

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Vantobra 170 mg lausn í eimgjafa

2. INNIHALDSLÝSING

Hver stakskammta lykja með 1,7 ml inniheldur 170 mg af tobramycin.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Lausn í eimgjafa.

Litlaus eða gulleit lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Vantobra er ætlað til meðhöndlunar á langvinnri lungnasýkingu af völdum *Pseudomonas aeruginosa* hjá sjúklingum 6 ára og eldri með slímseigjusjúkdóm (cystic fibrosis).

Hafa skal opinberar leiðbeiningar um viðeigandi notkun sýklalyfja í huga.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Skammturinn af Vantobra er sá sami fyrir alla sjúklinga á því aldursbili sem lyfið er samþykkt fyrir, án tillits til aldurs og þyngdar. Ráðlagður skammtur er ein lykja (170 mg/1,7 ml), tvisvar á sólarhring (þ.e. heildar dagskammtur er 2 lykjur) í 28 daga. Skammtana tvo skal nota með því sem næst 12 klst. millibili og ekki með minna en 6 klst. millibili. Vantobra er tekið til skiptis í 28 daga lotum með hléum á milli. Viðhalda skal lotum þar sem lyfið er tekið í 28 daga (meðferðarlota) og hlé gert á meðferð í 28 daga í kjölfarið (meðferðarhlé).

Ef gleymist að nota lyfið

Ef skammtur gleymist og að minnsta kosti 6 klst. eru þangað til nota á næsta skammt, á sjúklingurinn að nota skammtinn til innöndunar eins fljótt og mögulegt er. Ef innan við 6 klst. eru þar til nota á næsta skammt skal sjúklingurinn biðja fram að næsta skammti og ekki nota fleiri skammta til að bæta upp skammtinn sem gleymdist.

Lengd meðferðar

Meðferð skal halda áfram á lotubundinn hátt svo lengi sem lækurinn telur að sjúklingurinn hafi klínískan ávinning af meðferðinni með hliðsjón af því að upplýsingar um öryggi langtímanotkunar Vantobra liggja ekki fyrir. Ef klínísk versnun verður á lungnastarfsemi, skal íhuga viðbótarmeðferð, eða aðra meðferð gegn *pseudomonas* bakteríum. Sjá einnig upplýsingar um klínískan ávinning og þol í köflum 4.4, 4.8 og 5.1.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar (≥65 ára)

Fyrirliggjandi upplýsingar hjá þessum sjúklingahópi eru ekki nægilegar til að hægt sé að mæla með eða gegn aðlögun skammta.

Skert nýrnastarfsemi

Engar upplýsingar liggja fyrir hjá þessum sjúklingahópi til að hægt sé að mæla með eða gegn aðlögun skammta Vantobra. Sjá einnig upplýsingar um eiturverkanir á nýru í kafla 4.4. og upplýsingar um útskilnað í kafla 5.2.

Skert lifrarstarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Þar sem tobramycin umbrotnar ekki, er ekki búist við áhrifum á útsetningu fyrir tobramycin af völdum skertrar lifrarstarfsemi.

Sjúklingar sem gengist hafa undir líffæraígræðslu

Fullnægjandi upplýsingar um notkun tobramycin til innöndunar eftir líffæraígræðslu liggja ekki fyrir. Ekki er hægt að mæla með eða gegn skammtaaðlögun hjá sjúklingum eftir líffæraígræðslu.

Börn

Notkun Vantobra á ekki við hjá börnum yngri en 6 ára.

Lyfjagjöf

Innöndun.

Vantobra er gefið með innöndun með því að nota Tolero eimgjafann sem fylgir með í pakkningunni. Sjá nákvæmar notkunarleiðbeiningar í kafla 6.6.

Vantobra má ekki gefa með neinum öðrum hætti eða með neinu öðru innöndunartæki en því sem fylgir með. Notkun annarra eimgjafa, sem ekki hafa verið prófaðir, getur haft áhrif á dreifingu virka efnisins í lungum. Það getur í kjölfarið breytt verkun og öryggi lyfsins.

Þegar sjúklingar fá fleiri mismunandi innöndunarlyf og lungnasjúkraþjálfun, er mælt með því að Vantobra sé notað síðast.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efni / virku efnunum og hvaða amínóglýkósíðum sem er, eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eituráhrif á heyrnartaug eða innra eyra

Greint hefur verið frá eiturverkunum sem lýsa sér með bæði eitrunaráhrifum á heyrnartaug (heyrnartapi) eða innra eyra (jafnvægisskyn), af völdum amínóglýkósíða til notkunar í æð (*parenteral*). Eiturverkanir á jafnvægisskyn geta komið fram sem svimi, samhfæingarleysi eða sundl. Suð fyrir eyrum getur verið viðvörðunareinkenni um eituráhrif á heyrnartaug eða innra eyra og því þarf að gæta varúðar verði þessa einkennis vart.

Greint var frá eiturverkun á heyrn, sem kom fram sem umkvartanir um heyrnarleysi eða við heyrnarmælingar, af völdum amínóglýkósíða til notkunar í æð og þarf einnig að hafa slíkt í huga við innöndun lyfsins. Í opnum rannsóknum og við reynslu eftir markaðssetningu, hafa einhverjir sjúklingar með

sögu um langvinna eða samhliða notkun amínóglýkósíða sem stungulyfs misst heyrn. Læknar skulu íhuga möguleikann á að amínóglýkósíðar valdi eitúráhrifum á heyrnartaug eða innra eyra og meta starfsemi jafnvægis- og heyrnarfæra á viðeigandi hátt meðan á meðferð með Vantobra stendur.

Hjá sjúklingum sem eru í aukinni áhættu vegna langvinnrar fyrri altækrar (*systemic*) notkunar á amínóglýkósíðum gæti verið nauðsynlegt að íhuga heyrnarmælingu áður en meðferð með Vantobra er hafin. Greini sjúklingur frá suði fyrir eyrum eða heyrnartapi meðan á meðferð með amínóglýkósíðum, ætti að huga að því að fá heyrnarmælingu.

Aukin hætta er á eitúráhrifum á heyrnartaug eða innra eyra hjá sjúklingum með DNA-stökkbreytingar í hvatberum (sérstaklega við 1555 A- til G-skipti hvatbera í 12S rRNA-gení), jafnvel þó gildi amínóglýkósíða í sermi séu innan ráðlagðra gilda við meðferð. Hjá þessum sjúklingum skal íhuga aðra meðferðarvalkosti.

