

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vantobra 170 mg šķīdums izsmidzināšanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra 1,7 ml vienas devas ampula satur 170 mg tobramicīna (*tobramycin*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums izsmidzināšanai.

Bezkrāsains līdz viegli iedzeltens šķīdums

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vantobra ir paredzēts lietošanai *Pseudomonas aeruginosa* izraisītas hroniskas plaušu infekcijas ārstēšanai 6 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar cistisko fibrozi (CF).

Jāievēro oficiālās vadlīnijas par pareizu antibakteriālo līdzekļu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Visiem pacientiem apstiprinātajā vecuma diapazonā tiek lietota viena un tā pati Vantobra deva neatkarīgi no vecuma vai ķermeņa masas. Ieteicamā deva ir viena ampula (170 mg/1,7 ml) divas reizes dienā (t.i., kopējā dienas deva ir divas ampulas) 28 dienas. Starplaikam starp devu ievadīšanu jābūt pēc iespējas tuvāk 12 stundām un ne mazākam kā 6 stundas.

Vantobra lieto intermitējošu 28 dienu ciklu veidā. 28 dienas tiek veikta aktīva ārstēšana (ārstēšanas periods), un 28 dienas ārstēšana netiek veikta (periods bez ārstēšanas).

Devas izlaišana

Ja tiek izlaista deva un līdz nākamajai devai atlikušas vismaz 6 stundas, pacientam pēc iespējas ātrāk jāinhalē deva. Ja līdz nākamajai ieplānotajai devai atlikušas mazāk nekā 6 stundas, pacientam jāgaida līdz nākamajai devai, un nedrīkst inhalēt lielāku devu, lai aizvietotu izlaisto devu.

Ārstēšanas ilgums

Ārstēšana jāturpina atbilstoši klīniskajām indikācijām, ievērojot cikliskuma principu, tik ilgi, kamēr ārsts uzskata, ka ārstēšana pacientam dod labumu, ņemot vērā to, ka nav pieejami drošuma dati par ilgstošu Vantobra lietošanu. Ja pulmonālais stāvoklis acīmredzami pasliktinās, jāapsver papildu vai citas pretpseidomonu terapijas lietošana. Informāciju par klīnisko ieguvumu un panesamību skatīt arī 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadus veci)

Dati, kas atbalstītu devas pielāgošanu šai populācijai nav pietiekami.

Nieru darbības traucējumi

Dati, kas atbalstītu Vantobra devas pielāgošanu šai populācijai nav pieejami. Lūdzu, skatīt arī informāciju par nefrotoksicitāti 4.4. apakšpunktā un informāciju par ekskrēciju 5.2. apakšpunktā.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem pētījumi nav veikti. Tā kā tobramicīns netiek metabolizēts, nav paredzams, ka aknu darbības traucējumi varētu ietekmēt tobramicīna iedarbību.

Pacienti pēc orgānu transplantācijas

Nav pietiekamu datu par inhalējamā tobramicīna lietošanu pacientiem pēc orgānu transplantācijas.

Pacientiem pēc orgānu transplantācijas ieteikumus par devas pielāgošanu nevar sniegt.

Pediātriskā populācija

Vantobra nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 6 gadiem.

Lietošanas veids

Inhalācijām.

Vantobra lieto inhalāciju veidā, izmantojot iepakojumam pievienoto *Tolero* smidzinātāja ierīci. Sīkākus norādījumus par lietošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

Vantobra nedrīkst ievadīt jebkādā citā veidā vai izmantojot jebkuru citu ierīci kā tikai ar iepakojumam pievienoto. Citas, nepārbaudītas smidzinātāja ierīces izmantošana var izmainīt aktīvās vielas nogulsnešanos plaušās. Tas, savukārt, var izmainīt zāļu efektivitāti un drošumu.

Ja pacienti saņem vairākas inhalāciju veidā lietojamās zāles un elpceļu fizioterapiju, Vantobra ieteicams lietot kā pēdējo.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un jebkuru aminoglikozīdu, vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ototoksicitāte

Lietojot aminoglikozīdus parenterāli, ziņots par ototoksicitāti, kas izpaužas gan kā dzirdes toksicitāte (dzirdes zudums), gan vestibulāra toksicitāte. Vestibulārā toksicitāte var izpausties kā vertigo, ataksija vai reibonis. Troksnis ausīs var būt ototoksicitātes pirmais simptoms, un tāpēc, parādoties šim simptomam, jāievēro piesardzība.

Lietojot aminoglikozīdus parenterāli, novērota dzirdes toksicitāte – vai nu sūdzības par dzirdes zudumu, vai izmaiņas audiometriskajā izmeklēšanā, un šādas toksicitātes iespēja jāapsver arī, lietojot zāles inhalāciju veidā. Atklātos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā dažiem pacientiem, kuri iepriekš ilgstoši lietojuši vai šobrīd vienlaicīgi lieto intravenozus aminoglikozīdus, radies dzirdes zudums. Ārstiem jāņem vērā aminoglikozīdu iespējamā vestibulārā un kohleārā toksicitāte, un Vantobra terapijas laikā atbilstoši jānovērtē dzirdes funkcija.

Pacientiem, kuriem iepriekšējas ilgstošas sistēmiskas aminoglikozīdu terapijas dēļ pastāv predispozīcijas risks, pirms Vantobra terapijas uzsākšanas var būt nepieciešams apsvērt dzirdes izmeklēšanu. Ja pacients aminoglikozīdu terapijas laikā ziņo par troksni ausīs vai dzirdes zudumu, ārstam jāapsver nosūtīšana uz dzirdes izmeklēšanu.

Pat tad, ja aminoglikozīdu koncentrācija serumā ārstēšanas laikā ir ieteicamajās robežās, pacientiem ar mitohondriālām DNS mutācijām (it īpaši nukleotīda 1555 A līdz G substitūciju 12S rRNS gēnā) ir palielināts ototoksicitātes risks. Šādiem pacientiem jāapsver citas ārstēšanas iespējas.

Pacientiem ar attiecīgām mutācijām vai aminoglikozīdu izraisītu kurlumu mātes anamnēzē pirms zāļu nozīmēšanas jāapsver citas terapijas vai ģenētiskie izmeklējumi.

