

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vantobra 170 mg soluzione per nebulizzatore

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala monodose da 1,7 mL contiene 170 mg di tobramicina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per nebulizzatore.

Soluzione da limpida a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vantobra è indicato per la gestione dell'infezione polmonare cronica dovuta a *Pseudomonas aeruginosa* in pazienti a partire da 6 anni di età affetti da fibrosi cistica (FC).

Gli orientamenti ufficiali in materia di uso corretto degli agenti antibatterici devono essere tenuti in considerazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose di Vantobra è la stessa per tutti i pazienti all'interno della fascia d'età approvata, indipendentemente dall'età o dal peso. La dose raccomandata è di una fiala (170 mg/1,7 mL) somministrata due volte al giorno (ossia una dose giornaliera totale di 2 fiale) per 28 giorni. L'intervallo fra le dosi deve approssimarsi per quanto possibile a 12 ore e non essere meno di 6 ore.

Vantobra viene assunto in cicli alterni di 28 giorni. Devono essere mantenuti un ciclo di 28 giorni di terapia attiva (periodo di trattamento) e 28 giorni di pausa dal trattamento (periodo di non trattamento).

Dosi saltate

Nell'eventualità di una dose dimenticata, se rimangono più di 6 ore fino alla dose successiva, il paziente deve inalare la dose non appena possibile. Se rimangono meno di 6 ore fino alla dose successiva in programma, il paziente deve attendere fino alla prossima dose, senza alcuna inalazione ulteriore per compensare la dose dimenticata.

Durata del trattamento

Il trattamento deve procedere su base ciclica fino a quando il medico ritiene che il paziente tragga beneficio clinico dalla terapia, considerando che non vi sono dati disponibili in merito alla sicurezza a lungo termine di Vantobra. Se è evidente un deterioramento clinico dello stato polmonare, si deve considerare una terapia anti-*pseudomonas* aggiuntiva o alternativa. Vedere anche le informazioni sul beneficio clinico e la tollerabilità ai paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Per questa popolazione non ci sono dati sufficienti che sostengano una raccomandazione a favore o contro un aggiustamento della dose.

Compromissione renale

Per questa popolazione non ci sono dati che sostengano una raccomandazione a favore o contro un aggiustamento della dose di Vantobra. Vedere anche le informazioni sulla nefrotossicità al paragrafo 4.4, e le informazioni sull'eliminazione al paragrafo 5.2.

Compromissione epatica

Non sono stati effettuati studi su pazienti con compromissione epatica. Poiché tobramicina non è metabolizzata, non si prevede un effetto della compromissione epatica sull'esposizione alla tobramicina.

Pazienti dopo trapianto di organi

Non ci sono dati adeguati sull'uso di tobramicina per inalazione nei pazienti sottoposti a trapianto di organi. Nessuna raccomandazione a favore o contro un aggiustamento della dose può essere avanzata per i pazienti successivamente al trapianto di organi.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Vantobra nei bambini di età inferiore a 6 anni.

Modo di somministrazione

Per inalazione.

Vantobra è somministrato per inalazione usando il boccaglio nebulizzatore Tolero, fornito nella confezione. Per le istruzioni dettagliate sull'uso, vedere paragrafo 6.6.

Vantobra non deve essere somministrato per altre vie oppure utilizzando dispositivi diversi da quello fornito nella confezione. L'uso di nebulizzatori diversi e non testati può alterare il deposito del principio attivo in sede polmonare. A sua volta, questo può alterare l'efficacia e la sicurezza del prodotto.

Laddove i pazienti ricevono numerosi medicinali per inalazione e fisioterapia toracica, si raccomanda di usare Vantobra per ultimo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo e a qualsiasi aminoglicoside o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ototossicità

Con gli aminoglicosidi parenterali è stata riportata ototossicità, insorta sia come tossicità uditiva (perdita dell'udito) sia come tossicità vestibolare. La tossicità vestibolare può manifestarsi con vertigini, atassia o capogiro. Il tinnito può essere un segnale di ototossicità e, pertanto, la comparsa di questo sintomo richiede prudenza.

Con gli aminoglicosidi parenterali è stata osservata tossicità uditiva, misurata mediante il riferimento di perdita dell'udito o in base alle valutazioni audiometriche, e può essere considerata anche per la via di somministrazione inalatoria. Negli studi in aperto e nell'esperienza post-marketing, è insorta perdita

dell'udito in alcuni pazienti con anamnesi di utilizzo pregresso o concomitante di aminoglicosidi per via endovenosa. I medici devono prendere in considerazione il potenziale ruolo degli aminoglicosidi nell'esordio di tossicità vestibolare e cocleare, ed eseguire opportune valutazioni della funzionalità uditiva durante la terapia con Vantobra.

Nei pazienti con un rischio predisponente per via di terapia sistemiche pregresse e prolungate con gli aminoglicosidi, può essere necessario considerare una valutazione audiologica prima dell'inizio della terapia con Vantobra. Se un paziente riporta tinnito o perdita dell'udito durante la terapia con aminoglicosidi, il medico deve considerare di effettuare una valutazione audiologica.

Nei pazienti che presentano mutazioni del DNA mitocondriale (in particolare la sostituzione A con G al nucleotide 1555 nel gene 12S rRNA) il rischio di ototossicità è maggiore, anche se i livelli sierici di aminoglicosidi rientrano nell'intervallo raccomandato durante il trattamento. In questi pazienti devono essere considerate opzioni terapeutiche alternative.

Nei pazienti con anamnesi materna di mutazioni rilevanti o di sordità indotta da aminoglicosidi, occorre considerare trattamenti alternativi o test genetici prima della somministrazione.