Hjá sjúklingum með sögu í móðurætt um stökkbreytingar sem skipta máli í þessu sambandi eða heyrnartap af völdum amínóglýkósíða skal íhuga aðra meðferðarvalkosti eða erfðarannsóknir fyrir gjöf.

Eiturverkanir á nýru

Greint hefur verið frá eiturverkunum á nýru af völdum amínóglýkósíða til notkunar í æð. Engar eiturverkanir á nýru komu fram í klínískum rannsóknum á tobramycini til innöndunar og Vantobra, hins vegar hefur verið greint frá bráðum nýrnaskaða eftir markaðssetningu við notkun innöndunar tobramycins (sjá kafla 4.8). Gæta skal varúðar þegar Vantobra er ávísað fyrir sjúklinga með þekkta skerðingu á nýrnastarfsemi eða grun um slíkt. Samkvæmt nügildandi klínískum starfsvenjum skal mæla nýrnastarfsemi áður en meðferð er hafin. Endurtaka skal mælingar á þvagefni og kreatíníni eftir hverjar 6 lotur af Vantobra meðferð sem lokið er (180 daga meðferð með amínóglýkósíðum með eimgjafa).

Eftirlit með þéttni tobramycins í sermi

Hafa skal eftirlit með þéttni tobramycins í sermi hjá sjúklingum sem hafa þekkta heyrnarskerðingu eða skerta nýrnastarfsemi, eða grunur leikur á slíku. Ef eiturverkanir á heyrn eða nýru koma fram hjá sjúklingi sem er á meðferð með Vantobra skal stöðva tobramycin meðferð þar til sermisþéttni er komin undir 2 µg/ml.

Sermisþéttni hærri en 12 µg/ml hefur í för með sér eiturverkanir af völdum tobramycins og stöðva skal meðferð ef þéttin fer yfir þessi mörk.

Hafa skal eftirlit með sermisþéttni tobramycins einungis með viðurkenndum aðferðum. Ekki er mælt með blóðsýnatöku með fingurástungu vegna hættu á mengun sýnisins.

Berkjukrampi

Berkjukrampi getur átt sér stað við innöndun lyfja og greint hefur verið frá berkjukrampa við notkun tobramycins með eimgjafa. Veita skal viðeigandi meðferð við berkjukrampa.

Gefa skal fyrsta skammtinn af Vantobra undir eftirliti læknis, eftir notkun berkjuvíkkandi lyfs ef sjúklingurinn er á slíkri meðferð. Mæla skal FEV₁ fyrir og eftir innöndun.

Ef vísbendingar eru um að berkjukrampi sé af völdum meðferðar, ber læknum að íhuga vandlega hvort ávinningur af áframhaldandi meðferð með Vantobra vegi þyngra en áhættan fyrir sjúklinginn. Ef grunur leikur á ofnæmisviðbrögðum skal stöðva meðferð með Vantobra.

Tauga- og vöðvasjúkdómar

Gæta skal mikillar varúðar við notkun Vantobra hjá sjúklingum með tauga- og vöðvasjúkdóma á borð við parkinsonheilkeni (*Parkinsonism*) eða aðra sjúkdóma sem einkennast af vöðvasleni, þ.m.t. vöðvaslensfár,

þar sem amínóglýkósíðar geta aukið máttminnkun vegna mögulegra kúrare-líkra áhrifa á starfsemi tauga og vöðva.

Blóðhósti

Innöndun tobramycin lausna með eimgjafa getur valdið hósta. Aðeins skal hefja meðferð með Vantobra hjá sjúklingum með virkan, alvarlegan blóðhósta ef ávinningurinn af meðferðinni er talinn vega þyngra en hættan á auknum blæðingum.

Myndun ónæmis

Myndun sýklalyfjaónæmrar *P. aeruginosa* og ofanísýkingar af völdum annarra sýkla eru hugsanlegar hættur sem tengjast sýklalyfjameðferð. Myndun ónæmis meðan á innöndunarmeðferð með tobramycin stendur gæti takmarkað meðferðarmöguleikana við bráða versnun. Fylgjast skal með þessu.

Aðrar varúðarráðstafanir

Hafa skal eftirlit með sjúklingum sem fá samhliða meðferð með amínóglýkósíðum í æð (eða öðrum lyfjum sem hafa áhrif á útskilnað um nýru, svo sem þvagræsilyfjum), eftir því sem við á klínískt, m.t.t. hættunnar á samanlögðum eiturverkunum. Þar með talið er eftirlit með sermisþéttni tobramycins.

Ekki eru til gögn um öryggi og verkun hjá sjúklingum með sýkingu af völdum *Burkholderia cepacia*.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Með tilliti til milliverkana tobramycins eftir gjöf í bláæð eða gjöf með úða, er ekki mælt með notkun Vantobra samhliða/eða á eftir öðrum lyfjum sem geta valdið eiturverkunum á nýru eða heyrnartaug, svo sem:

- amfóterícíns B, cefalotins, ciclosporins, tacrolimus, polymyxins (hætta á auknum eiturverkunum á nýru);
- platínusambanda (hætta á auknum eiturverkunum á nýru og á heyrnartaug eða innra eyra);

Ekki er mælt með notkun Vantobra samhliða þvagræsilyfjum (svo sem etakrynsýru, fúrósemíði, úrea eða mannitóli). Slík efнасambönd geta aukið eiturverkanir amínóglýkósíða með því að breyta þéttni sýklalyfjanna í sermi og vefjum (sjá kafla 4.4).

Önnur lyf sem greint hefur verið frá að auki mögulegar eiturverkanir amínóglýkósíða til notkunar í æð eru m.a.:

- andkólinesterasar, botulinum eitur (áhrif á taugavöðvamót).

Í klínískum rannsóknum héldu sjúklingar sem fengu meðferð með tobramycin til innöndunar áfram að taka dornasa alfa, berkjuvíkkandi lyf, barkstera til innöndunar og makrólíða. Ekkert kom fram sem benti til milliverkana við þessi lyf.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun tobramycins í æð á meðgöngu. Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun tobramycins til innöndunar á meðgöngu. Dýrarrannsóknir benda ekki til þess að tobramycin valdi vansköpunum (sjá kafla 5.3). Hins vegar geta amínóglýkósíðar haft skaðleg áhrif á fóstur (t.d. valdið meðfæddu heyrnarleysi og nýrnaskemmdum) ef altæk (*systemic*) þéttni verður há hjá þungaðri konu. Altæk útsetning fyrir lyfinu eftir innöndun Vantobra er mjög lítil (sjá kafla 5.2). Greina verður konum sem nota Vantobra á meðgöngu, eða verða þungaðar meðan þær nota Vantobra, frá mögulegri hættu fyrir fóstrið.