Nefrotoksicitāte

Parenterāla aminoglikozīdu terapija ir saistīta ar nefrotoksicitāti. Inhalējama tobramicīna un Vantobra klīniskajos pētījumos netika ziņots par nefrotoksicitāti, tomēr inhalējama tobramicīna pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par akūtu nieru bojājumu (ANB) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Izrakstot Vantobra pacientiem ar zināmu nieru disfunkciju vai aizdomām par to, jāievēro piesardzība. Atbilstoši pašreizējai klīniskai praksei jānosaka nieru funkcija sākuma stāvoklī. Ik pēc 6 pilniem Vantobra terapijas cikliem (izsmidzināma aminoglikozīda terapija 180 dienas) atkārtoti jānosaka urīnvielas un kreatinīna koncentrācija.

Tobramicīna seruma koncentrācijas uzraudzība

Pacientiem, kuriem ir dzirdes vai nieru disfunkcija vai aizdomas par to, jāuzrauga tobramicīna koncentrācija serumā. Ja pacientam, kurš lieto Vantobra, parādās ototoksicitāte vai nefrotoksicitāte, tobramicīna terapija jāpārtrauc, kamēr koncentrācija serumā samazinās līdz rādītājam, kas mazāks par 2 µg/ml.

Koncentrācija serumā, kas lielāka nekā 12 µg/ml, ir saistīta ar tobramicīna toksicitāti, un ārstēšana jāpārtrauc, ja koncentrācija pārsniedz šo līmeni.

Tobramicīna koncentrācija serumā jāuzrauga, izmantojot tikai validētas metodes. Asins parauga ņemšana no pirksta nav ieteicama, jo pastāv parauga kontaminācijas risks.

Bronhospazma

Ieelpojot zāles, var rasties bronhospazma, un par to ir ziņots, lietojot izsmidzināmu tobramicīnu. Bronhospazma atbilstoši jāārstē.

Pirmā Vantobra deva jālieto ārsta uzraudzībā pēc bronhodilatatora lietošanas, ja tas ietilpst pacienta pašreizējās terapijas shēmā. Pirms un pēc izsmidzināšanas jānosaka FEV₁.

Ja pastāv norādes par terapijas izraisītu bronhospazmu, ārstam rūpīgi jāizvērtē, vai ieguvums no Vantobra terapijas turpināšanas atsver riskus pacientam. Ja pastāv aizdomas par alerģisku reakciju, Vantobra lietošana jāpārtrauc.

Neiromuskulāri traucējumi

Vantobra jālieto īpaši piesardzīgi pacientiem ar neiromuskulāriem traucējumiem, piemēram, parkinsonismu, vai citiem stāvokļiem, kuriem raksturīga miastēnija, tai skaitā *myasthenia gravis*, jo aminoglikozīdi var pastiprināt muskuļu vājumu to iespējamās kurārei līdzīgās iedarbības uz neiromuskulāro funkciju dēļ.

Asins atklepošana

Izsmidzināmā tobramicīna šķīduma inhalācija var ierosināt klepus refleksu. Pacienti ar aktīvu, smagu asins atklepošanu Vantobra terapija jāuzsāk tikai tad, ja ārstēšanas ieguvumi atsver iespējamās turpmākas asiņošanas izraisīšanas risku.

Rezistences veidošanās

Ar antibakteriālo terapiju saistītie iespējamie riski ietver pret antibakteriāliem līdzekļiem rezistentas *P. aeruginosa* veidošanos un superinfekciju ar citiem patogēniem. Rezistences veidošanās inhalējamā tobramicīna terapijas laikā var ierobežot ārstēšanas iespējas akūtu paasinājumu gadījumā; tas ir jāuzrauga.

Citi piesardzības pasākumi

Pacienti, kuri vienlaicīgi lieto parenterālu aminoglikozīdu terapiju (vai jebkuras zāles, kas ietekmē ekskrēciju caur nierēm, piemēram, diurētiskos līdzekļus), atbilstoši klīniski jāuzrauga, ņemot vērā kumulatīvās toksicitātes risku. Tas ietver tobramicīna seruma koncentrācijas uzraudzību.

Pacienti, kuriem ir kolonizācija ar *Burkholderia cepacia*, lietošanas drošums un efektivitāte nav pētīta.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Ņemot vērā tobramicīna mijiedarbības profilu pēc intravenozas un inhalācijas veida lietošanas, nav ieteicama vienlaicīga un/vai secīga Vantobra lietošana ar zālēm, kurām piemīt nefrotoksiska vai ototoksiska iedarbība, piemēram:

- amfotericīnu B, cefalotīnu, ciklosporīnu, takrolīmu, polimiksīniem (nefrotoksicitātes palielināšanās risks);
- platīna savienojumiem (nefrotoksicitātes un ototoksicitātes palielināšanās risks).

Vienlaicīga Vantobra lietošana ar diurētiskiem līdzekļiem (piemēram, etakrīnskābi, furosemīdu, urīnvielu vai mannītu) nav ieteicama. Šie savienojumi var palielināt aminoglikozīdu toksicitāti, izmainot antibakteriālo līdzekļu koncentrācijas serumā un audos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citas zāles, par kurām ziņots, ka tās palielina iespējamu parenterāli ievadītu aminoglikozīdu toksicitāti:

- antiholīnesterāzes, botulīna toksīns (neiromuskulārā iedarbība).

Klīniskajos pētījumos pacienti, kuri lietoja tobramicīna inhalācijas, turpināja lietot alfa dornāzi, bronhodilatatorus, inhalējamās kortikosteroīdus un makrolīdus. Mijiedarbība ar šīm zālēm netika konstatēta.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par tobramicīna parenterālu lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pietiekami dati par tobramicīna inhalācijas lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tobramicīna teratogēnu iedarbību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tomēr aminoglikozīdi var radīt kaitējumu auglim (piem., iedzimtu kurlumu un nefrotoksicitāti), ja grūtniecības laikā tiek sasniegta augsta sistēmiskā koncentrācija. Sistēmiskā iedarbība pēc Vantobra inhalācijas ir ļoti maza (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ja Vantobra lieto grūtniecības laikā vai ja pacientei iestājas grūtniecība Vantobra terapijas laikā, viņa jāinformē par iespējamo kaitējumu auglim.

Vantobra grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien ieguvums mātei nepārsniedz riskus auglim vai bērnam.