Nefrotossicità

È stata associata nefrotossicità alla terapia con aminoglicosidi parenterali. Durante gli studi clinici con tobramicina e Vantobra per via inalatoria non sono emerse evidenze di nefrotossicità, tuttavia, con l'uso di tobramicina per via inalatoria nell'esperienza successiva all'immissione in commercio, è stata osservata lesione renale acuta (LRA/AKI) (vedere paragrafo 4.8). Si deve procedere con cautela al momento di prescrivere Vantobra ai pazienti con disfunzione renale nota o sospetta. In base all'attuale pratica clinica, è necessario valutare la funzionalità renale al basale. I livelli di urea e di creatinina devono essere riesaminati dopo 6 cicli completi di terapia con Vantobra (180 giorni di terapia con aminoglicosidi per nebulizzazione).

Monitoraggio delle concentrazioni sieriche di tobramicina

I pazienti con disfunzione uditiva o renale nota o sospetta devono essere monitorati per le concentrazioni sieriche di tobramicina. Se si manifesta oto- o nefrotossicità in un paziente trattato con Vantobra, la terapia con tobramicina deve essere sospesa fino a quando la concentrazione sierica scende al di sotto di 2 µg/mL.

Concentrazioni sieriche superiori a 12 µg/mL sono associate a tossicità da tobramicina e il trattamento deve essere sospeso se le concentrazioni superano tale livello.

La concentrazione sierica di tobramicina deve essere monitorata solo con metodi validati. Il prelievo ematico mediante puntura del dito non è raccomandato, a causa del rischio di contaminazione del campione.

Broncospasmo

Può verificarsi broncospasmo con i medicinali inalatori e ciò è stato riportato con l'uso di tobramicina per nebulizzazione. Il broncospasmo deve essere trattato come opportuno dal punto di vista clinico.

La prima dose di Vantobra deve essere usata sotto supervisione di un medico, dopo somministrazione di un broncodilatatore se questo rientra nell'attuale regime per il paziente. Il FEV₁ (volume espirato forzato nel primo secondo) deve essere misurato prima e dopo la nebulizzazione.

Se vi sono evidenze di broncospasmo indotto dalla terapia, il medico deve valutare attentamente se i benefici dell'uso continuato di Vantobra siano superiori ai rischi per il paziente. Se si sospetta una reazione allergica, Vantobra deve essere sospeso.

Disturbi neuromuscolari

Vantobra deve essere usato con estrema cautela nei pazienti affetti da disturbi neuromuscolari, come morbo di Parkinson o altre condizioni caratterizzate da miastenia, compresa miastenia grave, in quanto gli aminoglicosidi possono aggravare la debolezza muscolare per via di un effetto simil-curaro sulla funzionalità neuromuscolare.

Emottisi

L'inalazione di soluzioni di tobramicina per via inalatoria può indurre un riflesso di tosse. Il trattamento con Vantobra nei pazienti con emottisi attiva severa deve essere intrapreso solo se i benefici terapeutici sono considerati superiori ai rischi di indurre un'ulteriore emorragia.

Sviluppo di resistenza

Lo sviluppo di *P. aeruginosa* resistente agli antibiotici e di superinfezioni da altri agenti patogeni rappresentano rischi potenziali associati alla terapia antibiotica. Lo sviluppo di resistenza durante la terapia con tobramicina per inalazione può limitare le opzioni di trattamento durante le esacerbazioni acute, e deve essere monitorato.

Altre precauzioni

I pazienti che ricevono terapia concomitante con aminoglicosidi parenterali (o qualsiasi altro medicinale con effetti sull'eliminazione renale, come i diuretici) devono essere monitorati in modo clinicamente appropriato, prendendo in considerazione il rischio di tossicità cumulativa. Questo include il monitoraggio delle concentrazioni sieriche di tobramicina.

La sicurezza e l'efficacia nei pazienti con colonizzazione di *Burkholderia cepacia* non sono state studiate.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Sulla base del profilo di interazione per tobramicina in seguito alla somministrazione per via endovenosa e per aerosol, l'uso concomitante e/o sequenziale di Vantobra non è raccomandato con altri medicinali potenzialmente nefrotossici oppure ototossici, ad esempio:

- anfotericina B, cefalotina, ciclosporina, tacrolimus, poliximine (rischio di aumentata nefrotossicità);
- composti del platino (rischio di aumentata nefrotossicità e ototossicità).

L'uso concomitante di Vantobra con composti diuretici (come acido etacrinico, furosemide, urea o mannitolo) non è raccomandato. Tali composti possono potenziare la tossicità degli aminoglicosidi alterando le concentrazioni di antibiotico nel siero e nei tessuti (vedere paragrafo 4.4).

Altri medicinali riportati come in grado di aumentare la potenziale tossicità degli aminoglicosidi somministrati per via parenterale comprendono:

- anticolinesterasi, tossina botulinica (effetti neuromuscolari).

Negli studi clinici, i pazienti che usavano tobramicina per inalazione hanno continuato ad assumere dornase alfa, broncodilatatori, corticosteroidi per inalazione e macrolidi. Non sono state identificate evidenze di interazioni farmacologiche con questi medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso parenterale della tobramicina in donne in gravidanza sono limitati. Non ci sono dati adeguati sull'uso di tobramicina somministrata per inalazione in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali

non indicano un effetto teratogeno della tobramicina (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia, gli aminoglicosidi possono nuocere al feto (per es. sordità congenita e nefrotossicità) quando vengono raggiunte elevate concentrazioni sistemiche nelle donne in gravidanza. L'esposizione sistemica a seguito dell'inalazione di Vantobra è molto bassa (vedere paragrafo 5.2). Se Vantobra viene usato durante la gravidanza, o se la paziente inizia una gravidanza mentre assume Vantobra, deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Vantobra non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il beneficio per la donna superi i rischi potenziali per il feto.