Ekki má nota Vantobra á meðgöngu nema ávinningurinn fyrir móðurina vegi þyngra en hættan fyrir fóstrið eða barnið.

Brjóstagið

Tobramycin skilst út í brjóstamjólk eftir altæka (*systemic*) notkun. Ekki er vitað hve mikið magn tobramycins skilst út í brjóstamjólk eftir innöndun, en talið er að það sé mjög lítið vegna þess hve altæk útsetning er lítil. Vegna mögulegra eituráhrifa á heyrnartaug og innra eyra eða á nýru hjá ungbörnum, skal taka ákvörðun um hvort hætta skuli brjóstagið eða stöðva meðferð með Vantobra með tilliti til þess hve mikilvæg meðferðin er fyrir móðurina.

Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi komu fram í dýrarannsóknunum, hvorki hjá karldýrum né kvendýrum, eftir gjöf undir húð (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vantobra hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanirnar í klínískri samanburðarrannsókn á Vantobra hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm og *P. aeruginosa* sýkingu, voru hósti og raddbreytingar. Aðrar klínískar rannsóknir á tobramycin lausn í eimgjafa nefna raddbreytingar og eyrnasuð sem algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá hjá marktækt fleiri sjúklingum samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Eyrnasuð var tímabundið og leið hjá án þess að hætta þyrfti meðferð með tobramycin.

Í opnum rannsóknum og rannsóknum eftir markaðssetningu hafa sumir sjúklingar með sögu um langvarandi fyrri notkun, eða samhliða notkun amínóglýkósíða í bláæð, orðið fyrir heymartapi. Notkun amínóglýkósíða í æð getur valdið ofnæmi, eituráhrifum á heyrnartaug eða innra eyra og eiturveknum á nýru (sjá kafla 4.4).

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi langtímanotkunar Vantobra (sjá einnig kafla 4.2 og 5.1).

Samantekt á aukaverkunum, sett upp í töflu

Aukaverkanir sem tilkynntar voru við notkun á tobramycin lausn í eimgjafa eru taldar upp í töflu 1.

Aukaverkanirnar eru settar fram samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum. Innan hvers líffæraflokks er aukaverkunum raðað eftir tíðni og eru algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Að auki er samsvarandi tíðniflokkun gefin upp fyrir hverja aukaverkun samkvæmt eftirfarandi venju: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 1 Aukaverkanir

Líffæraflokkur	Tíðniflokkur	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		
	Mjög sjaldgæfar	Barkakýlisbólga
	Koma örsjaldan fyrir	Sveppasýking Þruska í munni
Blóð og eitlar		
	Koma örsjaldan fyrir	Eitlakvilli
Ónæmiskerfi		
	Koma örsjaldan fyrir	Ofnæmi
Efnaskipti og næring		
	Mjög sjaldgæfar	Lystarstol
Taugakerfi		
	Mjög sjaldgæfar	Sundl Raddleysi Höfuðverkur
	Koma örsjaldan fyrir	Svefndrungi
Eyru og vöndarhús		
	Mjög sjaldgæfar	Heyrnartap Eyrnasuð
	Koma örsjaldan fyrir	Eyrnaverkur Eyrnakvilli
Æðar		
	Mjög sjaldgæfar	Blóðhósti Blóðnasir
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
	Sjaldgæfar	Mæði Raddtruflanir Kokbólga Hósti
	Mjög sjaldgæfar	Astmi Lungnakvilli Óþægindi fyrir brjósti Hósti með uppgangi Nefslímubólga Berkjukrampi
	Koma örsjaldan fyrir	Súrefnisskortur Oföndun Skútabólga
Meltingarfæri		
	Mjög sjaldgæfar	Uppköst Særindi í munni Ógleði Bragðskynstruflanir
	Koma örsjaldan fyrir	Niðurgangur Kviðverkir
Húð og undirhúð		
	Mjög sjaldgæfar	Útbrot
	Koma örsjaldan fyrir	Ofsakláði Kláði
Stoðkerfi og bandvefur		
	Koma örsjaldan fyrir	Bakverkur

Nýrna- og þvagfærasjúkdómar		
	Ekki þekkt	Bráður nýrnaskaði (AKI)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
	Mjög sjaldgæfar	Þróttleysi Sótthiti Verkur Brjóstverkur
	Koma örsjaldan fyrir	Lasleiki
Rannsóknaniðurstöður		
	Mjög sjaldgæfar	Lækkuð gildi öndunarmælinga

Börn

Ekki var neinn munur á öryggisupplýsingum hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem fengu Vantobra.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Altækt (systemic) aðgengi tobramycins er lítið eftir gjöf með innöndun. Einkenni ofskömmtnunar með úða geta m.a. verið mikið hæsi.

Ef Vantobra er tekið inn í ógáti er ólíklegt að um eiturvekanir verði að ræða þar sem frásog tobramycins frá heilbrigðum meltingarvegi er lítið.

Ef Vantobra er gefið í ógáti í bláæð geta komið fram teikn og einkenni ofskömmtnunar tobramycins við inndælingu í æð, þ.m.t. sundl, eyrnasuð, svimi, tap á heyrnarskerpu andnauð og/eða vöðvaslakandi áhrif (*neuromuscular blockage*) og skert nýrnastarfsemi.

Bráða eiturvekun skal meðhöndla með því að hætta strax notkun Vantobra og mæla nýrnastarfsemi. Mælingar á styrk tobramycins í sermi kann að hjálpa við eftirlit með ofskömmtnun. Ef um er að ræða ofskömmtnun skal meta möguleika á milliverkun lyfja með breytingum á útskilnaði Vantobra eða annarra lyfja.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bakteriulyf til altækrar notkunar (*systemic use*), önnur aínóglýkósíð.
ATC-flokkur: J01GB01

Verkunarháttur

Tobramycin er aínóglýkósíð sýklalyf myndað af *Streptomyces tenebrarius*. Það verkar fyrst og fremst með því að trufla próteinmyndun sem leiðir til aukins gegndræpis frumuhimunnar, síaukinnar sundrunar á

frumuhylkinu (*cell envelope*) og að lokum til frumudauða. Það er bakteríudrepandi við þéttni sem er jöfn eða örlítið hærri en heftistyrkur.