Barošana ar krūti

Tobramicīns izdalās cilvēka pienā pēc sistēmiskas lietošanas. Tobramicīna daudzums, kas izdalās cilvēka pienā pēc lietošanas inhalācijas veidā, nav zināms, tomēr paredzams, ka tas ir ļoti neliels, ņemot vērā mazo

sistēmisko iedarbību. Tā kā pastāv iespējama ototoksicitāte un nefrotoksicitāte bērnam, lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt terapiju ar Vantobra jāpieņem, izvērtējot ārstēšanas nozīmīgumu mātei.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem pēc subkutānas ievadīšanas nav konstatēta ietekme uz tēviņu vai mātišu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vantobra neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Kontrolētos Vantobra klīniskos pētījumos cistiskās fibrozes pacientiem ar *P. aeruginosa* infekciju visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija klepus un disfonija. Citos klīniskajos pētījumos ar tobramicīna šķīdumu izsmidzināšanai disfonija un troksnis ausīs ir minētas kā visbiežākās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots ievērojami vairāk pacientu salīdzinājumā ar tiem, kuri tika ārstēti ar placebo. Troksnis ausīs bija pārejošs un izzuda bez tobramicīna terapijas pārtraukšanas.

Atklātajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā dažiem pacientiem, kuri kādreiz ilgstoši intravenozi lietojuši aminoglikozīdus vai pacientiem, kuri vienlaicīgi intravenozi lieto aminoglikozīdus, konstatēts dzirdes zudums. Aminoglikozīdu parenterāla lietošana ir saistīta ar paaugstinātu jutību, ototoksicitāti un nefrotoksicitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Drošuma dati par ilgstošu Vantobra lietošanu nav pieejami (skatīt arī 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā minētas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot tobramicīna šķīdumu izsmidzināšanai.

Nevēlamās blakusparādības sakārtotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai. Katrā orgānu sistēmu klasifikācijas grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to sastopamības biežuma secībā, vispirms minot visbiežāk sastopamās reakcijas. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Turklāt ir minēta atbilstošā sastopamības biežuma kategorija, izmantojot šādas definīcijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežuma grupa	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas		
	Reti	Laringīts
	Ļoti reti	Sēnīšu infekcija Mutes kandidoze
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
	Ļoti reti	Limfadenopātija
Imūnās sistēmas traucējumi		
	Ļoti reti	Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
	Reti	Anoreksija

Nervu sistēmas traucējumi		
	Reti	Reibonis Afonija Galvassāpes
	Ļoti reti	Miegainība
Ausu un labirinta bojājumi		
	Reti	Dzirdes zudums Troksnis ausīs
	Ļoti reti	Ausu sāpes Ausu bojājumi
Asinsvadu sistēmas traucējumi		
	Reti	Asins atklepošana Deguna asiņošana
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
	Retāk	Elpas trūkums Disfonija Faringīts Klepus
	Reti	Astma Plaušu slimība Diskomforta sajūta krūšu kurvī Produktīvs klepus Rinīts Bronhospazma
	Ļoti reti	Hipoksija Hiperventilācija Sinusīts
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		
	Reti	Vemšana Čūlas mutē Slikta dūša Disgeizija
	Ļoti reti	Caureja Sāpes vēderā
Ādas un zemādas audu bojājumi		
	Reti	Izsitumi
	Ļoti reti	Nātrene Nieze
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
	Ļoti reti	Muguras sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		
	Nav zināms	Akūts nieru bojājums (ANB)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
	Reti	Astēnija Drudzis Sāpes Sāpes krūšu kurvī
	Ļoti reti	Savārgums

Izmeklējumi		
	Reti	Plaušu funkcionālo testu pasliktināšanās

Pediatriskā populācija

Pediatriskiem un pieaugušiem pacientiem, kuri ārstēšanā lietoja Vantobra, netika konstatētas atšķirības drošuma profilā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ievadot inhalāciju veidā, tobramicīnam ir maza sistēmiskā biopieejamība. Aerosola pārdozēšanas simptomi var ietvert smagu aizsmakumu.

Nejaušas Vantobra norīšanas gadījumā toksicitātes veidošanās ir maz ticama, jo tobramicīns slikti uzsūcas no nebojāta kuņģa-zarnu trakta.

Nejaušas Vantobra intravenozas ievadīšanas gadījumā var rasties parenterālas tobramicīna pārdozēšanas pazīmes un simptomi, tai skaitā reibonis, troksnis ausīs, vertigo, dzirdes asuma zudums, elpošanas distress un/vai neiromuskulārā blokāde, un nieru darbības traucējumi.

Akūta toksicitāte jāārstē, nekavējoties pārtraucot Vantobra lietošanu, kā arī jāveic sākotnējās nieru funkcijas testi. Veicot pārdozēšanas uzraudzību, var palīdzēt tobramicīna seruma koncentrācijas noteikšana. Jebkādas pārdozēšanas gadījumā jāņem vērā iespējamā zāļu mijiedarbība un izmaiņas Vantobra vai citu zāļu eliminācijā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie antibakteriālie līdzekļi, aminoglikozīdu antibakteriālie līdzekļi.

ATĶ kods: J01GB01

Darbības mehānisms

Tobramicīns ir aminoglikozīdu grupas antibakteriāls līdzeklis, kas iegūts no *Streptomyces tenebrarius*. Tā galvenais darbības mehānisms ir olbaltumvielu sintēzes izjaukšana, kas rada izmaiņas šūnas membrānas caurlaidībā, izraisot progresējošu šūnas apvalka bojājumu un, visbeidzot, šūnas bojāeju. Tam piemīt baktericīda iedarbība koncentrācijā, kas atbilst inhibējošai koncentrācijai vai ir nedaudz lielāka par to.

Robežvērtības

Parenterāli ievadāma tobramicīna noteiktās robežvērtības neatbilst inhalāciju veidā ievadāmo zāļu robežvērtībām. Cistiskās fibrozes pacientu krēpās piemīt inhibējoša iedarbība uz smidzināmo aminoglikozīdu lokālo bioloģisko aktivitāti. Tāpēc koncentrācijai krēpās pēc ārstēšanas ar tobramicīna

inhalācijām jābūt no desmit līdz divdesmit piecām reizēm augstākai par minimālo inhibējošo koncentrāciju (MIK), lai tiktu nodrošināta gan *P. aeruginosa* augšanas nomākšana, gan baktericīdā aktivitāte. Kontrolētos klīniskos pētījumos 97% pacientu, kuri lietoja tobramicīna šķīdumu izsmidzināšanai, koncentrācija krēpās bija 10 reizes augstāka par augstāko no pacienta iegūtās *P. aeruginosa* MIK, un 95% pacientu, kuri lietoja tobramicīna šķīdumu izsmidzināšanai, koncentrācija krēpās bija par 25 reizēm augstāka par augstāko MIK.