Allattamento

Tobramicina è escreta nel latte materno dopo la somministrazione sistemica. La quantità di tobramicina escreta nel latte materno dopo la somministrazione per inalazione non è nota, sebbene si stimi che sia molto bassa considerando la bassa esposizione sistemica. A causa della potenziale ototossicità e nefrotossicità nei neonati, si deve decidere se sospendere l'allattamento o interrompere il trattamento con Vantobra, tenendo in considerazione l'importanza della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile o femminile negli studi sugli animali, a seguito della somministrazione sottocutanea (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vantobra non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi controllati eseguiti con Vantobra, le reazioni avverse più frequenti nei pazienti affetti da fibrosi cistica con infezione da *P. aeruginosa* sono state tosse e disfonia. Altri studi clinici con le soluzioni di tobramicina per nebulizzatore menzionano casi di disfonia e tinnito come gli eventi indesiderati più frequenti che sono stati segnalati in un numero significativamente maggiore di pazienti rispetto a quelli trattati con placebo. Gli episodi di tinnito sono stati transitori e si sono risolti senza dover sospendere la terapia con tobramicina.

Negli studi in aperto e nell'esperienza successiva all'immissione in commercio, alcuni pazienti con anamnesi di prolungato uso pregresso o concomitante di aminoglicosidi per via endovenosa hanno accusato perdita dell'udito. Gli aminoglicosidi parenterali sono stati associati con ipersensibilità, ototossicità e nefrotossicità (vedere paragrafo 4.4).

Per Vantobra non sono disponibili dati sulla sicurezza a lungo termine (vedere anche paragrafi 4.2 e 5.1).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse al farmaco riportate per tobramicina soluzione per nebulizzatore sono elencate nella Tabella 1.

Le reazioni avverse al farmaco sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA. All'interno di ciascuna classe di sistemi e organi, le reazioni avverse al farmaco sono classificate in ordine di frequenza, partendo dalle reazioni più frequenti. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Inoltre, per ciascuna reazione avversa viene fornita la categoria di frequenza corrispondente, in base alla convenzione seguente: Molto comune ($\geq 1/10$); comune

($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Categoria di frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni		
	Raro	Laringite
	Molto raro	Infezione micotica Candidiasi orale
Patologie del sistema emolinfopoietico		
	Molto raro	Linfoadenopatia
Disturbi del sistema immunitario		
	Molto raro	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
	Raro	Anoressia
Patologie del sistema nervoso		
	Raro	Capogiro Afonìa Cefalea
	Molto raro	Sonnolenza
Patologie dell'orecchio e del labirinto		
	Raro	Perdita dell'udito Tinnito
	Molto raro	Dolore all'orecchio Disturbo dell'orecchio
Patologie vascolari		
	Raro	Emottisi Epistassi
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
	Non comune	Dispnea Disfonia Faringite Tosse
	Raro	Asma Malattia polmonare Fastidio al torace Tosse produttiva Rinite Broncospasmo
	Molto raro	Ipossia Iperventilazione Sinusite
Patologie gastrointestinali		
	Raro	Vomito Ulcerazione della bocca Nausea Disgeusia
	Molto raro	Diarrea Dolore addominale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
	Raro	Eruzione cutanea
	Molto raro	Orticaria Prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
	Molto raro	Dolore dorsale
Patologie renali e urinarie		
	Non nota	Lesione renale acuta (AKI)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		
	Raro	Astenia Piressia Dolore Dolore toracico
	Molto raro	Malessere
Esami diagnostici		
	Raro	Test di funzionalità polmonare diminuito

Popolazione pediatrica

Non vi sono state differenze nel profilo di sicurezza fra la popolazione di pazienti pediatrici e adulti trattata con Vantobra.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

La somministrazione per via inalatoria porta a una bassa biodisponibilità sistemica della tobramicina. I sintomi di sovradosaggio da aerosol possono includere raucedine severa.

In caso di ingestione accidentale di Vantobra, è improbabile che insorga tossicità in quanto tobramicina è scarsamente assorbita dal tratto gastrointestinale integro.

Nell'eventualità di somministrazione inavvertita di Vantobra per via endovenosa, possono verificarsi segni e sintomi di sovradosaggio parenterale di tobramicina, come capogiro, tinnito, vertigini, ipoacusia, distress respiratorio e/o blocco neuromuscolare e compromissione renale.

Il trattamento della tossicità acuta deve comportare l'immediata sospensione di Vantobra e l'esecuzione di test basali per la funzionalità renale. La valutazione delle concentrazioni sieriche di tobramicina può risultare utile nel monitoraggio dei casi di sovradosaggio. Nell'eventualità di qualsiasi sovradosaggio, si deve considerare la possibilità di interazioni farmacologiche, con alterazioni dell'eliminazione di Vantobra o di altri medicinali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico, antibatterici aminoglicosidi, codice ATC: J01GB01

Meccanismo d'azione

Tobramicina è un antibiotico aminoglicosidico prodotto dallo *Streptomyces tenebrarius*. Agisce principalmente interferendo con la sintesi proteica, portando all'alterazione della permeabilità della membrana cellulare, alla progressiva disgregazione della parete cellulare e, in ultima analisi, alla morte cellulare. È battericida a concentrazioni pari o leggermente superiori rispetto alle concentrazioni inibenti.

Breakpoints

I breakpoints di sensibilità stabiliti per la somministrazione parenterale di tobramicina non sono appropriati per la somministrazione per aerosol del medicinale. L'espettorato dei pazienti affetti da fibrosi cistica evidenzia un'azione inibitoria sull'attività biologica locale degli aminoglicosidi per inalazione. Per questo motivo, per la soppressione della crescita di *P. aeruginosa* e il controllo dell'attività battericida è necessario che le concentrazioni nell'espettorato, successivamente al trattamento con tobramicina per inalazione, superino di dieci-venticinque volte la concentrazione minima inibitoria (MIC). Negli studi clinici controllati, il 97% dei pazienti in terapia con tobramicina soluzione per nebulizzatore ha ottenuto concentrazioni nell'espettorato superiore di 10 volte rispetto la MIC più alta di *P. aeruginosa* isolato da colture dei pazienti stessi, mentre il 95% dei pazienti trattati con tobramicina soluzione per nebulizzatore ha ottenuto valori superiori di 25 volte rispetto alla MIC più alta.