Næmismörk

Staðfest næmismörk við gjöf tobramycins í æð eiga ekki við um gjöf lyfsins í úðalausn. Í hráka sjúklinga með slímseigjusjúkdóm eru greinileg hamlandi áhrif á líffræðilega virkni amínóglýkósíða til innöndunar. Því er nauðsynlegt að þéttni tobramycins í hráka eftir innöndun tobramycin úða sé tíu til tuttugu-og-fimm sinnum hærri en lágmarksheftistyrkur (MIC) til þess að hamla bæði vexti *P. aeruginosa* og stjórna bakteríudrepandi virkni. Í samanburðarrannsókn höfðu 97% sjúklinga sem fengu tobramycin til innöndunar þéttni í hráka sem var 10 sinnum hærri en mesti lágmarksheftistyrkur *P. aeruginosa* stofna sem ræktuðust frá sjúklingnum og 95% sjúklinga sem fengu tobramycin til innöndunar höfðu þéttni í hráka sem var 25 sinnum hærri en hæsti lágmarksheftistyrkur.

Næmi

Þar sem hefðbundin næmismörk eiga ekki við um lyf til innöndunar verður að gæta varúðar við skilgreiningu örvera í næmar og ónæmar með tilliti til tobramycins til innöndunar.

Í klínískum rannsóknum með TOBI sýndu flestir sjúklingar með *P. aeruginosa* stofna með lágmarksheftistyrk tobramycins $< 128 \mu\text{g/ml}$ við upphaf meðferðar betri lungnastarfsemi eftir meðferð með TOBI. Minni líkur eru á að sjúklingar með *P. aeruginosa* stofna með lágmarksheftistyrk $\geq 128 \mu\text{g/ml}$ við upphaf meðferðar sýni klíniska svörun. Þó varð lungnastarfsemi betri hjá sjö af 13 sjúklingum (54%) í samanburðarrannsókn við lyfleysu, sem greindust með stofna með lágmarksheftistyrk $\geq 128 \mu\text{g/ml}$ á meðan þeir fengu TOBI.

Samkvæmt *in-vitro* niðurstöðum og/eða reynslu fenginni úr klínískum rannsóknum má búast við því að örverur sem valda lungnasýkingum hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sýni eftirfarandi svörun við Vantobra meðferð:

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

Lotubundin meðferð með 28 daga meðferð og 28 daga meðferðarhléi í klínískum rannsóknum hefur sýnt smávægilega, en greinilega hækkun á lágmarksheftistyrk tobramycins, amikacins og gentamicins fyrir þá *P. aeruginosa* stofna sem prófaðir voru. Við hverja 6 mánaða meðferð til viðbótar kom fram hækkun í þrepum af svipaðri stærðargráðu og kom fram í samanburðarrannsóknunum með lyfleysu sem stóðu í 6 mánuði. Algengasta gerð ónæmis fyrir amínóglýkósíðum í *P. aeruginosa* sem einangrast úr sjúklingum með slímseigjusjúkdóm og langvinna sýkingu, er ógegndræpi, sem kemur fram sem minnkað næmi fyrir öllum amínóglýkósíðum. *P. aeruginosa* sem einangrast hefur úr sjúklingum með slímseigjusjúkdóm hefur einnig sýnt aðlögunarónæmi fyrir amínóglýkósíðum, sem einkennist af því að stofnarnir verða aftur næmir þegar notkun sýklalyfsins er hætt.

Aðrar upplýsingar

Engin merki eru um að sjúklingar sem fengu tobramycin lausn í eimgjafa í allt að 18 mánuði væru í meiri hættu á að sýkjast af *B. cepacia*, *S. maltophilia* eða *A. xylosoxidans*, en gera má ráð fyrir hjá sjúklingum sem ekki fá meðferð. *Aspergillus* tegundir fundust oftast í hráka sjúklinga sem fengu meðferð. Hins vegar komu klínískar afleiðingar á borð við berkju- og lungnaofnæmi af völdum aspergillus (Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis, ABPA), sjaldan fram og af svipaðri tíðni og í viðmiðunarhópnum.

Tafla 2: Samanburður á virknigögnum fyrir klíniska rannsókn og viðmiðunarlotur: Vantobra/Tolero eimgjafi¹, og TOBI/PARI LC PLUS².

Virknibreyta/ Samsetning lyfs/búnaðar	Vantobra/Tolero	TOBI/PARI LC PLUS
Heildarmagn gefins lyfs [mg±SD]	96 ± 4,4	101 ± 8,5
Öndunarskammtur < 5 µm [mg±SD]	72 ± 6,5	65 ± 7,1
Hraði lyfjagjafar [mg/mín.]	27 ± 5,0	7 ± 0,9
Loftaflfræðilegt massamiðgildisþvermál [µm ± SD]	3,8 ± 0,3	3,6 ± 0,4
Rúmfræðilegt staðalfrávik ±SD	1,5 ± 0,0	2,3 ± 0,2
Innöndunartími [mín.]	3,9 ± 0,6	15,3 ± 0,6

*Niðurstöður úr mælingum með öndunarhermun og þrepavirkum agnastærðarmæli.

¹ tengt við eBase eða eFlow *rapid* stjórntæki

² tengt við PARI Boy SX loftþjöppu

Hraði lyfjagjafar Vantobra með Tolero eimgjafanum er óháður öndunarmynstri sem notað er, þ.e. fullorðinn eða barn, öfugt við PARI LC PLUS eimgjafann.

Verkun og öryggi

Takmörkuð gögn úr einni klíniskri samanburðarrannsókn, sem náði yfir eina meðferðarlotu, benda til að bættri lungnastarfsemi, umfram upphafsgildi, hafi verið viðhaldið meðan á 28 daga meðferðarlífi stóð. Samkvæmt niðurstöðum rannsóknar 12012.101 jókst áætlað hundraðshlutfall lungnastarfsemi FEV1 samanborið við upphafsgildi um $8,2 \pm 9,4\%$ við notkun Vantobra og um $4,8 \pm 9,6\%$ við samanburðarmeðferð í fyrstu meðferðarlotunni, sem sýndi að verkun var ekki lakari ($p=0,0005$). Fækkun þyrpinga (colony forming units, CFU) sem mælikvarði á bælingu *P. aeruginosa* var sambærileg hjá Vantobra og viðmiðunarlyfinu.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög og dreifing

Gera má ráð fyrir að altæk (systemic) útsetning fyrir tobramycini eftir innöndun Vantobra komi fyrst og fremst frá því sem andað er inn af lyfinu þar sem tobramycin frásogast ekki, svo teljandi sé, þegar það er gefið til inntöku. Innöndun tobramycins veldur mikilli þéttni í hráka en lítilli þéttni í plasma.