Jutība

Tā kā izsmidzināšanas ievadīšanas veidam nav iegūtas standarta jutības robežvērtības, definējot mikroorganismu kā jutīgu vai nejutīgu pret izsmidzināmo tobramicīnu, jāievēro piesardzība.

TOBI klīniskajos pētījumos vairumam pacientu, kuriem *P. aeruginosa* izolātu tobramicīna MIK sākuma stāvoklī bija < 128 µg/ml, novēroja plaušu funkcijas uzlabošanos pēc ārstēšanas ar TOBI. Pacientiem, kuriem *P. aeruginosa* izolātu MIK sākuma stāvoklī bija ≥ 128 µg/ml, klīnisko atbildes reakciju novēroja retāk. Tomēr placebo kontrolētos pētījumos septiņiem no 13 pacientiem (54%), kuriem tika iegūti izolāti ar MIK ≥ 128 µg/ml, TOBI terapijas laikā novēroja plaušu funkcijas uzlabošanos.

Pamatojoties uz *in vitro* datiem un/vai klīnisko pētījumu pieredzi, mikroorganismiem, kas saistīti ar plaušu infekciju veidošanos CF pacientiem, paredzama šāda atbildes reakcija uz Vantobra terapiju:

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

Klīniskajos pētījumos, kuros ārstēšanā lietoja shēmu – zāļu lietošanu 28 dienas, zāļu nelietošanu 28 dienas, analizētajiem *P. aeruginosa* izolātiem tika konstatēta neliela, bet pārliecinoša tobramicīna, amikacīna un gentamicīna MIK palielināšanās. Katri 6 papildu terapijas mēneši radīja pakāpenisku palielināšanos, kas bija līdzīga pieaugumam, ko konstatēja 6 mēnešiem kontrolētos pētījumos. Visbiežāk sastopamais aminoglikozīdu rezistences mehānisms, ko novēro *P. aeruginosa* izolātiem, kas iegūti no hroniski inficētiem CF pacientiem, ir necaurlaidība, kas tiek definēta kā vispārējs nejutīgums pret visiem aminoglikozīdiem. No CF pacientiem izolētai *P. aeruginosa* ir konstatēta arī adaptīvā aminoglikozīdu rezistence, kurai raksturīga jutības atjaunošanās pēc antibakteriālā līdzekļa lietošanas pārtraukšanas.

Cita informācija

Nav iegūti pierādījumi, ka pacientiem, kuri līdz 18 mēnešiem ārstēti ar tobramicīna šķīdumu izsmidzināšanai, būtu lielāks inficēšanās risks ar *B. cepacia*, *S. maltophilia* or *A. xylosoxidans*, nekā paredzams neārstētiem pacientiem. Ārstētiem pacientiem no krēpām biežāk izdalīja *Aspergillus* sugas, tomēr par klīniskām komplikācijām, piemēram, alerģisku bronhopulmonālu aspergilozi (ABPA), ziņoja reti, un tai bija līdzīgs sastopamības biežums kā kontroles grupā.

2. tabula. Salīdzinoši veiktspējas dati klīniskajam testam un atsauces sērijām: Vantobra/Tolero smidzinātāja ierīce¹ un TOBI/PARI LC PLUS².

Veiktspējas rādītājs/zāļu/ierīces kombinācija	Vantobra/Tolero	TOBI/PARI LC PLUS
Kopējais ievadītais zāļu daudzums [mg±SD]	96 ± 4,4	101 ± 8,5
Ieelpojamā deva < 5 µm [mg±SD]	72 ± 6,5	65 ± 7,1
Zāļu ievadīšanas ātrums [mg/min]	27 ± 5,0	7 ± 0,9
Masas mediānais aerodinamiskais diametrs [µm ± SD]	3,8 ± 0,3	3,6 ± 0,4
Geometriskā standarta novirze ±SD	1,5 ± 0,0	2,3 ± 0,2
Smidzināšanas laiks [min]	3,9 ± 0,6	15,3 ± 0,6

*Rezultāti no elpošanas simulācijas un kaskādes impaktora mērījumiem.

¹ savienota ar *eBase* vai *eFlow rapid* vadības ierīci

² savienota ar *PARI Boy SX* kompresoru

Vantobra ievadīšanas ātrums ar Tolero smidzinātāja ierīci nav atkarīgs no izmantotā elpošanas veida, t.i., pieaugušā vai bērna, salīdzinājumā ar *PARI LC PLUS* sprauslas smidzinātāju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Vienā kontrolētā klīniskā pētījumā par vienu ārstēšanas ciklu iegūtie ierobežotie dati liecina, ka 28 dienu neārstēšanas perioda laikā saglabājas plaušu funkcijas uzlabošanās salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. Pētījuma 12012.101 rezultāti parādīja, ka pirmajā ārstēšanas ciklā prognozētā FEV1 % plaušu funkcijas uzlabošanās salīdzinājumā ar sākuma stāvokli palielinājās par $8,2 \pm 9,4\%$, lietojot Vantobra, un par $4,8 \pm 9,6\%$, lietojot atsauces terapiju, liecinot par līdzvērtīgu efektivitāti ($p=0,0005$). CFU samazinājums, kas liecināja par *P. aeruginosa* nomākumu, bija līdzīgs Vantobra un atsauces zālēm.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un izkļiede

Paredzams, ka tobramicīna sistēmisko iedarbību pēc Vantobra inhalācijas galvenokārt nodrošina zāļu ieelpotā daļa, jo, ievadot perorāli, tobramicīns praktiski neuzsūcas. Izsmidzināmā tobramicīna inhalācija nodrošina augstu koncentrāciju krēpās un zemu koncentrāciju plazmā.

Salīdzinošos aerosola datus, lūdzu, skatiet 2. tabulā, 5.1. apakšpunktā.