Sensibilità

In assenza di breakpoints convenzionali di sensibilità per la via di somministrazione inalatoria, deve essere usata cautela nel definire gli organismi sensibili o non sensibili a tobramicina per inalazione.

Negli studi clinici con tobramicina soluzione per via inalatoria (TOBI), gran parte dei pazienti con isolati di *P. aeruginosa* e MIC di tobramicina < 128 µg/mL al basale dimostravano miglioramenti della funzione polmonare a seguito del trattamento con TOBI. I pazienti con un isolato di *P. aeruginosa* presentanti una MIC ≥ 128 µg/mL al basale hanno meno probabilità di ottenere una risposta clinica. Tuttavia, in sette dei 13 pazienti (54%) all'interno degli studi controllati verso placebo che hanno acquisito isolati con MIC ≥ 128 µg/mL durante l'uso di TOBI sono stati riscontrati miglioramenti nella funzione polmonare.

Sulla base dei dati *in vitro* e/o sull'esperienza dagli studi clinici, è prevedibile che gli organismi associati con infezioni polmonari nella FC risponderanno nel modo seguente alla terapia con Vantobra:

Sensibili	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Non sensibili	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>

Il trattamento con cicli di 28 giorni di trattamento e 28 giorni senza trattamento, nell'ambito degli studi clinici, ha evidenziato un aumento limitato ma chiaro delle MIC di tobramicina, amicacina e gentamicina per gli isolati di *P. aeruginosa* testati. Con ogni 6 mesi di ulteriore terapia sono stati ottenuti aumenti incrementali di portata analoga a quelli osservati nei 6 mesi di studi controllati. Il meccanismo di resistenza prevalente agli aminoglicosidi riscontrato negli isolati di *P. aeruginosa* da pazienti affetti da FC con infezione cronica è l'impermeabilità, definita come generale mancanza di sensibilità a tutti gli aminoglicosidi.

P. aeruginosa isolato dai pazienti con FC, inoltre, ha evidenziato una resistenza adattiva agli aminoglicosidi caratterizzata da reversione alla sensibilità dietro eliminazione dell'antibiotico.

Altre informazioni

Non vi sono evidenze, per i pazienti in trattamento fino a 18 mesi con tobramicina soluzione per nebulizzatore, di un rischio maggiore di acquisizione di *B. cepacia*, *S. maltophilia* o *A. xylosoxidans* rispetto a quanto previsto per i pazienti non trattati. Dall'espettorato dei pazienti in terapia sono state riscontrate più frequentemente specie di *Aspergillus*. Tuttavia, sequele cliniche come la aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA) sono state riportate raramente e con frequenza simile al gruppo di controllo.

Caratteristiche dell'aerosol

Tabella 2: Dati prestazionali comparativi per i lotti di test clinici e di riferimento: Vantobra/boccaglio nebulizzatore Tolero¹ e TOBI/PARI LC PLUS²

Parametro prestazionale/Farmaco/Combinazione di dispositivi*	Vantobra/Tolero	TOBI/PARI LC PLUS
Sostanza attiva totale rilasciata [mg±DS]	96 ± 4,4	101 ± 8,5
Massa di particelle fini < 5 µm [mg±DS]	72 ± 6,5	65 ± 7,1
Velocità di rilascio della sostanza attiva [mg/min]	27 ± 5,0	7 ± 0,9
Diametro aerodinamico mediano di massa [µm ± DS]	3,8 ± 0,3	3,6 ± 0,4
Deviazione standard geometrica ±DS	1,5 ± 0,0	2,3 ± 0,2
Tempo di nebulizzazione [min]	3,9 ± 0,6	15,3 ± 0,6

*Risultati ottenuti dalla simulazione respiratoria e misurazioni con impattatore a cascata.

¹ collegato ad un'unità eBase Controller o eFlow rapid Controller

² collegato ad un compressore PARI Boy SX

La velocità di somministrazione di Vantobra è indipendente dal pattern respiratorio applicato, ossia adulto o bambino, diversamente da quanto accade per il nebulizzatore a getto PARI LC PLUS.

Efficacia e sicurezza clinica

Dati limitati provenienti da uno studio clinico controllato, nell'arco di un ciclo di trattamento, indicano che il miglioramento della funzione polmonare è stato mantenuto sopra al basale nel corso del periodo di 28 giorni senza trattamento.

A seguito dello studio 12012.101, la percentuale di FEV₁ % prevista per il miglioramento della funzione polmonare, a rapporto con il basale, è aumentata di 8,2 ± 9,4% con Vantobra e del 4,8 ± 9,6% con la terapia di riferimento nel primo ciclo di trattamento, mostrando un'efficacia comparabile (p=0,0005). La riduzione di colonie formanti unità (CFU) quale indicatore della soppressione di *P. aeruginosa* è stata rapportabile fra Vantobra e la terapia di riferimento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

Si prevede che l'esposizione sistemica a tobramicina dopo l'inalazione di Vantobra emerga principalmente dalla parte inalata del medicinale, poiché tobramicina non viene assorbita in misura apprezzabile se somministrata per via orale. L'inalazione della tobramicina nebulizzata produce concentrazioni elevate nell'espettorato e bassi livelli nel plasma.

Per i dati comparativi sugli aerosol, vedere Tabella 2, paragrafo 5.1.

Al termine di un ciclo di 4 settimane di somministrazione di Vantobra (170 mg/1,7 mL due volte al giorno) in pazienti con fibrosi cistica, concentrazioni plasmatiche massime ($C_{\max}$) di tobramicina pari a $1,27 \pm 0,81 \mu\text{g/mL}$ sono state raggiunte circa un'ora dopo l'inalazione. Le concentrazioni nell'espettorato erano superiori e più variabili, con una $C_{\max}$ di $1\,951 \pm 2\,187 \mu\text{g/g}$. A seguito della somministrazione di una singola dose di Vantobra 170 mg a volontari sani, $C_{\max}$ di $1,1 \pm 0,4 \mu\text{g/mL}$ è stata raggiunta dopo un $t_{\max}$ di 4 ore circa.

