni mindaddig, amíg a kezelőorvos szerint a betegnek klinikai szempontból előnye származik a kezelésből, figyelembe véve azt is, hogy a Vantobra esetén nem állnak rendelkezésre hosszú távú biztonságossági adatok. Ha a pulmonalis állapot klinikai romlása egyértelmű, akkor mérlegelni kell kiegészítő vagy alternatív *Pseudomonas*-ellenes kezelés adását. A kedvező klinikai hatásra és tolerálhatóságra vonatkozó adatokat lásd a 4.4, 4.8 és 5.1 pontban.

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 év)

Ebben a betegcsoportban nem áll rendelkezésre elegendő adat, mely alapján ajánlást lehetne adni a dózis módosítására vagy az ellen.

Veseelégtelenség

Ebben a betegcsoportban nem áll rendelkezésre olyan adat, mely alapján ajánlást lehetne adni a Vantobra dózisének módosítására vagy az ellen. Kérjük, vegye figyelembe a nephrotoxicitásról szóló információkat a 4.4 pontban, a kiválasztásról szóló információkat pedig a 5.2 pontban.

Májelégtelenség

Májelégtelenségben szenvedő betegekkel nem végeztek klinikai vizsgálatokat. Mivel a tobramicin nem metabolizálódik, nem várható, hogy a májelégtelenség befolyásolná a tobramicin szintjét.

Szervtranszplantáción átesett betegek

Nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok szervtranszplantáción átesett betegeknél az inhalált tobramicin alkalmazásáról. Nem lehet ajánlást megfogalmazni sem az adag módosítása mellett, sem ellene szervtranszplantáción átesett betegeknél.

Gyermekek

A Vantobra-nak 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Inhalációs alkalmazás.

A Vantobra-t inhalálva kell alkalmazni a csomagolásban mellékelt Tolero kézi porlasztóval. Az alkalmazással kapcsolatos részletes utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A Vantobra-t tilos bármilyen egyéb módon vagy bármilyen más eszközzel alkalmazni, mint ami a csomagolásban található. Alternatív, be nem vizsgált porlasztórendszer alkalmazása megváltoztathatja a hatóanyag eloszlását a tüdőben, ami megváltoztathatja a készítmény hatásosságát és biztonságosságát.

Amennyiben a beteg többféle inhalációs gyógyszert kap, és mellkasi fizioterápiában is részesül, a Vantobra alkalmazása utolsónak javasolt.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, bármely aminoglikoziddal vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Ototoxicitás

A hallórendszert (halláscsökkenés) és a vestibularis rendszert érintő toxicitásként manifesztálódó ototoxicitásról az aminoglikozidok parenterális alkalmazása esetén számoltak be. A vestibularis toxicitás vertigóként, ataxiákként vagy szédülésként jelentkezhet. A fülzúgás az ototoxicitás első jele lehet, ezért ennek a tünetnek a megjelenése kellő körültekintést indokol.

A hallórendszert érintő toxicitást, ami a halláscsökkenés panaszában nyilvánul meg, illetve hallásvizsgálattal igazolható, az aminoglikozidok parenterális alkalmazásakor figyelték meg, és előfordulhat az inhalációs alkalmazáskor is. Nyílt elrendezésű vizsgálatokban és a forgalomba hozatal követően szerzett tapasztalatok alapján néhány betegnél, akik korábban elhúzódóan vagy egyidejűleg

intravénás aminoglikozid-kezelésben részesültek, halláscsökkenést észleltek. A kezelőorvosnak figyelembe kell vennie, hogy az aminoglikozidoknak vestibularis és cochlearis toxicitása lehet, és a Vantobra-kezelés alatt a hallásfunkciót megfelelő módon ellenőrizni kell.

Azoknál a betegeknél, akiknél hajlamosító tényezőként korábbi hosszú távú aminoglikozid terápia szerepel, megfontolandó az audiológiai vizsgálat a Vantobra kezelés megkezdése előtt. Ha a beteg az aminoglikozid kezelés során fülzúgásról vagy halláscsökkenésről számol be, a kezelőorvosnak mérlegelnie kell, hogy hallásvizsgálatra küldje a beteget.

Fokozott az ototoxicitás kockázata mitokondriális DNS-mutáció (különösen a 12S rRNS génszekvencia 1555. nukleotidjának A-G szubsztitúciója) fennállása esetén, még akkor is, ha az aminoglikozid szérumszintje a kezelés során az ajánlott tartományon belül van. Az ilyen betegeknél megfontolandó más kezelés választása.

Azoknál a betegeknél, akiknek az anyai anamnézisében releváns mutáció vagy aminoglikozid kiváltotta sükettség szerepel, megfontolandó más kezelés választása vagy az alkalmazás előtti genetikai vizsgálat.

Renalis toxicitás

A parenterális aminoglikozid-kezeléssel összefüggésben nephrotoxicitásról számoltak be. Inhalációs tobramicin készítménnyel és Vantobra-val végzett klinikai vizsgálatokban nem igazolódott nephrotoxicitás, azonban a forgalomba hozatal követően inhalációs tobramicin alkalmazása mellett akut vesekárosodásról számoltak be (lásd 4.8 pont). Ismert vagy feltételezett csökkent vesefunkció esetén fokozott elővigyázatosság javasolt. Az érvényben lévő klinikai gyakorlatnak megfelelően a kiindulási vesefunkciót ellenőrizni kell. A karbamid- és kreatininszintet a Vantobra kezelés minden 6. teljes ciklusa után (180 nap porlasztott aminoglikozid terápia) ellenőrizni kell.

A tobramicin szérum-koncentrációjának ellenőrzése

Ismert vagy feltételezett halláscsökkenésben vagy veseműködési zavarban szenvedő betegnél ellenőrizni kell a szérum tobramicin szintet. Ha oto- vagy nephrotoxicitás jelentkezik Vantobra kezelésben részesülő betegnél, a tobramicin-terápiát fel kell függeszteni, amíg a szérum-koncentráció 2 µg/ml alá nem esik.

12 µg/ml feletti szérum-koncentráció tobramicin toxicitással jár. Ha a szérum-koncentráció meghaladja ezt a szintet, a kezelést fel kell függeszteni.