Vantobra 4 nedēļu lietošanas cikla beigās (170 mg/1,7 ml divas reizes dienā) cistiskās fibrozes pacientiem maksimālā tobramicīna koncentrācija plazmā (C_{max}) $1,27 \pm 0,81$ µg/ml tika sasniegta aptuveni vienu stundu pēc inhalācijas. Koncentrācija krēpās bija augstāka un mainīgāka – C_{max} $1\,951 \pm 2\,187$ µg/g. Pēc vienreizējas Vantobra 170 mg devas lietošanas veseliem brīvprātīgajiem C_{max} $1,1 \pm 0,4$ µg/ml tika sasniegta aptuveni pēc t_{max} 4 stundām.

Izkļiede

Ar plazmas olbaltumvielām saistās mazāk nekā 10% tobramicīna.

Biotransformācija

Tobramicīns netiek metabolizēts un galvenokārt izdalās neizmainītā veidā ar urīnu.

Eliminācija

Inhalāciju veidā lietota tobramicīna eliminācija nav pētīta.

Pēc intravenozas lietošanas sistēmiskais tobramicīns eliminējas glomerulārās filtrācijas veidā. Tobramicīna seruma eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2 stundas.

Tobramicīns, kas pēc lietošanas inhalāciju veidā neuzsūcas, iespējams, galvenokārt eliminējas, atklepojot krēpas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību liecina, ka galvenais risks cilvēkam ir nefrotoksicitāte un ototoksicitāte. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos pierādīts, ka toksicitātes mērķorgāni ir nieres un vestibulārās/kohleārās funkcijas. Kopumā toksicitāti novēro lielāku tobramicīna sistēmisko koncentrāciju gadījumos nekā iespējams sasniegt, inhalējot ieteicamo klīnisko devu.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar inhalāciju veidā lietojamu tobramicīnu nav veikti. Organoģenēzes laikā subkutāni ievadot 100 mg/kg/dienā žurkām un maksimālo panesamo devu 20 mg/kg/dienā trušiem, teratogenitāte netika konstatēta. Lietojot lielākas parenterāli ievadāmas devas, trušiem teratogenitāti nevarēja novērtēt, jo devas radīja toksicitāti mātei un abortus. Ņemot vērā pieejamos datus dzīvniekiem, nevar izslēgt toksicitātes risku (piem., ototoksicitāti), ko rada prenatāla iedarbība. Tobramicīns neietekmēja tēviņu vai mātišu fertilitāti, subkutāni lietojot devas līdz 100 mg/kg/dienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds
Kalcija hlorīds
Magnija sulfāts
Sērskābe (pH korekcijai)
Nātrija hidroksīds (pH korekcijai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles smidzinātājā nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Vienas devas ampulas saturs jāizlieto tūlīt pēc atvēršanas (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Stabilitāte pēc paciņas atvēršanas: 4 nedēļas temperatūrā līdz 25 °C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Vantobra tiek piegādāts polietilēna (PE) ampulās, kas iepakotas noslēgtās alumīnija folijas paciņās (8 ampulas paciņā).

Ārējās kārbas saturs:

- viena kārba ar zālēm: 56 ampulas ar šķīdumu izsmidzināšanai 7 paciņās;
- viena kārba ar *Tolero* smidzinātāja ierīci.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Vienas ampulas saturs jāielej *Tolero* smidzinātāja ierīces zāļu tvertnē un jāievada inhalācijas veidā, līdz tvertnē vairs nav zāļu. *Tolero* smidzinātāja ierīci var darbināt vai nu ar *eBase* vadības ierīci, vai ar *eTrack* vadības ierīci. *In vitro* aerosola īpašību pētījumos iegūtie veikspējas rādītāji abām vadības ierīcēm ir vienādi.

- Smidzināšana jāveic labi vēdinātā telpā.
- Smidzinātāja ierīce darbības laikā jātur horizontāli.
- Pacientam inhalācijas laikā jāatrodas sēdus pozīcijā. Inhalācija jāveic, izmantojot parastu elpošanas veidu bez pārtraukumiem.
- *Tolero* smidzinātāja ierīce jātīra un jādezinficē, kā aprakstīts ierīces lietošanas instrukcijā.

Vantobra ir bezkrāsains līdz viegli iedzeltens šķīdums, bet var tikt novērota tā krāsas maiņa, kas neliecina par aktivitātes zudumu, ja zāles ir uzglabātas atbilstoši ieteikumiem.

Vantobra šķīdums ir sterils ūdens šķīdums tikai vienreizējai lietošanai. Tā kā tas nesatur konservantus, viss ampulas saturs jāizlieto nekavējoties pēc atvēršanas, un neizlietotais šķīdums jāiznīcina. Atvērtu ampulu nekādā gadījumā nedrīkst uzglabāt atkārtotai lietošanai.

Katram ārstēšanas ciklam (28 ārstēšanas dienām) lietojiet jaunu *Tolero* smidzinātāja ierīci, kas ir komplektā ar zālēm.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Vācija

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1350/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 18. februāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 15. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

PARI Pharma GmbH
Lochhamer Schlag 21
82166 Graefelfing
VĀCIJA

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KĀRBA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vantobra 170 mg šķīdums izsmidzināšanai
Tobramycin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 1,7 ml ampula satur 170 mg tobramicīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs hlorīds, kalcija hlorīds, magnija sulfāts, ūdens injekcijām, sērskābe un nātrijs hidroksīds pH korekcijai.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Iepakojuma saturs:

- viena kārba ar 56 ampulām ar šķīdumu izsmidzināšanai 7 paciņās.
- viena kārba ar *Tolero* smidzinātāja ierīci.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet Vantobra lietošanas instrukciju un *Tolero* smidzinātāja ierīces lietošanas instrukciju.