Samanburðargögn fyrir úða má finna í töflu 2 í kafla 5.1

Við lok 4 vikna meðferðarlotu með Vantobra (170 mg/1,7 ml tvisvar á dag) hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm, náðist hámarksþéttni tobramycins í plasma (C_{max}) sem nam $1,27 \pm 0,81 \mu\text{g/ml}$ u.þ.b. einni klukkustund eftir innöndun. Þéttni í hráka var meiri og breytilegri, með C_{max} sem nam $1,951 \pm 2,187 \mu\text{g/g}$. Eftir að heilbrigðir sjálfboðaliðar fengu stakan skammt af Vantobra 170 mg nam C_{max} $1,1 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ eftir t_{max} sem nam u.þ.b. 4 klst.

Dreifing

Innan við 10% tobramycins binst próteinum í plasma.

Umbrot

Tobramycin umbrotnar ekki og skilst aðallega út á óbreyttu formi með þvagi.

Brotthvarf

Brotthvarf tobramycins sem gefið er með innöndun hefur ekki verið rannsakað.

Eftir gjöf tobramycins í bláæð verður brotthvarf lyfsins úr blóðrásinni með gauklasíun. Endanlegur helmingunartími tobramycins í sermi er um það bil 2 klukkustundir.

Brotthvarf tobramycins sem frásogast ekki eftir gjöf með innöndun er líklega einkum með hráka.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda til að aðalhættan fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðæfni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska, sé eiturverkanir á nýru og eituráhrif á heyrnartaug eða innra eyra. Í rannsóknum á eiturverkunum við endurtekna skammta kom fram að marklíffæri eitrunar eru nýru og starfsemi snigils og andar. Yfirleitt koma eiturverkanir fram við hærri altæka (systemic) þéttni tobramycins en þá þéttni sem mögulegt er að ná með innöndun ráðlagðra klínískra skammta.

Engar rannsóknir á eiturverkunum á æxlun hafa verið gerðar á tobramycini til innöndunar. Hins vegar olli gjöf tobramycins undir húð, í skömmtum sem námu 100 mg/kg/dag hjá rottum og hámarksþolskammtur sem nam 20 mg/kg/dag hjá kaninum meðan á líffæramyndun stóð ekki eiturverkunum á fóstur. Ekki var hægt að meta vansköpunarmyndandi áhrif við stærri skammta hjá kaninum, þar sem þeir ullu eitrun hjá mæðrunum og fósturláti. Samkvæmt fyrirliggjandi niðurstöðum út dýrarannsóknnum er ekki hægt að útiloka hættu á eituráhrifum (t.d. á heyrnartaug eða innra eyra) af útsetningu fyrir lyfinu í móðurkviði. Gjöf tobramycins undir húð, í skömmtum allt að 100 mg/kg/dag, hafði ekki áhrif á frjósemi, hvorki hjá karlkyns né kvenkyns rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Kalsíumklóríð
Magnesíumsúlfat
Brennisteinssýra (til að stilla sýrustig)
Natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig)
Vatn til inndælingar

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf í eimgjafanum, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár

Nota skal innihald stakskammta lykju strax eftir opnun (sjá kafla 6.6).

Stöðugleiki eftir að pokinn er opnaður: 4 vikur ef geymt við hitastig undir 25 °C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Vantobra er afhent í lykjum úr pólýetýleni (PE) sem pakkað er í innsiglaða álpynnupoka (8 lykjur í hverjum poka).

Ytri askja inniheldur:

- Eina öskju með lyfinu: 56 lykjur með lausn fyrir eimgjafa í 7 pokum.
- Eina öskju með Tolero eimgjafa.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Tæma skal innihald einnar lykju í lyfjahólf Tolero eimgjafans og gefa með innöndun þar til ekkert er eftir af lyfinu í lyfjahólfinu. Hægt er að nota Tolero eimgjafann hvort heldur er með eBase stjórnþæki eða með eTrack stjórnþæki. Virknibreyturnar úr *in vitro* úðagreiningarrannsóknnum eru eins fyrir bæði stjórnþækin.

- Innöndun skal fara fram í vel loftræstu herbergi.
- Eimgjafinn verður að standa láréttur meðan á notkun stendur.
- Sjúklingurinn skal sitja uppréttur meðan á innöndun stendur. Innöndun skal fara fram í einni lotu, án hlés, með eðlilegri öndun.
- Tolero eimgjafann verður að þrifa og sótthreinsa í samræmi við notkunarleiðbeiningar búnaðarins.

Vantobra er litlaus eða gulleit lausn, en einhver breytileiki í lit getur komið fram, sem er ekki vísbending um minnkaða virkni hafi lyfið verið geymt í samræmi við leiðbeiningar.

Vantobra lausn er sæfð vatnslausn sem er eingöngu einnota. Þar sem lykjan inniheldur ekki rotvarnarefni skal nota allt innihald hennar strax eftir að hún er opnuð og farga skal allri ónotaðri lausn. Aldrei skal geyma opnaðar lykjur til seinni tíma nota.

Notið nýjan Tolero eimgjafa, sem fylgir lyfinu, fyrir hverja meðferðarlotu (28 dagar á meðferð).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Þýskaland

Sími.: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10
Bréfasími: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 30
Netfang: info@paripharma.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1350/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. febrúar 2019

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. september 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is/>).

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

PARI Pharma GmbH
Lochhamer Schlag 21
82166 Graefelfing
ÞÝSKALAND

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfsseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 12 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis. Eftir það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Vantobra 170 mg lausn í eimgjafa
Tobramycin

2. VIRK(T) EFNI

Hver lykja með 1,7 ml inniheldur 170 mg af tobramycin.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: natríumklóríð, kalsíumklóríð, magnesíumsúlfat, vatn til inndælingar, brennisteinssýra og natríumhýdroxíð til að stilla sýrustig.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Pakkning inniheldur

- Eina öskju með: 56 lykjum með lausn fyrir eimgjafa í 7 pokum.
- Eina öskju með Tolero eimgjafa.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið bæði fylgiseðil Vantobra og notkunarleiðbeiningar fyrir Tolero eimgjafa fyrir notkun.