Distribuzione

Meno del 10% di tobramicina si lega alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Tobramicina non è metabolizzata e viene eliminata principalmente in forma immodificata nelle urine.

Eliminazione

L'eliminazione di tobramicina somministrata per inalazione non è stata studiata.

A seguito della somministrazione per via endovenosa, la tobramicina assorbita per via sistemica è eliminata mediante filtrazione glomerulare. L'emivita di eliminazione della tobramicina dal siero è di circa 2 ore.

Tobramicina non assorbita a seguito della somministrazione per inalazione è probabilmente eliminata soprattutto nell'espettorato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici rivelano che il rischio principale per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione e dello sviluppo, consiste nella tossicità renale e nell'ototossicità. Negli studi di tossicità a dosi ripetute, è stato dimostrato che gli organi bersaglio della tossicità sono i reni e le funzioni vestibolari/cocleari. In generale, emerge tossicità con livelli sistemici di tobramicina superiori a quelli ottenibili con l'inalazione della dose clinica raccomandata.

Non sono stati effettuati studi di tossicologia per la riproduzione con tobramicina somministrata per inalazione. La somministrazione sottocutanea a dosi di 100 mg/kg/die nel ratto e la massima dose tollerata di 20 mg/kg/die nel coniglio durante l'organogenesi sono risultate teratogene. Non è stato possibile valutare la teratogenicità a dosi parenterali più elevate nel coniglio, poiché esse hanno indotto tossicità materna e aborti. Sulla base dei dati disponibili dagli animali, il rischio di tossicità (per es. ototossicità) a livelli di esposizione prenatale non può essere escluso. Tobramicina non ha compromesso la fertilità maschile e femminile nel ratto con dosi sottocutanee fino a 100 mg/kg/die.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Calcio cloruro
Magnesio solfato
Acido solforico (per la regolazione del pH)
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)
Acqua per preparati iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali nel nebulizzatore.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Il contenuto di una fiala monodose deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura (vedere paragrafo 6.6).

Stabilità dopo l'apertura della bustina: 4 settimane con conservazione a temperatura inferiore a 25 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Vantobra è fornito all'interno di fiale in polietilene (PE) confezionate in bustine di alluminio sigillate (8 fiale per bustina).

La scatola esterna contiene:

- Una scatola con il medicinale: 56 fiale con soluzione per nebulizzatore all'interno di 7 bustine.
- Una scatola con il boccaglio nebulizzatore Tolero.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il contenuto di una fiala deve essere versato nel recipiente per il farmaco sul boccaglio nebulizzatore Tolero e quindi somministrato per inalazione, fino ad esaurire tutto il farmaco nel recipiente. Il boccaglio nebulizzatore Tolero è azionabile con un'unità di controllo eBase oppure con l'unità di eTrack Controller. I parametri prestazionali emersi dagli studi *in vitro* di caratterizzazione degli aerosol sono identici per le due unità di controllo.

- La nebulizzazione deve avvenire in un locale ben ventilato.
- Il boccaglio nebulizzatore deve essere mantenuto orizzontale durante la procedura.
- Il paziente deve sedersi in posizione dritta durante l'inalazione. L'inalazione deve avvenire respirando in modo normale e senza interruzioni.
- Il boccaglio nebulizzatore Tolero deve essere pulito e disinfettato come descritto nelle istruzioni per l'uso del dispositivo.

Vantobra è una soluzione da limpida a leggermente gialla, tuttavia è possibile osservare una leggera variazione del colore, che non indica perdita di attività purché il prodotto venga conservato come raccomandato.

Vantobra è un medicinale sterile e in soluzione acquosa, esclusivamente monouso. Poiché non contiene conservanti, il contenuto dell'intera fiala deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura, e l'eventuale soluzione non usata deve essere gettata. Le fiale aperte non devono mai essere conservate per essere riutilizzate.

Usare un nuovo boccaglio nebulizzatore Tolero per ogni ciclo di trattamento (28 giorni in trattamento), come fornito con il medicinale.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
82319 Starnberg
Germania

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1350/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 febbraio 2019
Data del rinnovo più recente: 15 settembre 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

PARI Pharma GmbH
Lochhamer Schlag 21
82166 Graefelfing
GERMANIA

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vantobra 170 mg soluzione per nebulizzatore
Tobramicina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni fiala monodose da 1,7 mL contiene 170 mg di tobramicina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio cloruro, calcio cloruro, magnesio solfato, acqua per preparazioni iniettabili, acido solforico e sodio idrossido per l'aggiustamento del pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

La confezione contiene

- Una scatola con: 56 fiale con soluzione per nebulizzatore all'interno di 7 bustine.
- Una scatola con il boccaglio nebulizzatore Tolero.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere sia il foglio illustrativo di Vantobra sia le istruzioni per l'uso del boccaglio nebulizzatore Tolero prima dell'uso.

Per inalazione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
82319 Starnberg
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1350/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Vantobra 170 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERNA CONTENENTE IL MEDICINALE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vantobra 170 mg soluzione per nebulizzatore
Tobramicina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni fiala monodose da 1,7 mL contiene 170 mg di tobramicina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio cloruro, calcio cloruro, magnesio solfato, acqua per preparazioni iniettabili, acido solforico e sodio idrossido per l'aggiustamento del pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

La confezione contiene 56 fiale con soluzione per nebulizzatore all'interno di 7 bustine.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere sia il foglio illustrativo di Vantobra sia le istruzioni per l'uso del boccaglio nebulizzatore Tolero prima dell'uso.