Inhalācijām.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1350/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Vantobra 170 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
IEKŠĒJĀ KĀRBA, KAS SATUR ZĀLES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vantobra 170 mg šķīdums izsmidzināšanai
Tobramycin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 1,7 ml ampula satur 170 mg tobramicīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs hlorīds, kalcija hlorīds, magnija sulfāts, ūdens injekcijām, sērskābe un nātrijs hidroksīds pH korekcijai.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Iepakojums satur 56 ampulas ar šķīdumu izsmidzināšanai 7 paciņās.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet Vantobra lietošanas instrukciju un *Tolero* smidzinātāja ierīces lietošanas instrukciju.
Inhalācijām.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1350/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Vantobra 170 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PACIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vantobra 170 mg šķīdums izsmidzināšanai

Tobramycin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 1,7 ml ampula satur 170 mg tobramicīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hlorīds, kalcija hlorīds, magnija sulfāts, ūdens injekcijām, sērskābe un nātrija hidroksīds pH korekcijai.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Satur 8 ampulas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet Vantobra lietošanas instrukciju un *Tolero* smidzinātāja ierīces lietošanas instrukciju.

Inhalācijām.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1350/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
AMPULA**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vantobra 170 mg šķīdums izsmidzināšanai
Tobramycin
Inhalācijām

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

PARI Pharma GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Vantobra 170 mg šķīdums izsmidzināšanai *Tobramycin*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiņiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Vantobra un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vantobra lietošanas
3. Kā lietot Vantobra
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vantobra
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Vantobra un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Vantobra

Vantobra satur antibakteriālu līdzekli, ko sauc par tobramicīnu. Tas pieder antibakteriālo līdzekļu grupai, ko sauc par aminoglikozīdiem.

Kādam nolūkam Vantobra lieto

Vantobra lieto pacientiem ar cistisko fibrozi, kuri ir 6 gadus veci vai vecāki, lai ārstētu plaušu infekcijas, ko izraisījusi baktērija *Pseudomonas aeruginosa*.

Pseudomonas aeruginosa ir baktērija, kas kādā dzīves periodā bieži inficē plaušas pacientiem ar cistisko fibrozi. Ja infekciju nepietiekami izārstē, tā turpina bojāt plaušas, izraisot elpošanas problēmas.

Kā Vantobra darbojas

Inhalējot Vantobra, antibakteriālais līdzeklis var iekļūt tieši plaušās, lai cīnītos ar baktēriju, kas izraisījusi infekciju. Tas darbojas, pārtraucot to olbaltumvielu veidošanos, kas nepieciešamas baktērijas šūnas sienīņai. Tas bojā baktērijas, un galu galā tās iet bojā.

2. Kas Jums jāzina pirms Vantobra lietošanas

Nelietojiet Vantobra šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret tobramicīnu, jebkādu aminoglikozīdu grupas antibakteriālo līdzekli vai kādu citu (6. punktā minēto) Vantobra sastāvdaļu.

Ja tas attiecas uz Jums, pastāstiet to ārstam pirms Vantobra lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums kādreiz bijuši šādi traucējumi:

- dzirdes traucējumi (tai skaitā troksnis ausīs un reibonis);
- nieru darbības traucējumi;

- sasprindzinājuma sajūta krūšu kurvī;
- asinis piejaukums krēpām (viela ko atklepojat);
- muskuļu vājums, kas nepāriet vai laika gaitā pastiprinās – simptoms, kas galvenokārt ir saistīts ar tādiem stāvokļiem kā miastēnija (muskuļu vājums) vai Parkinsona slimība.

Ja kāds no šiem punktiem attiecas uz Jums, pastāstiet to ārstam pirms Vantobra lietošanas.

Ja Jums ir dzirdes traucējumi vai nieru darbības traucējumi, ārsts var paņemt asins paraugus, lai uzraudzītu Vantobra daudzumu Jūsu organismā.

Ja Jums vai Jūsu ģimenes locekļiem no mātes puses ir mitohondriālo mutāciju slimība (ģenētiska slimība) vai antibiotisko līdzekļu izraisīts dzirdes zudums, Jums pirms šo zāļu lietošanas ieteicams informēt ārstu vai farmaceitu. Lietojot šīs zāles, noteiktas mitohondriālās mutācijas var palielināt dzirdes zuduma risku. Pirms Vantobra lietošanas ārsts var ieteikt veikt ģenētiskus izmeklējumus.

Zāļu ieelpošana var radīt sasprindzinājuma sajūtu krūšu kurvī elpceļu sašaurināšanās dēļ, un tas var notikt, lietojot Vantobra. Ārsts var Jums lūgt pirms Vantobra lietošanas lietot citas piemērotas zāles, lai paplašinātu elpceļus.

Laika gaitā *Pseudomonas* celmi var kļūt rezistenti pret ārstēšanu ar antibakteriālu līdzekli. Tas nozīmē, ka Vantobra laika gaitā var neiedarboties tik labi, kā vajadzētu. Konsultējieties ar ārstu, ja par to uztraucaties.

Ja Jūs lietojat tobramicīnu vai citu aminoglikozīdu grupas antibakteriālo līdzekli arī injekciju veidā, var palielināties blakusparādību risks; ārsts to atbilstoši uzraudzīs.

Bērni

Zāles nav paredzētas lietošanai bērniem līdz 6 gadu vecumam.

Citas zāles un Vantobra

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Vantobra lietošanas laikā Jūs nedrīkstat lietot šādas zāles:

- furosemīdu – diurētisku līdzekli (tablete, kas palielina šķidruma izdalīšanos);
- citas zāles ar diurētisku iedarbību, piemēram, urīnvielu vai mannītu;
- citas zāles, kas var kaitēt nierēm vai dzirdei:
 - amfotericīnu B, cefalotīnu, polimiksīnus (izmanto bakteriālu infekciju ārstēšanai), ciklosporīnu, takrolīmu (izmanto imūnsistēmas aktivitātes mazināšanai). Šīs zāles var bojāt nieres;
 - platīna savienojumus, piemēram, karboplatīnu un cisplatīnu (izmanto dažu vēža formu ārstēšanai). Šīs zāles var bojāt nieres vai dzirdi.

Turpmāk minētās zāles var palielināt kaitīgas iedarbības risku, ja Jūs tās lietojat vienlaicīgi ar injicējamu tobramicīnu vai citu aminoglikozīdu grupas antibakteriālo līdzekli:

- antiholīnesterāzes, piemēram, neostigmīns un piridostigmīns (izmanto muskuļu vājuma ārstēšanai) vai botulīna toksīns. Šīs zāles var radīt vai pastiprināt muskuļu vājumu.

Ja lietojat vienu vai vairākas no iepriekš minētajām zālēm, pirms Vantobra lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Tolero smidzinātāja ierīcē, ko piegādā kopā ar Vantobra, Jūs nedrīkstat sajaukt vai atšķaidīt Vantobra ar citām zālēm.