Innöndun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymist í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1350/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Vantobra 170 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA SEM INNIHELDUR LYFIÐ

1. HEITI LYFS

Vantobra 170 mg lausn í eimgjafa
Tobramycin

2. VIRK(T) EFNI

Hver lykja með 1,7 ml inniheldur 170 mg af tobramycini.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: natríumklóríð, kalsíumklóríð, magnesíumsúlfat, vatn til inndælingar, brennisteinssýra og natríumhýdroxíð til að stilla sýrustig.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Pakkning inniheldur 56 lykjur með lausn fyrir eimgjafa í 7 pokum.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið bæði fylgiseðil Vantobra og notkunarleiðbeiningar fyrir Tolero eimgjafa fyrir notkun.

Innöndun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymist í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1350/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Vantobra 170 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

POKI

1. HEITI LYFS

Vantobra 170 mg lausn í eimgjafa

Tobramycin

2. VIRK(T) EFNI

Hver lykja með 1,7 ml inniheldur 170 mg af tobramycin.

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: natríumklóríð, kalsíumklóríð, magnesíumsúlfat, vatn til inndælingar, brennisteinssýra og natríumhýdroxíð til að stilla sýrustig.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Inniheldur 8 lykjur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið bæði fylgiseðil Vantobra og notkunarleiðbeiningar fyrir Tolero eimgjafa fyrir notkun.

Innöndun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymist í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1350/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

LYKJA

1. HEITI LYFS

Vantobra 170 mg lausn í eimgjafa
Tobramycin
Til innöndunar

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

PARI Pharma GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Vantobra 170 mg lausn í eimgjafa tobramycin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Vantobra og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Vantobra
3. Hvernig nota á Vantobra
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Vantobra
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Vantobra og við hverju það er notað

Upplýsingar um Vantobra

Vantobra inniheldur sýklalyf sem kallast tobramycin. Það tilheyrir flokki sýklalyfja sem kallast aminóglýkósíð.

Við hverju Vantobra er notað

Vantobra er notað hjá sjúklingum, 6 ára og eldri, með slímseigjusjúkdóm (cystic fibrosis) til að meðhöndla sýkingar af völdum bakteríu sem kallast *Pseudomonas aeruginosa*.

Pseudomonas aeruginosa er baktería sem sýkir oft lungu sjúklinga með slímseigjusjúkdóm einhvern tímann á lífsleiðinni. Ef sýkingin er ekki meðhöndluð á réttan hátt, heldur hún áfram að skemma lungun og veldur frekari öndunarerfiðleikum.

Hvernig Vantobra verkar

Þegar Vantobra er andað inn kemst sýklalyfið beint í lungun þar sem það ræðst á bakteríuna sem veldur sýkingunni. Það verkar með því að trufla framleiðslu próteins sem bakterían þarfnast til að byggja frumuvegg sinn. Þetta skemmir bakteríuna og drepur hana á endanum.

2. Áður en byrjað er að nota Vantobra

Ekki má nota Vantobra:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tobramycin, einhverju sýklalyfi af flokki aminóglýkósíða eða einhverju öðru innihaldsefni Vantobra (talin upp í kafla 6).

Ef þetta á við skal láta lækinn vita áður en Vantobra er notað.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum ef þú hefur einhvern tímann haft einhvern eftirfarandi kvilla:

- heyrnarkvilla (þ.m.t. hljóð í eyrum og sundl)
- nýrnasjúkdóm

- þyngsli fyrir brjósti
- blóð í hráka (því sem þú hóstar upp úr þér)
- vöðvaslappleika sem er viðvarandi eða versnar með tímanum, einkenni sem tengjast aðallega sjúkdómum á borð við vöðvaslen eða parkinsonsjúkdóm.

Ef eitthvað af þessu á við þig skaltu láta lækinn vita áður en Vantobra er notað.

Ef þú átt í vandræðum með heyrn eða starfsemi nýrna kann lækinn að taka blóðsýni til að fylgjast með magni Vantobra í líkamanum.

Ef þú eða skyldfólk þitt í móðurætt eruð með stökkbreytingu í hvatberum (arfbundið ástand) eða heyrnartap af völdum sýklalyfja er þér ráðlagt að upplýsa lækni eða lyfjafræðing um það áður en þú tekur þetta lyf; ákveðnar stökkbreytingar í hvatberum geta aukið hættu á heyrnartapi við notkun þessa lyfs. Lækinn mælir hugsanlega með erfðarannsókn áður en Vantobra er gefið.

Lyf til innöndunar geta valdið þyngslum fyrir brjósti vegna þess að loftvegurinn þrengist og það getur gerst þegar Vantobra er notað. Lækinn kann að biðja þig að nota önnur lyf til að víkka öndunarveginn áður en Vantobra er notað.

Stofnar *Pseudomonas* geta með tímanum orðið ónæmir fyrir meðferð með sýklalyfjum. Það þýðir að verið getur að með tímanum verki Vantobra ekki eins vel og það ætti að gera. Ráðfærðu þig við lækinn ef þú hefur áhyggjur af þessu.

Ef þú ert að nota tobramycin eða annað sýklalyf af flokki amínóglýkósíða sem stungulyf kann það að auka hættuna á aukaverkunum og lækinn mun fylgjast með þeim eins og við á.

Börn

Þetta lyf er ekki ætlað börnum yngri en 6 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Vantobra

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Þú átt ekki að taka eftirfarandi lyf á meðan þú ert á meðferð með Vantobra:

- furosemíð, þvagræsilyf („vatnstafla“)
- önnur lyf með þvagræsandi eiginleika, svo sem úrea eða mannítól
- önnur lyf sem geta skaðað nýrun eða heyrnina:
 - amfótericín B, cefalotin, polymyxin (notuð við örverusýkingum), ciclosporin, tacrolimus (notað til að draga úr virkni ónæmiskerfisins). Þessi lyf geta verið skaðleg fyrir nýrun.
 - platínusambönd svo sem carboplatin og cisplatin (notuð við sumum tegundum krabbameins). Þessi lyf geta verið skaðleg fyrir nýrun eða heyrnina.

Eftirtalin lyf geta aukið líkur á skaðlegum áhrifum ef þau eru gefin samhliða tobramycin eða öðrum sýklalyfjum af flokki amínóglýkósíða á formi stungulyfja:

- andkólinesterasar svo sem neostigmin og pyridostigmin (notað við vöðvaslappleika) eða botulinum eitur. Þessi lyf geta valdið því að vöðvaslappleiki kemur fram eða versnar.