A tobramicin szérum-koncentrációjának ellenőrzése kizárólag validált módszerekkel történhet. Újabbegyből történő vérvétel a minta kontaminációjának veszélye miatt nem ajánlott.

Bronchospasmus

Gyógyszerek inhalációjakor előfordulhat bronchospasmus, és a porlasztott tobramicin alkalmazásakor is jelentettek ilyen eseteket. A bronchospasmust orvosilag megfelelő módon kell kezelni.

A Vantobra első adagját orvosi felügyelet mellett kell alkalmazni a bronchodilatator inhalációja után, amennyiben ez a beteg aktuális kezelésének a részét képezi. A FEV₁-t a gyógyszer alkalmazása alkalmazása előtt és után meg kell mérni.

Ha a bronchospasmust bizonyítottan a kezelés váltotta ki, a kezelőorvosnak gondosan mérlegelnie kell, hogy a Vantobra alkalmazásának folytatása több előnnyel jár-e, mint amennyi kockázatot jelent a beteg számára. Ha allergiás reakció feltételezhető, a Vantobra adását be kell fejezni.

Neuromuscularis betegségek

A Vantobra fokozott elővigyázatossággal alkalmazható neuromuscularis kórképben szenvedő betegeknél, mint pl. a Parkinson-kór vagy egyéb, myastheniával jellemezhető betegségek esetén, beleértve a myasthenia gravist is, mivel az aminoglikozidok a neuromuscularis funkcióra kifejtett, potenciális, kuráreszerű hatásuk miatt ronthatják az izomgyengeséget.

Haemoptysis

A porlasztott tobramicin-oldat inhalációja köhögési reflexet válthat ki. Aktív, súlyos haemoptysisben szenvedő betegeknél a Vantobra kezelést csak akkor szabad elkezdni, ha a kezelés előnyei várhatóan felülmúlják a további vérzés kiváltásának kockázatát.

Rezisztencia kialakulása

Antibiotikumra rezisztens *P. aeruginosa* kialakulása és egyéb kórokozókkal történő felülfertőződés az antibiotikus kezelés lehetséges kockázata. Az inhalációs tobramicin-terápia során a rezisztencia kialakulása az akut exacerbációk kezelési lehetőségeit korlátozhatja, ezt ellenőrizni kell.

Egyéb óvintézkedések

Egyidejű parenterális aminoglikozid (vagy a renális kiválasztást befolyásoló bármilyen gyógyszer, pl. vízhajtó) kezelésben részesülő betegeket a kumulatív toxicitás kockázatát figyelembe véve a klinikailag elfogadott módon monitorozni kell, beleértve a tobramicin szérum-koncentrációjának monitorozását is.

Burkholderia cepacia-val kolonizált betegeknél nem vizsgálták a biztonságosságot és a hatásosságot.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A tobramicin intravénás és aeroszol formájában történő alkalmazását követően észlelt gyógyszerkölsönhatás-profil alapján a Vantobra egyidejű és/vagy szekvenciális adása nem javasolt potenciálisan vese- vagy ototoxikus gyógyszerekkel, mint például:

- amfotericin B, cefalotin, ciklosporin, tacrolimus, polymyxin (a nephrotoxicitás kockázata fokozott);
- platina vegyületek (a vese- és az ototoxicitás kockázata fokozott).

A Vantobra egyidejű alkalmazása diuretikus hatású vegyületekkel (mint pl. etakrinsav, furoszemid, karbamid vagy mannit) nem javasolt. Ezek a vegyületek a szérum és a szöveti antibiotikum-koncentráció megváltoztatása révén fokozhatják az aminoglikozid toxicitását (lásd 4.4 pont).

Az egyéb gyógyszerek közé tartoznak, amelyekről jelentették, hogy fokozzák a parenterális aminoglikozidok potenciális toxicitását:

- kolinészteráz-gátlók, botulinum toxin (neuromuscularis hatások).

Klinikai vizsgálatokban az inhalációs tobramicint alkalmazó betegek folytatták a dornáz-alfa, a bronchodilatátorok, az inhalációs kortikoszteroidok és a makrolidok használatát. Ezekkel a készítményekkel nem igazoltak gyógyszerkölsönhatásokat.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A parenterális tobramicin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az inhalációs tobramicin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre megfelelő információ. Állatkísérletek nem igazolták a tobramicin teratogén hatását (lásd 5.3 pont). Ugyanakkor az aminoglikozidok magzati károsodást okozhatnak (pl. congenitalis süketiséget vagy nephrotoxicitást), ha terhes nőknél nagy a szisztémás koncentráció. A

Vantobra inhalációja után a szisztémás expozíció nagyon alacsony (lásd 5.2 pont). Ha a Vantobra-t terhesség alatt alkalmazzák, vagy a beteg a Vantobra alkalmazása közben esik teherbe, a beteget tájékoztatni kell a magzatot fenyegető lehetséges veszélyekről.

A Vantobra nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha az anya esetén a potenciális előnyök felülmúlják a magzatot vagy a csecsemőt veszélyeztető potenciális kockázatokat.

Szoptatás

Szisztémás alkalmazást követően a tobramicin kiválasztódik a humán anyatejbe. Inhalációs alkalmazást követően a humán anyatejbe kiválasztott tobramicin mennyisége nem ismert, azonban feltételezhetően nagyon alacsony, mivel a szisztémás expozíció alacsony. A csecsemőnél jelentkező potenciális oto- és nephrotoxicitás miatt el kell dönteni, hogy a szoptatást vagy a Vantobra adását kell-e felfüggeszteni, számításba véve a gyógyszer fontosságát az anya számára.

Termékenység

Állatkísérletekben subcutan alkalmazást követően nem észleltek a hím vagy nőstény fertilitásra gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vantobra nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Vantobra-val végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban a cysticus fibrosisban és egyidejűleg *P. aeruginosa* fertőzésben szenvedő betegeknek a leggyakoribb mellékhatás a köhögés és a dysphonia volt. A porlasztásra szánt tobramicin-oldattal végzett egyéb klinikai vizsgálatok során a megfigyelt leggyakoribb – a placebót kapó betegekhez képest szignifikánsan több betegnél jelentett – nemkívánatos esemény a dysphonia és a fülzúgás volt. A fülzúgásos epizódok átmenetiek voltak, és a tobramicin-kezelés felfüggesztése nélkül is megszűntek.