Per inalazione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
82319 Starnberg
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1350/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Vantobra 170 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vantobra 170 mg soluzione per nebulizzatore

Tobramicina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni fiala monodose da 1,7 mL contiene 170 mg di tobramicina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio cloruro, calcio cloruro, magnesio solfato, acqua per preparazioni iniettabili, acido solforico e sodio idrossido per l'aggiustamento del pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Contiene 8 fiale.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere sia il foglio illustrativo di Vantobra sia le istruzioni per l'uso del boccaglio nebulizzatore Tolero prima dell'uso.

Per inalazione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
82319 Starnberg
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1350/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FIALA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vantobra 170 mg soluzione per nebulizzatore
Tobramicina
Per inalazione

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PARI Pharma GmbH

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Vantobra 170 mg soluzione per nebulizzatore Tobramicina

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Vantobra e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Vantobra
3. Come usare Vantobra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vantobra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Vantobra e a cosa serve

Cos'è Vantobra

Vantobra contiene un medicinale chiamato tobramicina. Appartiene a un gruppo di antibiotici chiamati aminoglicosidi.

A cosa serve Vantobra

Vantobra è utilizzato nei pazienti affetti da fibrosi cistica di almeno 6 anni di età, per il trattamento delle infezioni polmonari causate da batteri chiamati *Pseudomonas aeruginosa*.

Pseudomonas aeruginosa è un batterio che infetta frequentemente i polmoni dei pazienti che soffrono di fibrosi cistica durante la loro vita. Se l'infezione non viene trattata in modo corretto, questa continua a danneggiare i polmoni, causando ulteriori problemi respiratori.

Come agisce Vantobra

Quando Vantobra viene inalato, l'antibiotico è in grado di penetrare direttamente nei polmoni e combattere i batteri che causano l'infezione. L'antibiotico agisce interferendo con la produzione delle proteine di cui i batteri hanno bisogno per creare le loro pareti cellulari. Questo danneggia i batteri fino ad ucciderli.

2. Cosa deve sapere prima di usare Vantobra

Non usi Vantobra

- se è allergico a tobramicina, a qualunque tipo di antibiotico aminoglicosidico o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se lei è in questa situazione, informi il medico prima di usare Vantobra.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico se ha mai sofferto dei seguenti disturbi:

- problemi di udito (compresi rumori nelle orecchie e capogiro)
- problemi ai reni
- oppressione toracica
- presenza di sangue nell'espettorato (la sostanza prodotta con la tosse)
- debolezza muscolare prolungata o che peggiora nel tempo - un sintomo legato principalmente a patologie come la miastenia (debolezza muscolare) o al morbo di Parkinson.

Se lei è in una di queste situazioni, informi il medico prima di usare Vantobra.

Se ha problemi di udito o di funzionalità renale, il medico potrà sottoporla a prelievi di sangue per controllare la quantità di Vantobra presente nel suo organismo.

Se lei o i suoi parenti materni avete una malattia da mutazione mitocondriale (una malattia genetica) o perdita dell'udito causata da antibiotici, le consigliamo di informare il medico o il farmacista prima di prendere questo medicinale; alcune mutazioni mitocondriali possono aumentare il rischio di perdita dell'udito con questo medicinale. Il medico potrebbe raccomandare dei test genetici prima della somministrazione di Vantobra.

L'inalazione dei medicinali può causare un senso di oppressione al torace a causa del restringimento delle vie respiratorie, e ciò può accadere con Vantobra. Il medico potrà chiederle di usare altri medicinali opportuni per dilatare le vie respiratorie, prima di usare Vantobra.

Con il passare del tempo, alcuni ceppi di *Pseudomonas* possono diventare resistenti al trattamento con un antibiotico. Questo significa che, a lungo andare, l'efficacia di Vantobra potrebbe ridursi. Informi il medico se questo la preoccupa.

Se lei prende anche tobramicina o un altro antibiotico aminoglicosidico per iniezione, questo potrebbe aumentare il rischio di effetti indesiderati e il medico eseguirà opportuni controlli.

Bambini

Il medicinale non è destinato all'uso nei bambini di età inferiore a 6 anni.

Altri medicinali e Vantobra

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi i medicinali ottenuti senza una prescrizione medica.

Non prenda i seguenti medicinali mentre sta usando Vantobra:

- furosemide, un diuretico
- altri medicinali potenzialmente diuretici, come urea o mannitolo
- altri medicinali che possono danneggiare i reni o l'udito:
 - anfotericina B, cefalotina, polimixine (per il trattamento delle infezioni microbiche), ciclosporina, tacrolimus (per ridurre l'attività del sistema immunitario). Questi medicinali possono danneggiare i reni.
 - composti del platino, come carboplatino e cisplatino (per il trattamento di alcuni tipi di cancro). Questi medicinali possono danneggiare i reni o l'udito.

I seguenti medicinali possono accrescere i rischi di effetti indesiderati, se le vengono somministrati mentre sta prendendo anche tobramicina o un altro antibiotico aminoglicosidico somministrato per iniezione:

- anticolinesterasi, come neostigmina e piridostigmina (per il trattamento della debolezza muscolare), o la tossina botulinica. Questi medicinali possono portare alla comparsa di debolezza muscolare o al suo peggioramento.

Se sta prendendo uno o più dei suddetti medicinali, informi il medico prima di usare Vantobra.

Non misceli né diluisca Vantobra con altri medicinali all'interno del boccaglio nebulizzatore Tolero, fornito con Vantobra.

Se segue varie terapie diverse per la fibrosi cistica, deve prenderle in quest'ordine:

1. Terapia con broncodilatatori, come salbutamolo
2. Fisioterapia toracica
3. Altri medicinali per inalazione
4. Vantobra

Verifichi quest'ordine anche con il medico.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

Non è noto se l'inalazione di questo medicinale durante la gravidanza possa causare effetti indesiderati. Quando vengono somministrati per iniezione, tobramicina e altri antibiotici aminoglicosidici possono danneggiare il feto, ad esempio causando sordità e problemi ai reni.