Ef þú ert að nota eitt eða fleiri framangreindra lyfja skaltu ræða það við lækinn áður en þú notar Vantobra.

Ekki má blanda eða þynna Vantobra með öðrum lyfjum í Tolero eimgjafanum, sem fylgir með Vantobra. Ef önnur lyf eru tekin við slímseigisjúkdómi skal taka þau í eftirfarandi röð:

1. Berkjuvíkkandi lyf, svo sem salbútamol
2. Brjóstsjúkraþjálfun
3. Önnur innöndunarlyf

4. Vantobra
Vinsamlegast ráðfærðu þig einnig við lækinn um þessa röð.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ekki er vitað hvort innöndun þessa lyfs á meðgöngu veldur aukaverkunum. Þegar tobramycin og önnur sýklalyf af flokki amínóglýkósíða eru gefin á formi stungulyfja geta þau skaðað fóstur og valdið til dæmis heyrnarleysi og nýrnasjúkdómum.

Ef þú ert með barn á brjósti skaltu ráðfæra þig við lækni áður en þú notar þetta lyf.

Akstur og notkun véla

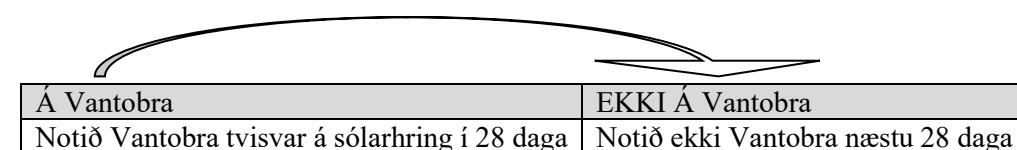
Ekki er búist við að Vantobra hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

3. Hvernig nota á Vantobra

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Ráðlagður skammtur er tvær lykjur á dag (ein að morgni og ein að kvöldi) í 28 daga.

- Skammturinn er sá sami fyrir alla 6 ára og eldri.
- Andaðu öllu innihaldi einnar lykju inn um munninn að morgni og einnar lykju að kvöldi með Tolero eimgjafanum.
- Best er að hafa bilið milli skammtanna eins nærri 12 klukkustundum og mögulegt er, en það verður að vera að minnsta kosti 6 klukkustundir.
- Eftir að lyfið hefur verið notað í 28 daga skal taka 28 daga hlé og á þeim tíma máttu ekki anda inn neinu Vantobra. Eftir hléið hefst síðan önnur umferð (eins og sýnt er).
- Það er mikilvægt að þú notir lyfið tvisvar á sólarhring alla 28 dagana meðan þú ert á meðferð og að þú haldir þig við loturnar sem eru 28 dagar á meðferð / 28 dagar án meðferðar.



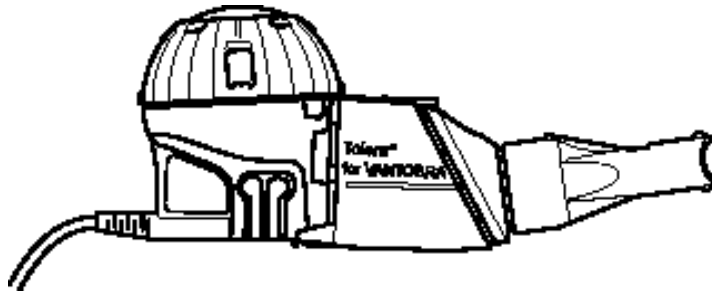
Á Vantobra	EKKI Á Vantobra
Notið Vantobra tvisvar á sólarhring í 28 daga	Notið ekki Vantobra næstu 28 daga

Lota endurtekin

Haltu áfram að nota Vantobra á þennan hátt eins lengi og lækinn mælir fyrir um það. Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þú hefur spurningar um hversu lengi þú eigir að nota Vantobra.

Undirbúningur Vantobra fyrir innöndun

- Notið Vantobra aðeins með Tolero eimgjafanum sem sýndur er á myndinni hér fyrir neðan, til að tryggja að réttum skammti sé andað inn. Ekki má nota Tolero eimgjafann fyrir neitt annað lyf.
- Lesið notkunarleiðbeiningarnar sem fylgja innöndunarbúnaðinum fyrir notkun.



- Gangið úr skugga um að eTrack eða eBase stjórntæki sé til staðar til að tengja við Tolero eimgjafann. Viðkomandi stjórntæki er ávísað af læknum eða það keypt sérstaklega.
- Þvoið hendurnar vel með sápu og vatni.
- Takið eina lykju af Vantobra úr álþynnupokanum rétt fyrir innöndun.
- Geymið afganginn af lyfinu í kæli í upprunalegu öskjunni.
- Leggið alla hluta Tolero eimgjafans á hreinan, þurran pappír eða handklæði. Gangið úr skugga um að eimgjafinn sé á flötu, stöðugu yfirborði.
- Setjið Tolero eimgjafann saman eins og sýnt er í notkunarleiðbeiningum búnaðarins.
- Haldið lykjunni uppréttri og sláið létt á hana áður en efsti hlutinn er snúinn af, til að koma í veg fyrir að slettist úr lykjunni. Tæmið innihald einnar lykju í lyfjahólfið í eimgjafanum.
- Setjist í upprétta stöðu, í vel loftræstu herbergi, áður en meðferð hefst. Haldið eimgjafanum láréttum og andið eðlilega um munninn. Forðist að anda í gegn um nefið. Haldið áfram að anda inn og út á eðlilegan hátt þar til meðferð er lokið. Þegar allt lyfið er búið heyrir hljóð sem táknar að meðferðinni sé lokið.
- Ef nauðsynlegt er að gera hlé á meðferðinni af einhverjum sökum skal halda inni On/Off hnappnum í eina sekúndu. Til að hefja meðferð á ný skal aftur halda inni On/Off hnappnum í eina sekúndu.
- Tolero eimgjafann verður að þrifa og sótthreinsa í samræmi við notkunarleiðbeiningar búnaðarins.
- Notið nýjan Tolero eimgjafa, sem fylgir lyfinu, fyrir hverja meðferðarlötu (28 dagar á meðferð).

Ekki má nota annan eimgjafa, sem ekki hefur verið prófaður, þar sem slíkt getur haft áhrif á magn lyfsins sem nær til lungnanna. Það getur í kjölfarið breytt hversu vel lyfið verkar og hversu öruggt það er.