Nyílt elrendezésű vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően halláscsökkenés fordult elő néhány olyan betegnél, akiknek az anamnézisében hosszú távú előzetes vagy egyidejű intravénás aminoglikozid-alkalmazás szerepel. Parenterális aminoglikozidok alkalmazásakor túlérzékenység, oto- és nephrotoxicitás fordult elő (lásd 4.4 pont).

A Vantobra esetén nem állnak rendelkezésre hosszú távú biztonságossági adatok (lásd 4.2 és 5.1 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A porlasztásra szánt tobramicin-oldattal kapcsolatban jelentett gyógyszer okozta mellékhatások az 1. táblázatban vannak felsorolva.

A gyógyszer okozta mellékhatások a MedDRA szervrendszeri kategóriáinként vannak felsorolva. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatásokat előfordulási gyakoriságuk szerint osztályozták, a leggyakoribb szerepel elsőként. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Emellett a megfelelő gyakorisági kategória az alábbi megállapodás szerint került meghatározásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszer	Gyakorisági kategória	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		
	Ritka	Laryngitis
	Nagyon ritka	Gombás fertőzés Oralis candidiasis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		
	Nagyon ritka	Lymphadenopathia
Immunrendszeri betegségek és tünetek		
	Nagyon ritka	Túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		
	Ritka	Étvágytalanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
	Ritka	Szédülés Aphonia Fejfájás
	Nagyon ritka	Szomnolencia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		
	Ritka	Halláscsökkenés Fülzúgás
	Nagyon ritka	Fülfájás Fülészeti betegségek
Érbetegségek és tünetek		
	Ritka	Vérköpés Orrvérzés
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		
	Nem gyakori	Dyspnoe Dysphonia Pharyngitis Köhögés
	Ritka	Asthma Tüdőbetegség Mellkasi diszkomfort Produktív köhögés Rhinitis Bronchospasmus
	Nagyon ritka	Hypoxia Hyperventilatio Sinusitis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
	Ritka	Hányás Szájüregi fekélyek Hányinger Ízérzési zavar
	Nagyon ritka	Hasmenés Hasi fájdalom
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		
	Ritka	Bőrkütiés
	Nagyon ritka	Urticaria

		Pruritus
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		
	Nagyon ritka	Hátfájás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		
	Nem ismert	Akut vesekárosodás
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
	Ritka	Asthenia Láz Fájdalom Mellkasi fájdalom
	Nagyon ritka	Rossz közérzet
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		
	Ritka	Csökkent légzésfunkciós értékek

Gyermekek

Nem volt különbség a Vantobra-val kezelt gyermek és felnőtt betegcsoportok biztonságossági profilja között.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A tobramicin inhalációs alkalmazása alacsony szisztémás biohasznosulást eredményez. Az aeroszol túlادagolásának tünete lehet többek között a súlyos rekedtség.

A Vantobra véletlenszerű lenyelése esetén valószínűtlen a toxicitás kialakulása, mivel a tobramicin rosszul szívódik fel az ép emésztőrendszerből.

A Vantobra véletlenszerű intravénás alkalmazása esetén a parenterális tobramicin túlادagolás okozta panaszok és tünetek jelentkezhetnek, beleértve az egyensúlyzavart, fülzúgást, forgó jellegű szédülést, hallásélesség csökkenését, légzészavart és/vagy neuromuscularis blokkot és vesekárosodást.

Akut toxicitás esetén a Vantobra adását azonnal fel kell függeszteni, és a kiindulási vesefunkciót meg kell határozni. A tobramicin szérumban koncentrációjának meghatározása segíthet a túlادagolás monitorozásában. Bármilyen jellegű túlادagolás esetén figyelembe kell venni a gyógyszerkölcsönhatások lehetőségét, ami a Vantobra vagy egyéb gyógyszerek eliminációjának megváltozásában nyilvánulhat meg.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás antibakteriális szerek, aminoglikozid antibiotikumok, ATC kód: J01GB01

Hatásmechanizmus

A tobramicin egy aminoglikozid típusú antibiotikum, amit a *Streptomyces tenebrarius* termel. Elsősorban a fehérjeszintézis gátlásán keresztül hat, ami a sejtmembrán permeabilitásának megváltozásához, progresszív sejtfolkárosodáshoz és végül sejthalálhoz vezet. A gátló koncentrációval megegyező vagy annál kissé nagyobb koncentrációban baktericid hatású.

Határértékek

A tobramicin parenterális alkalmazásakor meghatározott érzékenységi határértékek nem alkalmazhatóak a gyógyszer aeroszol formájában történő alkalmazása esetén. A cysticus fibrosisban szenvedő betegek köpetének gátló hatása van a porlasztott aminoglikozidok lokális biológiai aktivitására. Ezért az aeroszolban alkalmazott tobramicinnel történő kezelés után a köpetben mérhető koncentrációnak 10-25-szöröse kell legyen, mint a *P. aeruginosa* növekedésének szuppressziójához és a baktericid aktivitáshoz szükséges minimális gátló koncentráció (MIC). Kontrollos klinikai vizsgálatokban a köpetben mérhető koncentráció a porlasztásra szánt tobramicin-oldatot kapó betegek 97%-ánál a betegből kitenyészthető *P. aeruginosa* legmagasabb MIC értékének 10-szerese, míg a porlasztásra szánt tobramicin-oldatot kapó betegek 95%-nál a legmagasabb MIC érték 25-szöröse volt.

Érzékenység

Mivel nem állnak rendelkezésre hagyományos érzékenységi határértékek az inhalációs beviteli mód esetén, fokozott elővigyázatosság szükséges a porlasztott tobramicinre érzékeny és nem érzékeny mikroorganizmusok meghatározásakor.