Se allatta con latte materno, parli con il medico prima di usare questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

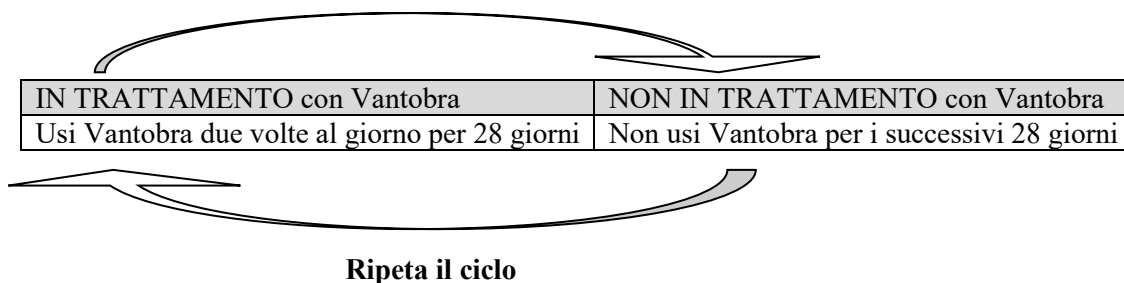
Non si prevede che Vantobra influisca sulla sua capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

3. Come usare Vantobra

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

La dose raccomandata è due fiale al giorno (una al mattino e una alla sera) per 28 giorni.

- La dose è identica per tutte le persone di almeno 6 anni di età.
- Inali con la bocca l'intero contenuto di una fiala al mattino, e di una fiala alla sera, usando il boccaglio nebulizzatore Tolero.
- È consigliabile che trascorrano 12 ore fra una dose e l'altra, ma questo intervallo deve comunque essere di almeno 6 ore.
- Dopo avere usato il medicinale per 28 giorni, smetterà di prenderlo per altri 28 giorni e in questo periodo non inalerà Vantobra. In seguito, inizierà un altro ciclo dopo il periodo di pausa (come mostrato).
- È importante che lei continui ad usare il medicinale due volte al giorno nei 28 giorni di trattamento, e che rispetti il regime di 28 giorni di trattamento / 28 giorni senza trattamento.

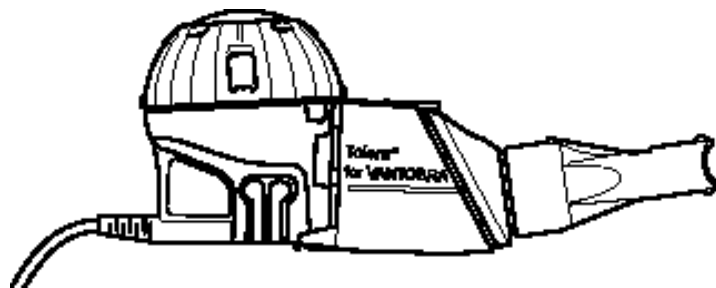


Continui ad usare Vantobra in questo modo ciclico, fino a quando il medico le dirà di farlo.

Se ha qualsiasi dubbio sulla durata dell'uso di Vantobra, si rivolga al medico o al farmacista.

Come preparare Vantobra per l'inalazione

- Usi Vantobra esclusivamente con il boccaglio nebulizzatore Tolero mostrato nell'illustrazione qui sotto, per assicurarsi di inalare la dose corretta. Non usi il boccaglio nebulizzatore Tolero per nessun altro medicinale.
- Legga le istruzioni per l'uso fornite con il boccaglio nebulizzatore prima di utilizzarlo.



- Controlli di avere un'unità di eTrack o eBase Controller a cui collegare il boccaglio nebulizzatore Tolero. La rispettiva unità di controllo può venire prescritta dal medico oppure acquistata separatamente.
- Si lavi bene le mani, con acqua e sapone.
- Estragga una fiala di Vantobra dalla bustina di alluminio appena prima dell'inalazione.
- Conservi il resto del medicinale in frigorifero, nella scatola originale.
- Appoggi tutti i componenti del boccaglio nebulizzatore Tolero su fazzoletti di carta o un panno in tessuto puliti e asciutti. Verifichi che il boccaglio nebulizzatore sia su una superficie piana e stabile.
- Esegua il montaggio del boccaglio nebulizzatore Tolero come illustrato nelle istruzioni per l'uso del dispositivo.
- Tenga la fiala in posizione verticale e la picchietti leggermente prima di rompere la parte superiore, per evitare fuoriuscite di medicinale. Versi il contenuto di una fiala nel recipiente per il medicinale sul boccaglio nebulizzatore.
- Inizi il trattamento sedendosi con la schiena dritta, in un locale ben ventilato. Tenga il boccaglio nebulizzatore in posizione orizzontale e respiri normalmente dalla bocca. Eviti di respirare dal naso. Continui ad inalare e ad espirare senza sforzo, fino al termine del trattamento. Quando tutto il medicinale è stato somministrato, sentirà il segnale acustico a conferma che il trattamento è completo.
- Se per qualunque motivo deve interrompere il trattamento, prema e tenga premuto per un intero secondo il pulsante di accensione On/Off. Per riprendere il trattamento, riprema e tenga premuto per un intero secondo il pulsante di accensione On/Off.
- Il boccaglio nebulizzatore Tolero deve essere pulito e disinfettato come descritto nelle istruzioni per l'uso del dispositivo.
- Usare un nuovo boccaglio nebulizzatore Tolero per ogni ciclo di trattamento (28 giorni in trattamento), come fornito con il medicinale.

Non usi altri sistemi di nebulizzazione non testati, in quanto possono alterare la quantità di medicinale che raggiunge i polmoni. A sua volta, questo può alterare il grado di efficacia del medicinale e la sua sicurezza.