Ja cistiskās fibrozes ārstēšanai lietojat vairākus atšķirīgus ārstēšanas veidus, Jums tie jālieto šādā secībā:

1. Bronhodilatators, piemēram, salbutamols.
2. Elpceļu fizioterapija.
3. Citas inhalējamās zāles.

4. Vantobra.

Lūdzu, pārbaudiet šo lietošanas secību arī, konsultējoties ar ārstu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Nav zināms, vai šo zāļu inhalācija grūtniecības laikā izraisa blakusparādības. Ja tobramcīnu vai citus aminoglikozīdu grupas antibakteriālos līdzekļus lieto injekciju veidā, tie var radīt kaitējumu nedzimušam bērnam, piemēram, kurlumu un nieru darbības traucējumus.

Ja barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas Jums jākonsultējas ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

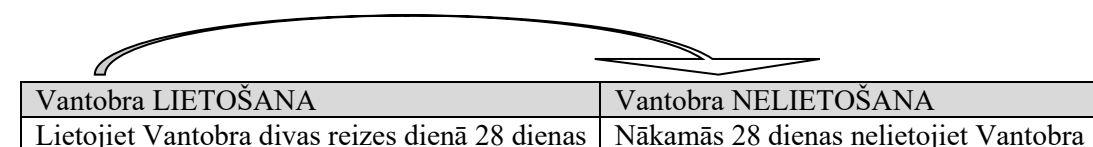
Nav paredzams, ka Vantobra varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Vantobra

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Ieteicamā deva ir divas ampulas katru dienu (viena no rīta un otra – vakarā) 28 dienas.

- Visām 6 gadus vecām vai vecākām personām lieto vienu un to pašu devu.
- Inhalējiet caur muti visu vienas ampulas saturu no rīta un vienas ampulas saturu vakarā, izmantojot Tolero smidzinātāja ierīci.
- Vislabāk starp devām ir ievērot 12 stundu pārtraukumu cik vien precīzi iespējams, bet pārtraukumam jābūt vismaz 6 stundām.
- Pēc tam, kad 28 dienas esat lietojis zāles, Jums ir 28 dienu pārtraukums, kurā Vantobra nav jāinhalē. Pēc tam, pēc pārtraukuma Jūs uzsāksiet jaunu kursu (kā attēlots zīmējumā).
- 28 dienu ārstēšanas laikā ir svarīgi zāles lietot divas reizes dienā katru dienu, kā arī ir ievērot 28 dienu zāļu lietošanas/28 dienu zāļu nelietošanas ciklu.



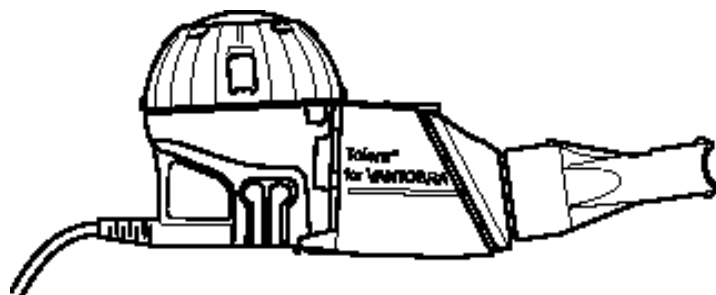
Atkārtojiet ciklu

Turpiniet Vantobra lietošana šādā cikliskā veidā tik ilgi, cik ārsts Jums nozīmē.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Vantobra lietošanas ilgumu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

Vantobra sagatavošanai inhalācijai

- Lietojiet Vantobra tikai ar Tolero smidzinātāja ierīci, kas attēlota turpmākajā attēlā, lai nodrošinātu, ka tiek inhalēta pareizā deva. Neizmantojiet Tolero smidzinātāja ierīci citām zālēm.
- Pirms lietošanas izlasiet smidzinātāja ierīcei pievienoto lietošanas instrukciju.



- Pārliecinieties, ka Jums ir eTrack vai eBase vadības ierīce, ko pievienot Tolero smidzinātāja ierīcei. Attiecīgo vadības ierīci var izrakstīt ārsts vai to var iegādāties atsevišķi.
- Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.
- Tieši pirms inhalācijas izņemiet no alumīnija folijas paciņas vienu Vantobra ampulu.
- Pārējās zāles uzglabājiet ledusskapī, oriģinālajā kārbā.
- Izkārtējiet visas Tolero smidzinātāja ierīces sastāvdaļas uz tīra un sausa papīra vai auduma dvieļa. Pārliecinieties, ka smidzinātāja ierīce ir novietota uz plakanas, stabilas virsmas.
- Salieciet Tolero smidzinātāja ierīci, kā attēlots smidzinātāja ierīces lietošanas instrukcijā.
- Turiet ampulu vertikāli un pirms galviņas daļas nolaušanas viegli pasitiet pa to, lai zāles neizlītu. Iztukšojiet vienas ampulas saturu smidzinātāja ierīces zāļu tvertnē.
- Uzsāciet terapiju, atrodoties sēdus stāvoklī labi vēdinātā telpā. Turiet smidzinātāja ierīci horizontāli un normāli elpojiet caur muti. Izvairieties no elpošanas caur degunu. Līdz terapijas beigām turpiniet komfortablā veidā ieelpot un izelpot. Kad visas zāles ir ievadītas, ir dzirdams „ārstēšanas beigu” skaņas signāls.
- Ja kaut kāda iemesla dēļ ārstēšanu nepieciešams pārtraukt, nospiediet un vienu pilnu sekundi turiet nospiestu ieslēgšanas/izslēgšanas pogu. Lai atsāktu ārstēšanu, vēlreiz nospiediet un vienu pilnu sekundi turiet nospiestu ieslēgšanas/izslēgšanas pogu.
- Tolero smidzinātāja ierīce jātīra un jādezinficē, kā aprakstīts ierīces lietošanas instrukcijā.
- Katram ārstēšanas ciklam (28 ārstēšanas dienām) lietojiet jaunu Tolero smidzinātāja ierīci, kas pievienota zālēm.

Nelietojiet citu, nepārbaudītu smidzinātāja sistēmu, jo tā var izmainīt plaušās ievadīto zāļu daudzumu. Tas, savukārt, var izmainīt to, cik labi zāles darbojas, un to drošumu.