A TOBI-val végzett klinikai vizsgálatokban a legtöbb betegnek, akinek a tobramicin *P. aeruginosa* izolátumára vonatkozó MIC-értéke a vizsgálat megkezdésekor $< 128 \mu\text{g/ml}$ volt, a TOBI kezelést követően javult a légzésfunkciója. Azoknál a betegeknél, akiknek a tobramicin *P. aeruginosa* izolátumára vonatkozó MIC értéke a vizsgálat megkezdésekor $\geq 128 \mu\text{g/ml}$ volt, kisebb eséllyel mutattak terápiás választ. Azonban a placebo-kontrollos vizsgálatban 13 betegből hétnek (54%), akiknél az izolátumok MIC értéke $\geq 128 \mu\text{g/ml}$ lett a TOBI alkalmazása során, javult a légzésfunkciója.

In vitro adatok és/vagy klinikai vizsgálatok során szerzett tapasztalatok alapján a CF-ben kialakuló pulmonalis fertőzéseket okozó mikroorganizmusok várhatóan az alábbiak szerint reagálnak a Vantobra kezelésre:

Érzékeny	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Nem érzékeny	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>

Klinikai vizsgálatokban a 28 napos kezelési és 28 napos kezelés-mentes ciklussal a tobramicin, az amikacin és a gentamicin a vizsgált *P. aeruginosa* izolátumokra vonatkozó MIC értéke kismértékben, de egyértelműen emelkedett. Minden további 6 hónapos kezelés a MIC érték nagyságrendileg hasonló növekedésével járt, mint amit a 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban is megfigyeltek. A leggyakoribb aminoglikozid rezisztencia-mechanizmus, amit a krónikusan fertőzött, CF-ben szenvedő betegekből izolált *P. aeruginosa*-nál észleltek, a permeabilitás megszűnése volt, ami valamennyi aminoglikoziddal szembeni érzékenység megszűnését jelenti. A CF-ben szenvedő betegekből izolált *P. aeruginosa* adaptív aminoglikozid rezisztenciát is mutatott, amire az jellemző, hogy az érzékenység ismét kialakul, ha az antibiotikum adását befejezik.

Egyéb információ

Nincs bizonyíték arra, hogy a 18 hónapon keresztül porlasztásra szánt tobramicin-oldattal kezelt betegeknél nagyobb lenne a *B. cepacia*, a *S. maltophilia* vagy az *A. xylosoxidans* fertőzés kockázata, mint ami a nem kezelt betegeknél várható. Az *Aspergillus* fajokat gyakrabban tenyésztették ki a kezelt

betegek köpetéből, azonban olyan klinikai következményeket, mint pl. az allergiás bronchopulmonalis aspergillosis (ABPA) csak ritkán jelentettek, azt is hasonló gyakorisággal, mint a kontroll csoportban.

Az aeroszol jellemzői

2. táblázat: Összehasonlító teljesítményadatok a klinikai vizsgálatra és a referencia készítményekre vonatkozóan:

Vantobra/Tolero inhalátor¹ és TOBI/PARI LC PLUS².

Teljesítmény paraméter/ Gyógyszer/Eszköz kombináció*	Vantobra/Tolero	TOBI/PARI LC PLUS
Teljes bejuttatott gyógyszer mennyiség [mg±SD]	96 ± 4,4	101 ± 8,5
Finom részecske tömeg < 5 µm [mg±SD]	72 ± 6,5	65 ± 7,1
Gyógyszerbeviteli sebesség [mg/min]	27 ± 5,0	7 ± 0,9
Tömegmediánnak megfelelő aerodinamikai átmérő [µm±SD]	3,8 ± 0,3	3,6 ± 0,4
Geometriai szórás ±SD	1,5 ± 0,0	2,3 ± 0,2
Porlasztási idő [min]	3,9 ± 0,6	15,3 ± 0,6

*A légzésszimuláció és a kaszkádimpaktor méréseinek eredményeiből.

¹ eBase vagy eFlow *rapid* szabályozóhoz csatlakoztatva

² PARI Boy SX kompresszorhoz csatlakoztatva

A Vantobra gyógyszerbeviteli sebessége, szemben a PARI LC PLUS jet inhalátorral, független a légzéstechnikától (felnőtt vagy gyermek).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy kontrollos klinikai vizsgálatból származó, 1 kezelési ciklust értékelő, korlátozott adatok alapján a légzésfunkció javulása a kiindulási érték felett maradt a 28 napos kezelés-mentes időszakban is. A 12012.101 számú vizsgálat eredménye alapján a légzésfunkció (FEV₁%) a kiindulási értékhez viszonyítva 8,2 ± 9,4%-kal nőtt a Vantobra és 4,8 ± 9,6%-kal nőtt a referencia terápia során az első kezelési ciklusban, ami non-inferior (p = 0,0005) hatásosságot jelent. A CFU (kolónia-formáló egység) csökkenés, ami a *P. aeruginosa* szuppresszió egyik jelzője, hasonló volt a Vantobra és a referencia készítmény esetében.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és eloszlás

A tobramicin a Vantobra inhalációja utáni szisztémás expozíciója várhatóan elsődlegesen a gyógyszer inhalált részéből származik, mivel orális bevitel esetén a tobramicin nem szívódik fel értékelhető mennyiségben. A porlasztott tobramicin inhalációja a köpetben magas, míg a plazmában alacsony koncentrációt eredményez.

Az összehasonlító aeroszol adatokat lásd a 2. táblázatban az 5.1 pontban.

A Vantobra (2 × 170 mg/1,7 ml/nap) 4 hetes adagolási ciklusának végén a cysticus fibrosisban szenvedő betegeknél a maximális tobramicin plazmakoncentráció (C_{max}) 1,27 ± 0,81 µg/ml volt kb. 1 órával az inhalációt követően. A köpetben mérhető koncentráció magasabb és változékonyabb volt, a C_{max} 1951 ± 2187 µg/g volt. Egészséges önkénteseknek adott egyszeri 170 mg dózisú Vantobra esetén a C_{max} 1,1 ± 0,4 µg/ml volt, ami kb. 4 óra alatt (t_{max}) alakult ki.