Se usa più Vantobra di quanto deve

Se inala una quantità eccessiva di Vantobra, la sua voce può diventare molto rauca. Informi il medico non appena possibile. Se Vantobra viene ingerito, è improbabile che causi gravi problemi, in quanto tobramicina è scarsamente assorbita dallo stomaco. Tuttavia, informi comunque il medico al più presto.

Se dimentica di usare Vantobra

Se dimentica di usare Vantobra e mancano almeno 6 ore per l'assunzione della dose successiva, usi la sua dose non appena possibile. In caso contrario, attenda fino alla dose successiva. Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Vantobra

Non smetta di usare Vantobra a meno che sia il medico a dirle di farlo, poiché la sua infezione polmonare può non essere sufficientemente sotto controllo e può aggravarsi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi

- costrizione toracica con difficoltà nella respirazione (raro, può manifestarsi fino a 1 persona su 1 000)
- reazioni allergiche, incluse orticaria e sensazione di prurito (molto raro, può manifestarsi fino a 1 persona su 10 000)
- basso volume urinario, vomito, confusione e gonfiore di gambe, caviglie o piedi, poiché questi potrebbero essere segnali di un'improvvisa riduzione della funzione renale (non nota).

Se soffre di uno di questi disturbi, smetta di usare Vantobra e informi immediatamente il medico.

Le persone affette da fibrosi cistica possono avere molti sintomi della malattia. Tali sintomi possono manifestarsi anche durante l'uso di Vantobra, ma non dovrebbero essere così frequenti o peggiori rispetto a prima.

Se la sua malattia polmonare iniziale sembra peggiorare durante il trattamento con Vantobra, informi immediatamente il medico.

Altri effetti indesiderati possono comprendere:

Non comune (può manifestarsi fino a 1 persona su 100)

- fiato corto
- alterazione della voce (raucedine)
- tosse aumentata
- mal di gola

Raro (può manifestarsi fino a 1 persona su 1 000)

- laringite (infiammazione della laringe che può causare alterazione della voce, mal di gola e deglutizione difficoltosa)
- perdita della voce
- mal di testa, debolezza
- sangue dal naso, naso che cola
- ronzio nelle orecchie (normalmente transitorio), perdita dell'udito, capogiro
- tosse sanguinolenta, maggiore produzione di espettorato del normale, fastidio al torace, asma, febbre
- disturbi del gusto, sensazione di star male (nausea), ulcere della bocca, vomito, perdita di appetito
- eruzione cutanea
- dolore al torace o generalizzato
- peggioramento degli esiti dei tests per la funzione polmonare

Molto raro (può manifestarsi fino a 1 persona su 10 000)

- infezioni fungine della bocca o della gola, ad esempio mugghetto
- gonfiore delle ghiandole linfatiche
- sonnolenza
- dolore all'orecchio, problemi alle orecchie
- iperventilazione, bassi livelli di ossigeno nel sangue, sinusite

- diarrea, dolore all'interno e attorno allo stomaco
- pustole rosse e papule sulla pelle
- orticaria, sensazione di prurito
- mal di schiena
- sensazione generalizzata di stare poco bene

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Vantobra

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla fiala, sulla bustina o sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Se non dispone di un frigorifero (ad esempio quando sta trasportando il medicinale), è possibile conservare la scatola con il medicinale (anche se le bustine sono aperte) a temperatura inferiore ai 25°C per un massimo di 4 settimane. Se il medicinale è stato conservato a temperatura ambiente per oltre 4 settimane, deve essere gettato nel rispetto della normativa locale vigente.

Non usi questo medicinale se nota che è diventato torbido, o se la soluzione contiene particelle.

Non conservare mai una fiala aperta. Dopo l'apertura, la fiala deve essere usata immediatamente e l'eventuale prodotto rimasto deve essere gettato.

Non getti alcun medicinale nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Vantobra

- Il principio attivo è tobramicina. Una fiala contiene 170 mg di tobramicina come singola dose.
- Gli altri componenti sono: sodio cloruro, calcio cloruro, magnesio solfato, acqua per preparazioni iniettabili, acido solforico e sodio idrossido per la regolazione del pH.

Descrizione dell'aspetto di Vantobra e contenuto della confezione

Vantobra soluzione per nebulizzatore viene fornito all'interno di una fiala pronta per l'uso.

Vantobra è una soluzione da incolore a leggermente gialla, e il suo colore può variare a un giallo più scuro. Questo non cambia il modo in cui Vantobra agisce, purché le istruzioni per la conservazione siano state rispettate.

Otto fiale sono confezionate all'interno di una bustina che corrisponde a quattro giorni di trattamento.

Vantobra è disponibile unitamente al boccaglio nebulizzatore Tolero. È fornito in una scatola, contenente a sua volta due scatole interne: una con il medicinale (56 fiale di soluzione per nebulizzatore, in 7 bustine) e una con il boccaglio nebulizzatore. Una confezione è sufficiente per un ciclo di trattamento di 28 giorni.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
82319 Starnberg
Germania

Tel.: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10

Fax: +49 (0) 89 – 74 28 46 30

E-Mail: info@paripharma.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per tobramicina (soluzione per nebulizzatore) (solo per il prodotto autorizzato con procedura centralizzata), le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

Sulla base dei dati disponibili in letteratura sulla nefrotossicità, inclusi in alcuni casi una stretta relazione temporale e l'interruzione (*positive dechallenge*), il PRAC ritiene che una relazione causale tra tobramicina (soluzione per nebulizzatore) (solo per il prodotto autorizzato con procedura centralizzata) e lesione renale acuta (AKI) costituisca almeno una plausibile possibilità.

Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto relative ai prodotti contenenti tobramicina (soluzione per nebulizzatore) (solo per il prodotto autorizzato con procedura centralizzata) devono essere di conseguenza modificate.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su tobramicina (soluzione per nebulizzatore) (solo per il prodotto autorizzato con procedura centralizzata), il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti tobramicina (soluzione per nebulizzatore) (solo per il prodotto autorizzato con procedura centralizzata) sia invariato, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.