Ef notaður er stærri skammtur af Vantobra en mælt er fyrir um

Ef þú andar að þér of miklu af Vantobra gætir þú orðið hás. Láttu lækinn vita eins fljótt og mögulegt er. Þó Vantobra sé gleypst er ólíklegt að það valdi alvarlegum vandamálum þar sem tobramycin frásogast illa frá maga, en þú ættir samt að láta lækinn vita eins fljótt og mögulegt er.

Ef gleymist að nota Vantobra

Ef þú gleymir að nota Vantobra og það eru að minnsta kosti 6 klst. þangað til þú átt að nota næsta skammt, skaltu nota skammtinn eins fljótt og mögulegt er. Annars skaltu bíða þar til kemur að næsta skammti. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að nota Vantobra

Ekki á að hætta að nota Vantobra nema lækinn mæli fyrir um það, þar sem annars er lungnasýking þín ekki meðhöndluð á fullnægjandi hátt og hún gæti versnað.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar

- þyngsli fyrir brjósti og erfiðleikar við öndun (mjög sjaldgæfar, koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000)
- ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. útbrot og kláði (koma örsjaldan fyrir, hjá allt að 1 af hverjum 10.000)
- Lítið þvagnagn, uppköst, rugl og bólga í fótleggjum, ökkum eða fótleggjum, þar sem þetta geta verið merki um skyndilega minnkun á nýrnastarfsemi (tíðni ekki þekkt).

Ef eitthvað af þessu kemur fram skaltu hætta að nota Vantobra og láta lækinn tafarlaust vita.

Fólk með slímseigjusjúkdóm getur haft mörg einkenni sjúkdómsins. Þau geta komið fram þrátt fyrir að Vantobra sé notað, en ættu ekki að vera jafn tíð eða verri en áður.

Ef undirliggjandi lungnasjúkdómurinn virðist vera að versna meðan þú notar Vantobra skaltu tafarlaust láta lækinn vita.

Aðrar aukaverkanir geta verið:

Sjaldgæfar (koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100)

- andnauð
- raddbreytingar (hæsi)
- aukinn hósti
- særindi í hálsi

Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000)

- barkakýlibólga (bólga í talfærum sem geta valdið raddbreytingum, særindum í hálsi og kyngingarerfiðleikum)
- raddleysi
- höfuðverkur, slappleiki
- blóðnasir, nefrennsli
- suð fyrir eyrum (oftast tímabundið), heyrnartap, sundl
- blóðugur hósti, meiri hrákamyndun en venjulega, óþægindi fyrir brjósti, astmi, hiti
- breytingar á bragðskyni, ógleði, sár í munni, uppköst, minnkuð matarlyst
- útbrot
- brjóstverkur eða almennur verkur
- versnandi niðurstöður lungnarannsóknar

Koma örsjaldan fyrir (koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000)

- sveppasýkingar í munni eða hálsi, s.s. þruska
- bólga í eitlum
- syfja
- eyrnaverkur, eyrnakvillar
- oföndun, lágt súrefnismagn í blóði, skútabólga
- niðurgangur, verkur í og umhverfis maga
- rauðar bólur, graftarbólur á húð
- ofsakláði, kláði
- bakverkur
- almennur lasleiki

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Vantobra

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetninguna sem tilgreind er á lykjunni eða pokaum eða öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Ef þú hefur ekki aðgang að kæli (t.d. þegar þú ert að flytja lyfið) má geyma öskjuna með lyfinu (jafnvel þó pokarnir hafi verið opnaðir) við hitastig undir 25°C í allt að 4 vikur. Ef lyfið hefur verið geymt við herbergishita lengur en 4 vikur verður að farga því í samræmi við gildandi reglur.

Ekki skal nota lyfið ef það er orðið skýjað, eða ef agnir eru sjáanlegar í lausninni.

Aldrei má geyma opnaðar lykjur. Þegar lykja hefur verið opnuð skal nota innihald hennar strax og farga skal öllum lyfjaleifum.

Ekki má fleygja lyfjum með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Vantobra inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tobramycin. Ein lykja inniheldur 170 mg af tobramycin sem stakan skammt.
- Önnur innihaldsefni (hjálparefni) eru: natríumklóríð, kalsíumklóríð, magnesíumsúlfat, vatn til inndælingar, brennisteinssýra og natríumhýdroxíð til að stilla sýrustig.

Lýsing á útliti Vantobra og pakkningastærðir

Vantobra lausn í eimgjafa er afhent í lykju sem tilbúin er til notkunar.

Vantobra er litlaus eða gulleit lausn sem getur orðið dökkgul. Það breytir ekki verkun Vantobra svo framarlega sem leiðbeiningum um geymsluskilyrði hefur verið fylgt.

Lykjum er pakkað í poka, í einum poka eru 8 lykjur sem samsvarar 4 daga skammti.

Vantobra er fáanlegt með Tolero eimgjafa. Það er afhent í öskju sem inniheldur tvær innri öskjur, eina með lyfinu (56 lykjur með lausn fyrir eimgjafa í 7 pokum), og eina með eimgjafanum. Ein pakkning nægir fyrir eina 28 daga meðferðarlotu.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Þýskaland

Sími: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10
Bréfasími: +49 (0) 89 – 74 28 46 30
Netfang: info@paripharma.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is/>). Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGU Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFANNA

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um reglulega uppfærða öryggisskýrslu(r) (PSUR) fyrir tobramycin (lausn fyrir úðatæki) (eingöngu vara með miðlægt leyfi), eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi gagna um eiturvekanir á nýru úr ritrýndum heimildum, þar á meðal í sumum tilfellum náði tímabundið samband og jákvætt hlé á lyfjagjöf, telur PRAC að orsakasamhengi milli tobramycins (lausnar fyrir úðatæki) (eingöngu vara með miðlægt leyfi) og bráðs nýrnaskaða sé að minnsta kosti raunhæfur möguleiki.

PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta ætti upplýsingum um lyf sem innihalda tobramycin (lausn fyrir úðatæki) (eingöngu vara með miðlægt leyfi) í samræmi við það.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir tobramycin (lausn fyrir úðatæki) (eingöngu vara með miðlægt leyfi) telur CHMP að jafnvægi ávinnings og áhættu af lyfinu(unum) sem innihalda tobramycin (lausn fyrir úðatæki) (eingöngu vara með miðlægt leyfi) sé óbreytt að því gefnu að breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.