Eloszlás

A tobramicin kevesebb mint 10%-ban kötődik plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

A tobramicin nem metabolizálódik, elsődlegesen a vizelettel ürül változatlan formában.

Elimináció

A tobramicin eliminációját nem vizsgálták inhalációs bevitel esetén.

Intravénás alkalmazást követően a szisztémásan felszívódó tobramicin glomeruláris filtrációval ürül. A tobramicin eliminációs felezési ideje a szérumból kb. 2 óra.

Inhalációs alkalmazást követően a fel nem szívódott tobramicin valószínűleg elsődlegesen a felköhögött köpettel ürül a szervezetből.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós- és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény emberen való alkalmazásakor a fő kockázatot a vese- és az ototoxicitás jelenti. Ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban kimutatták, hogy a toxicitás fő célszerve a vese és a vestibularis/cochlearis funkció. A toxicitás általában magasabb szisztémás tobramicinszintnél figyelhető meg, mint ami az ajánlott klinikai adag inhalációjával elérhető.

Nem végeztek reprodukciós toxikológiai vizsgálatokat inhalációs tobramicinnel. Patkányoknál subcutan alkalmazott 100 mg/ttkg/nap és nyulaknál a maximális tolerálható 20 mg/ttkg/nap dózisnak nem volt teratogén hatása az organogenesis során. Nagyobb parenterális adagot nem lehetett vizsgálni nyulaknál, mivel anyai toxicitást és abortuszt okozott. A rendelkezésre álló állatkísérletes adatok alapján a prenatális expozíciós szinteknél a toxicitás kockázata (pl. ototoxicitás) nem zárható ki. A hím és nőstény patkányok fertilitását a subcutan adott tobramicin 100 mg/ttkg/nap dóziséig nem károsította.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-klorid
kalcium-klorid
magnézium-szulfát
kénsav (a pH beállításához)
nátrium-hidroxid (a pH beállításához)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel az inhalátorban.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Az egy adagot tartalmazó ampulla tartalmát a felbontást követően azonnal fel kell használni (lásd 6.6 pont).

A tasak megbontása utáni stabilitás: 4 hét, legfeljebb 25 °C-on tárolva.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A gyógyszer első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Vantobra polietilén (PE) ampullákban kerül forgalomba, amelyek lezárt alumínium tasakokba vannak csomagolva (8 ampulla tasakonként).

Külső doboz tartalma:

- Egy doboz, amely a gyógyszert tartalmazza: 56, porlasztásra szánt oldatot tartalmazó ampulla, 7 tasakban.
- Egy doboz, amely a Tolero kézi porlasztós inhalátort tartalmazza.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az ampulla tartalmát a Tolero kézi porlasztó inhalátor gyógyszertárolójába kell tölteni, és az inhalálást addig kell folytatni, amíg a tárolóból kifogy a gyógyszer. A Tolero inhalátort eBase szabályozóval vagy eTrack szabályozó egységgel lehet működtetni. A két szabályozó teljesítmény-mutatói megegyeznek az *in vitro* aeroszol jellemzési vizsgálatok alapján.

- A porlasztást jól szellőző helyiségben kell végezni.
- Az inhalátort használat közben vízszintesen kell tartani.
- A betegnek függőlegesen kell ülnie az inhaláció során. Az inhalációt normál légzéstechnikával, megszakítás nélkül kell végezni.
- A Tolero inhalátort az eszköz használati útmutatójában leírtaknak megfelelően kell tisztítani és fertőtleníteni.

A Vantobra átlátszó vagy halványsárga oldat, de a színben lehetnek eltérések, ami nem jelenti a készítmény hatásosságának megszűnését, amennyiben az ajánlásoknak megfelelően tárolták.

A Vantobra egy steril, vizes oldat, kizárólag egyszeri alkalmazásra. Mivel tartósítószer nem tartalmaz, felbontást követően az ampulla teljes tartalmát azonnal fel kell használni, és a fel nem használt oldatot ki kell dobni. A felbontott ampullát nem szabad tárolni későbbi felhasználás céljából.

Minden kezelési ciklusnál (28 napos kezelési időszak) használjon új, a gyógyszerhez mellékelt Tolero inhalátort.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Németország

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1350/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. február 18

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. szeptember 15

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

PARI Pharma GmbH
Lochhamer Schlag 21
82166 Graefelfing
NÉMETORSZÁG

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles az erre a termékre vonatkozó első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 12 hónapon belül benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vantobra 170 mg oldat porlasztásra
Tobramicin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

170 mg tobramicint tartalmazó 1,7 ml oldat ampullánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-klorid, kalcium-klorid, magnézium-szulfát, injekcióhoz való víz, kénsav és nátrium-hidroxid a pH beállításához.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kiszerelésenként tartalmaz:

- Egy dobozt, amelyben: 56 porlasztásra szánt oldatot tartalmazó ampulla van 7 tasakban.
- Egy dobozt a Tolero inhalátorral.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a Vantobra betegájékoztatóját és a Tolero inhalátorhoz mellékelt használati utasítást.

Inhalációs alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1350/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Vantobra 170 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYÓGYSZERT TARTALMAZÓ BELSŐ DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Vantobra 170 mg oldat porlasztásra
Tobramicin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

170 mg tobramicint tartalmazó 1,7 ml oldat ampullánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-klorid, kalcium-klorid, magnézium-szulfát, injekcióhoz való víz, kénsav és nátrium-hidroxid a pH beállításához.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kiszerelésenként tartalmaz 56, porlasztásra szánt oldatot tartalmazó ampullát, 7 tasakban.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a Vantobra betegtájékoztatóját és a Tolero inhalátorhoz mellékelt használati utasítást.

Inhalációs alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1350/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Vantobra 170 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vantobra 170 mg oldat porlasztásra
Tobramicin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

170 mg tobramicint tartalmazó 1,7 ml oldat ampullánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-klorid, kalcium-klorid, magnézium-szulfát, injekcióhoz való víz, kénsav és nátrium-hidroxid a pH beállításához.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tartalma 8 ampulla.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a Vantobra betegtájékoztatóját és a Tolero inhalátorhoz mellékelt használati utasítást.