Ja esat lietojis Vantobra vairāk nekā noteikts

Ja esat inhalējis pārāk daudz Vantobra, Jums var parādīties ļoti izteikts balss aizsmakums. Pēc iespējas ātrāk pastāstiet par to ārstam. Ja norijat Vantobra, ir maz ticams, ka tas radīs nopietnas problēmas, jo tobramcīns slikti uzsūcas no zarnu trakta, bet tik un tā Jums tas pēc iespējas ātrāk jāpastāsta ārstam.

Ja esat aizmirsis lietot Vantobra

Ja esat aizmirsis lietot Vantobra un līdz nākamajai devai ir vismaz 6 stundas, izlietojiet devu pēc iespējas ātrāk. Pretējā gadījumā gaidiet līdz nākamajai devai. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Vantobra

Nepārtrauciet Vantobra lietošanu, ja vien ārsts tā nav teicis, jo plaušu infekcija var nebūt pietiekami nomākta un var pasliktināties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas

- sasprindzinājuma sajūta krūšu kurvī elpošanas laikā (reti, rodas līdz 1 no 1 000 cilvēkiem);
- alerģiskas reakcijas, tai skaitā nātrene un nieze (ļoti reti, rodas līdz 1 no 10 000 cilvēkiem);
- mazs urīna daudzums, vemšana, apjukums un kāju, potīšu vai pēdu tūska, jo tās var būt nieru funkcijas pēkšņas samazināšanas pazīmes (nav zināms).

Ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām, pārtrauciet Vantobra lietošanu un nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

Cilvēkiem ar cistisko fibrozi ir daudzi slimības simptomi. Tie joprojām var rasties Vantobra lietošanas laikā, bet tiem nevajadzētu būt tik smagiem vai rasties tik bieži kā iepriekš.

Ja Jums šķiet, ka plaušu slimība pasliktinās Vantobra lietošanas laikā, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

Citas iespējamās blakusparādības

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- elpas trūkums;
- balss izmaiņas (aizsmakums);
- klepus pastiprināšanās;
- kakla sāpes.

Reti (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- laringīts (balsenes iekaisums, kas var radīt balss izmaiņas, kakla sāpes un apgrūtinātu rīšanu);
- balss zudums;
- galvassāpes, vājums;
- deguna asiņošana, iesnas;
- zvanišana ausīs (normas gadījumā tā ir pārejoša), dzirdes zudums, reibonis;
- asins atklepošana, pastiprināta krēpu veidošanās, diskomforta sajūta krūšu kurvī, astma, drudzis;
- garšas traucējumi, slikta dūša, čūlas mutē, vemšana, apetītes zudums;
- izsitumi;
- sāpes krūšu kurvī vai vispārējas sāpes;
- plaušu funkcionālo testu pasliktināšanās.

Ļoti reti (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

- mutes vai rīkles sēnīšu infekcijas, piemēram, piena sēnīte;
- limfmezglu palielināšanās;
- miegainība;
- sāpes ausīs, ausu slimības;
- paātrināta elpošana, zems skābekļa līmenis asinīs, sinusīts;
- caureja, sāpes vēderā vai kuņģī;
- sarkani plankumveida vai strutaini izsitumi uz ādas
- nātrene, nieze;
- sāpes mugurā;
- vispārēja slikta pašsajūta.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Vantobra

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ampulas vai paciņas, vai kārbas pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Ja Jums nav ledusskapja (piemēram, zāļu transportēšanas laikā), Jūs varat uzglabāt kārbu ar zālēm (pat tad, ja paciņas ir atvērtas) līdz 4 nedēļām temperatūrā līdz 25°C. Ja zāles ir uzglabātas istabas temperatūrā ilgāk nekā 4 nedēļas, tās jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka tās ir duļķainas vai šķīdums satur daļiņas.

Nekad neuzglabājiēt atvērtu ampulu. Pēc atvēršanas ampula nekavējoties jāizlieto un atlikušās zāles jāizmet.

Neizmetiet zāles sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Vantobra satur

- Aktīvā viela ir tobramicīns. Viena ampula satur 170 mg tobramicīna vienas devas veidā.
- Cita(-s) sastāvdaļa(-s) (palīgviela(-s)) ir: nātrijs hlorīds, kalcija hlorīds, magnija sulfāts, ūdens injekcijām, sērskābe un nātrijs hidroksīds pH korekcijai.

Vantobra ārējais izskats un iepakojums

Vantobra šķīdums izsmidzināšanai tiek piegādāts lietošanai gatavā ampulā.

Vantobra ir bezkrāsains līdz viegli iedzeltens šķīdums, kas var variēt līdz tumšāk dzeltenai. Tas nemaina Vantobra iedarbību, ar noteikumu, kas ievēroti uzglabāšanas norādījumi.

Paciņās iepakotas ampulas, viena paciņa satur 8 ampulas, kas atbilst 4 ārstēšanas dienām.

Vantobra ir pieejams kopā ar *Tolero* smidzinātāja ierīci. Tas ir iepakots kārbā, kurā ir divas iekšējās kārbas – vienā ir zāles (56 ampulas ar šķīdumu izsmidzināšanai 7 paciņās) un otrā – smidzinātāja ierīce. Iepakojums paredzēts vienam 28 dienu ārstēšanas ciklam.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Vācija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par tobramicīna (šķīduma izsmidzināšanai) (centralizēti reģistrēto zāļu) periodiski atjaunojamo(-ajiem) drošuma ziņojumu(-iem) (PADZ), *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā literatūrā pieejamos datus par nefrotoksicitāti, dažos gadījumos ar ciešu saistību laikā un pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp tobramicīnu (šķīdumu izsmidzināšanai) (centralizēti reģistrētām zālēm) un akūtu nieru bojājumu (ANB) ir vismaz pamatoti iespējama.

PRAC secināja, ka tobramicīnu (šķīdumu izsmidzināšanai) (centralizēti reģistrētās zāles) saturošo zāļu informācija attiecīgi jāmaina.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par tobramicīnu (šķīdumu izsmidzināšanai) (centralizēti reģistrētām zālēm), *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kuras satur aktīvo vielu tobramicīnu (šķīdumu izsmidzināšanai) (centralizēti reģistrētās zāles), ir nemainīga, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.