Inhalációs alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1350/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AMPULLA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vantobra 170 mg oldat porlasztásra
Tobramicin
Inhalációs alkalmazás

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

PARI Pharma GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Vantobra 170 mg oldat porlasztásra Tobramicin

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Vantobra és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Vantobra alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Vantobra-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vantobra-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Vantobra és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Vantobra?

A Vantobra hatóanyaga a tobramicinnek nevezett antibiotikum. Ez az antibiotikumok egyik csoportjába, az aminoglikozidok közé tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Vantobra?

A Vantobra-t 6 évnél idősebb, cisztikus fibrózisban szenvedő betegeknél alkalmazzák a *Pseudomonas aeruginosa* nevű baktérium okozta tüdőfertőzések kezelésére.

A *Pseudomonas aeruginosa* olyan baktérium, ami gyakran megfertőzi a cisztikus fibrózisban szenvedő betegek tüdejét az életük során. Ha a fertőzést nem kezelik megfelelően, az tovább károsítja a tüdőt, ami további légzési problémákat okoz.

Hogyan hat a Vantobra?

Amikor belélegzi a Vantobra-t, az antibiotikum közvetlenül a tüdőbe jut, és a fertőzést okozó baktériumok ellen hat. Hatását úgy fejt ki, hogy gátolja azoknak a fehérjéknek a termelését, amelyekre a baktériumoknak sejtfaluk felépítéséhez szükségük van. Ez károsítja, és végül elpusztítja a baktériumokat.

2. Tudnivalók a Vantobra alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Vantobra-t:

- ha allergiás (túlérzékeny) a tobramicinre vagy bármilyen, aminoglikozid típusú antibiotikumra vagy a Vantobra (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha ez érvényes Önre, mondja meg kezelőorvosának, mielőtt alkalmazná a Vantobra-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával, ha Önél az alábbi állapotok bármelyike fennállt korábban:

- hallászavarok (beleértve a fülzúgást és a szédülést is),
- vesebetegségek,
- mellkasi szorító érzés,
- véres köpet (felköhögött váladék),
- tartós vagy idővel romló izomgyengeség. Ez a tünet leginkább olyan betegségekkel függ össze, mint pl. a miaszténia (izomgyengeség) vagy a Parkinson-kór.

Ha ezek bármelyike érvényes Önre, mondja meg kezelőorvosának, mielőtt alkalmazná a Vantobra-t.

Ha problémái vannak a hallásával vagy a veseműködésével, kezelőorvosa vérvételre küldheti, hogy figyelemmel kísérhesse a Vantobra mennyiségét a szervezetében.

Ha Önnél vagy családjában anyai ágon úgynevezett mitokondriális mutáció okozta betegséget (egy genetikai betegség) vagy az antibiotikum-kezelés kapcsán kialakult hallásvesztést állapítottak meg, a gyógyszer alkalmazása előtt tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét; bizonyos, a mitokondriumot érintő mutációk növelhetik az ezen gyógyszer okozta hallásvesztés kockázatát. A Vantobra alkalmazása előtt kezelőorvosa genetikai vizsgálatot javasolhat.

A befűvéssel alkalmazott (inhalációs) gyógyszerek mellkasi szorító érzést okozhatnak a légutak beszűkülése miatt, és ez a Vantobra-nál is előfordulhat. Kezelőorvosa megkérheti Önt, hogy a Vantobra alkalmazása előtt alkalmazzon más, megfelelő gyógyszert a légutak kitágítására.

A *Pseudomonas* baktériumtörzsek idővel ellenállóvá válhatnak az antibiotikum kezeléssel szemben. Ez azt jelenti, hogy idővel a Vantobra esetleg nem hat úgy, ahogyan kellene. Beszéljen kezelőorvosával, ha aggódik emiatt.

Ha Ön tobramicint vagy más aminoglikozid antibiotikumot is kap injekcióban, fokozódhat a mellékhatások kockázata, és a kezelőorvosa ezeket megfelelő módon ellenőrizni fogja.

Gyermekek

A gyógyszer nem alkalmazható 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél.

Egyéb gyógyszerek és a Vantobra

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A Vantobra alkalmazása alatt nem szedheti a következő gyógyszereket:

- furoszemid, ami egy vízajtó,
- más, vízajtó hatású gyógyszerek, mint például a karbamid vagy a mannit,
- más, olyan gyógyszerek, amelyek károsíthatják a veséjét vagy a hallását:
 - amfotericin B, cefalotin, polimixinek (ezeket mikrobiális fertőzések kezelésére alkalmazzák), ciklosporin, takrolimusz (ezeket az immunrendszer működésének csökkentésére alkalmazzák). Ezek a gyógyszerek károsíthatják a veséket;
 - platina-vegyületek, mint például a karboplatin és a ciszplatina (ezeket a rák egyes fajtáinak kezelésére alkalmazzák). Ezek a gyógyszerek károsíthatják a veséket vagy a hallást.

Az alábbi gyógyszerek növelhetik a káros hatások kialakulásának esélyét, ha azokat akkor adják Önnek, amikor injekcióban tobramicint vagy más aminoglikozid antibiotikumot is kap:

- kolinészteráz-gátlók, mint például a neosztigmin és a fizosztigmin (ezeket az izomgyengeség kezelésére alkalmazzák) vagy a botulinum toxin. Ezek a gyógyszerek izomgyengeség kialakulását vagy annak romlását okozhatják.

Ha Ön a fenti gyógyszerek közül egyet vagy többet is szed, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt használná a Vantobra-t.

A Vantobra-t nem szabad semmilyen más gyógyszerrel összekevernie vagy hígítania a Tolero inhalátorban, melyet a Vantobra-val együtt kap meg.

Ha több, különböző kezelést is kap a cisztikus fibrózisra, akkor a következő sorrendben kell alkalmaznia azokat:

1. hörgőtágító kezelés, pl. szalbutamol,
2. mellkasi fizioterápia,
3. egyéb inhalációs gyógyszerek,
4. Vantobra.

Kérjük, egyeztesse ezt a sorrendet kezelőorvosával is.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Nem ismert, hogy ha Ön terhes, akkor ennek a gyógyszernek az inhalálása okoz-e mellékhatásokat. Amikor injekcióban adják, a tobramicin és más, aminoglikozid antibiotikumok károsíthatják a magzatot, például süketiséget vagy veseproblémákat okozhatnak.

Ha Ön szoptat, beszélnie kell kezelőorvosával, mielőtt alkalmazná ezt a gyógyszert.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

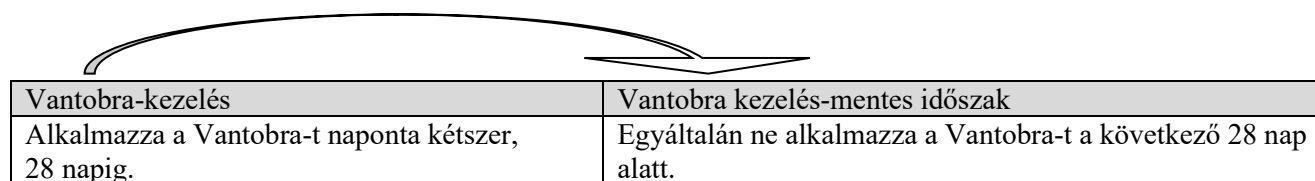
A Vantobra várhatóan nem befolyásolja az Ön gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

3. Hogyan kell alkalmazni a Vantobra-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

Az ajánlott adag két ampulla naponta (egy reggel és egy este), 28 napon keresztül.

- Az adag 6 éves korban és idősebbeknél mindenkinél ugyanaz.
- A Tolero inhalátor segítségével lélegezze be a száján keresztül egy ampulla teljes tartalmát reggel, és egy ampulla tartalmát este.
- Az az ideális, ha az adagok közt eltelt idő a lehető legközelebb van a 12 órához, de legalább 6 órának kell lennie.
- Ha a gyógyszert 28 napon át alkalmazta, akkor 28 napos szünet következik, ami alatt egyáltalán ne inhaláljon Vantobra-t. A szünet után kezdjen egy újabb kúrát (ahogy az ábrán látható).
- Fontos, hogy a 28 napos kezelési időszak alatt folyamatosan, naponta kétszer alkalmazza a gyógyszert, és hogy betartsa a 28 napos kezelési és a 28 napos kezelés-mentes ciklust.



Vantobra-kezelés	Vantobra kezelés-mentes időszak
Alkalmazza a Vantobra-t naponta kétszer, 28 napig.	Egyáltalán ne alkalmazza a Vantobra-t a következő 28 nap alatt.

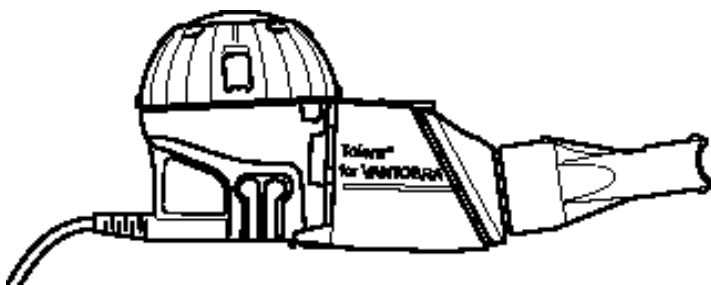
Ismételje meg a ciklust

Folytassa a Vantobra alkalmazását ezen ciklusok szerint, amíg a kezelőorvosa mondja.

Ha kérdése van azzal kapcsolatban, hogy mennyi ideig kell alkalmaznia a Vantobra-t, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészeivel.

A Vantobra előkészítése inhaláláshoz

- A Vantobra-t csak az alábbi képen látható Tolero inhalátorral használja, hogy a megfelelő adagot lélegezhesse be. Ne használja a Tolero inhalátort semmilyen egyéb gyógyszerhez.
- Használat előtt olvassa el az inhalátorhoz mellékelt használati utasítást.



- Rendelkeznie kell egy eTrack vagy eBase áramlásszabályozóval, amit a Tolero kézi porlasztóhoz csatlakoztat. A megfelelő szabályzót felírhatja a kezelőorvosa, vagy külön is megvásárolhatja.
- Szappannal és vízzel alaposan mosson kezet.
- Közvetlenül az inhalálás előtt vegyen ki egy Vantobra-ampullát az alumínium tasakból.
- A többi gyógyszert tartsa hűtőszekrényben, az eredeti dobozában.
- Rakja ki a Tolero inhalátor összes alkatrészét egy tiszta, száraz papírra vagy törölközőre. Ellenőrizze, hogy az inhalátor vízszintes, stabil felületen helyezkedik-e el.
- Állítsa össze a Tolero inhalátort a készülék használati utasításában látható ábra szerint.
- Tartsa az ampullát függőlegesen, és mielőtt a kupakrészt lecsavarja, ütögesse meg óvatosan, hogy ne folyjon ki a tartalma. Töltse egy ampulla teljes tartalmát az inhalátor gyógyszerartályaiba.
- Kezdje el a kezelést, függőleges testtartással ülve, egy jól szellőző helyiségben. Tartsa az inhalátort vízszintesen, és a száján keresztül lélegezzen normálisan. Ne az orrán keresztül lélegezzen! Kényelmesen folytassa a belégzést és kilégzést, amíg be nem fejeződik a kezelés. Ha a gyógyszer teljes mennyiségét inhalálta, a „kezelés befejeződött” hangjelzést fogja hallani.
- Ha bármilyen okból félbe kell szakítania a kezelést, nyomja le, és egy teljes másodpercig tartsa lenyomva az On/Off gombot. A kezelés újratekintéséhez nyomja le, és egy teljes másodpercig tartsa lenyomva ismét az On/Off gombot, majd folytassa az inhalálást.
- A Tolero inhalátort a készülék használati utasításában leírt módon kell megtisztítani és fertőtleníteni.
- Használja a gyógyszerhez mellékelt, új Tolero inhalátort minden újabb kezelési ciklushoz (28 napos kezelési időszakhoz).

Ne használjon más, bevizsgálatlan porlasztórendszert, mert azzal eltérő mennyiségű gyógyszer juthat be a tüdejébe. Emiatt a gyógyszer esetleg kevésbé lesz hatásos és biztonságos.

Ha az előírtnál több Vantobra-t alkalmazott

Amennyiben túl sok Vantobra-t inhalált, a hangja nagyon rekedtté válhat. Mielőbb tájékoztassa a kezelőorvosát. Nem valószínű, hogy a Vantobra lenyelése komoly problémát okoz, mivel a tobramicin rosszul szívódik fel a gyomorból, de ennek ellenére mielőbb tájékoztassa a kezelőorvosát.

Ha elfelejtette alkalmazni a Vantobra-t

Ha elfelejtette alkalmazni a Vantobra-t, és még legalább 6 óra van a következő adagig, alkalmazza az adagot, amilyen hamar csak tudja. Más különben várja meg a következő adagot. Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Vantobra alkalmazását

Hacsak a kezelőorvosa nem utasítja, ne hagyja abba a Vantobra alkalmazását, mivel a tüdőfertőzés elleni kezelés nem lesz megfelelő, és ezért az súlyosbodhat is.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek

- mellkasi szorító érzés nehézlégzéssel (ritka, 1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)
- allergiás reakciók, például csalánkiütés és viszketés (nagyon ritka, 10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)
- csökkent vizeletmennyiség, hányás, zavartság, a lábak, a bokák vagy a lábfej duzzanata, amelyek mind a veseműködés hirtelen romlásának jelei lehetnek (gyakorisága nem ismert).

Ha ezek bármelyikét észleli, hagyja abba a Vantobra alkalmazását, és azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

A cisztikus fibrózisban szenvedő betegeknél a betegség sok tünete jelentkezik. Ezek még a Vantobra alkalmazása alatt is jelentkezhetnek, de ritkábbaknak és enyhébbeknek kell lenniük, mint korábban.

Ha úgy tűnik, hogy tüdőbetegsége romlik, mialatt a Vantobra-t alkalmazza, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

További mellékhatások lehetnek a következők:

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- légszomj
- a hang megváltozása (rekedtség)
- gyakoribb vagy súlyosabb köhögés
- torokfájás

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- gégegyulladás, ami a hang megváltozásával, torokfájással és nyelési nehezítettséggel járhat
- a hang elvesztése
- fejfájás, gyengeség
- orrvérzés, orrfolyás
- fülzúgás (általában átmeneti), hallásvesztés, szédülés
- vér felköhögése, a szokásosnál nagyobb mennyiségű köpet, kellemetlen mellkasi érzés, asztma, láz
- ízérzésvizavar, hányinger, szájüregi fekély, hányás, étvágytalanság
- bőrkiütés
- mellkasi fájdalom vagy a szervezet egészére kiterjedő fájdalom
- rosszabb légzésfunkciós értékek

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- gombás fertőzések a szájüregben és a torokban, pl. szájpenész
- nyirokcsomók megduzzadása
- álmoság
- fülfájás, fülproblémák
- szaporább légzés, alacsony oxigénszint a vérben, orrmelléküreg-gyulladás
- hasmenés, gyomortáji fájdalom

- vörös, gennyes hólyagok, kiütések a bőrön
- csalánkiütés, viszketés
- hátfájás
- rossz közérzet

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Vantobra-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az ampullán, a tasakon vagy a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható: és Felh.:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Ha hűtőszekrény nem áll rendelkezésre (például a gyógyszer szállítása során), a gyógyszert a dobozában legfeljebb 25 °C-on, 4 hétig tárolhatja (akkor is, ha a tasakok fel vannak bontva). Ha a készítményt 4 hétnél tovább tárolta szobahőmérsékleten, a helyi előírásoknak megfelelő módon meg kell semmisíteni.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha úgy látja, hogy zavarossá vált, vagy ha az oldatban részecskék láthatók.

Soha ne tárolja a felbontott ampullát! Az ampullát felbontás után azonnal fel kell használni, és a megmaradt készítményt ki kell dobni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Vantobra

- A készítmény hatóanyaga a tobramicin. Egy ampulla 170 mg tobramicint tartalmaz, amely egy adagnak felel meg.
- Egyéb összetevő(k) (segédanyag[ok]): nátrium-klorid, kalcium-klorid, magnézium-szulfát, injekcióhoz való víz, kénsav és nátrium-hidroxid a pH beállításához.

Milyen a Vantobra külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Vantobra porlasztásra szánt oldat, felhasználásra kész ampullákban van kiszerelve.

A Vantobra átlátszó vagy halványsárga árnyalatú oldat, amely olykor sötétebb sárga színűvé változhat. Ez nem változtatja meg a Vantobra hatásosságát, feltéve, hogy a tárolási előírásokat betartották.

Egy tasakban nyolc ampulla található, amely négy napi kezeléshez elegendő.

A Vantobra a Tolero inhalátorral együtt kerül forgalomba. A doboza két belső dobozt tartalmaz: egyikben a gyógyszer található (56 ampulla porlasztásra szánt oldattal, 7 tasakban), a másikban a porlasztó inhalátor. A kiszerelés egy, 28 napos kezelési ciklushoz elegendő.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Németország

Tel.: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10

Fax: +49 (0) 89 – 74 28 46 30

E-mail: info@paripharma.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a tobramicinre (oldat porlasztásra) (csak a centrális eljárásban engedélyezett készítményre) vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A szakirodalomban elérhető, nephrotoxicitásra vonatkozó adatokra, többek között az egyes esetekben észlelt szoros időbeli összefüggésre és a kezelés megszakítását követően észlelt javulásra tekintettel, a PRAC úgy ítéli meg, hogy a tobramicin (oldat porlasztásra) (csak a centrális eljárásban engedélyezett készítmény) és az akut vesekárosodás közötti ok-okozati összefüggés lehetősége legalábbis észszerűen fennáll.

A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a tobramicin tartalmú készítmények (oldat porlasztásra) (csak a centrális eljárásban engedélyezett készítmény) kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A tobramicinre (oldat porlasztásra) (csak a centrális eljárásban engedélyezett készítmény) vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a tobramicint (oldat porlasztásra) (csak a centrális eljárásban engedélyezett készítmény) tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CHMP a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.