

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vantobra 170 mg verneveloplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ampul van 1,7 ml met enkelvoudige dosis bevat 170 mg tobramycine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Verneveloplossing.

Een heldere tot enigszins gele oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vantobra is geïndiceerd voor de behandeling van een chronische longinfectie ten gevolge van *Pseudomonas aeruginosa* bij patiënten in de leeftijd van 6 jaar en ouder met cystische fibrose (CF).

De officiële richtlijnen voor het verantwoorde gebruik van antibacteriële middelen moeten in acht worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis van Vantobra is dezelfde voor alle patiënten binnen het goedgekeurde leeftijdsbereik, ongeacht de leeftijd en het gewicht. De aanbevolen dosis is één ampul (170 mg/1,7 ml), tweemaal daags toegediend (d.w.z. de totale dagelijkse dosis is 2 ampullen) gedurende 28 dagen. De tijd tussen de doses moet zo dicht mogelijk bij 12 uur bedragen en mag niet minder dan 6 uur bedragen.

Vantobra wordt ingenomen in afwisselende cycli van 28 dagen. Een cyclus van 28 dagen met actieve therapie (behandelingsperiode) en 28 dagen zonder behandeling (behandelingsvrije periode) moet worden aangehouden.

Overgeslagen doses

Wanneer een dosis is overgeslagen en er nog minstens 6 uur resteert tot de volgende dosis, moet de patiënt de dosis zo snel mogelijk inhaleren. Indien er minder dan 6 uur resteert tot de volgende geplande dosis, moet de patiënt wachten tot de volgende dosis en mag de patiënt niet méér inhaleren om de overgeslagen dosis in te halen.

Duur van behandeling

Behandeling moet worden voortgezet in cycli zolang de arts van mening is dat de patiënt klinisch voordeel heeft van behandeling, rekening houdend met het feit dat er voor Vantobra geen veiligheidsgegevens op lange termijn beschikbaar zijn. Indien klinische achteruitgang van de longfunctie merkbaar is, dient aanvullende of alternatieve antipseudomonale therapie te worden overwogen. Zie ook de informatie over klinisch voordeel en verdraagbaarheid in rubriek 4.4, 4.8 en 5.1.

Speciale populaties

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

Er zijn onvoldoende gegevens van deze populatie om een aanbeveling voor of tegen dosisaanpassing te ondersteunen.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens van deze populatie om een aanbeveling voor of tegen dosisaanpassing van Vantobra te ondersteunen. Raadpleeg ook de informatie over nefrotoxiciteit in rubriek 4.4 en de informatie over uitscheiding in rubriek 5.2.

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Aangezien tobramycine niet wordt gemetaboliseerd, wordt geen effect van een leverfunctiestoornis verwacht op de blootstelling aan tobramycine.

Patiënten na orgaantransplantatie

Er bestaan geen toereikende gegevens over het gebruik van tobramycine voor inhalatie bij patiënten na een orgaantransplantatie. Er kan geen aanbeveling voor of tegen dosisaanpassing worden gedaan voor patiënten na een orgaantransplantatie.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Vantobra bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Wijze van toediening

Gebruik voor inhalatie

Vantobra wordt toegediend via inhalatie met behulp van de Tolero-vernevelaar die in de verpakking wordt meegeleverd. Voor gedetailleerde instructies over het gebruik, zie rubriek 6.6.

Vantobra mag niet worden toegediend via een andere toedieningsweg of met een ander hulpmiddel dan het hulpmiddel dat in de verpakking wordt meegeleverd. Het gebruik van een alternatief vernevelsysteem dat niet is getest, kan de afzetting van de werkzame stof in de longen veranderen. En dat kan op zijn beurt de werkzaamheid en veiligheid van het product veranderen.

Wanneer patiënten meerdere geneesmiddelen voor inhalatie en thoraxfysiotherapie krijgen, wordt aanbevolen dat Vantobra als laatste wordt gebruikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof en aminoglycosiden of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ototoxiciteit

Ototoxiciteit, in de vorm van zowel auditieve toxiciteit (gehoorverlies) als vestibulaire toxiciteit, is gerapporteerd bij gebruik van parenterale aminoglycosiden. Vestibulaire toxiciteit kan zich manifesteren in de vorm van vertigo, ataxie of duizeligheid. Tinnitus kan een symptoom zijn dat een voorbode is van ototoxiciteit en daarom noopt het ontstaan van dit symptoom tot voorzichtigheid.

Auditieve toxiciteit, zoals gemeten aan de hand van klachten van gehoorverlies of audiometrische evaluaties, is waargenomen bij gebruik van parenterale aminoglycosiden en hier dient mogelijk ook rekening mee te

worden gehouden bij inhalatie als toedieningsweg. Uit open-label onderzoeken en postmarketinggegevens bleken enkele patiënten met een voorgeschiedenis van langdurig voorafgaand of gelijktijdig gebruik van intraveneuze aminoglycosiden gehoorverlies te hebben ondervonden. Artsen moeten rekening houden met het feit dat aminoglycosiden mogelijk vestibulaire en cochleaire toxiciteit kunnen veroorzaken en de aangewezen auditieve functietests uitvoeren tijdens behandeling met Vantobra.

Bij patiënten met een bestaand verhoogd risico vanwege een eerdere, langdurige, systemische behandeling met aminoglycosiden kan het nodig zijn om een audiologisch onderzoek te overwegen voordat de behandeling met Vantobra wordt gestart. Als een patiënt tinnitus of gehoorverlies meldt tijdens een behandeling met aminoglycosiden, dient de arts te overwegen hem/haar door te verwijzen voor audiologisch onderzoek.

Er is een verhoogd risico op ototoxiciteit bij patiënten met mutaties in mitochondriaal DNA (in het bijzonder de substitutie van A [adenine] door G [guanine] in het nucleotide op positie 1555 van het 12S rRNA-gen), ook als de serumconcentratie van aminoglycoside zich tijdens de behandeling binnen het aanbevolen bereik bevindt. Bij deze patiënten dienen alternatieve behandelingsmogelijkheden in overweging te worden genomen.

Bij patiënten met familieleden aan de kant van de moeder die relevante mutaties of door aminoglycosiden veroorzaakte doofheid hebben, dient voorafgaand aan de toediening een alternatieve behandeling of genetisch onderzoek te worden overwogen.

Nefrotoxiciteit

Nefrotoxiciteit werd geassocieerd met parenterale behandeling met aminoglycosiden. Er werd geen bewijs voor nefrotoxiciteit gevonden tijdens klinische onderzoeken met tobramycine voor inhalatie en Vantobra. Na het in de handel brengen van tobramycine voor inhalatie is er bij het gebruik van het middel echter acuut nierletsel gemeld (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden wanneer Vantobra wordt voorgeschreven aan patiënten van wie bekend is of wordt vermoed dat ze nierdisfunctie hebben. In overeenstemming met de huidige klinische praktijk moet de nierfunctie bij aanvang worden geëvalueerd. Ureum- en creatinineconcentraties dienen telkens na 6 volledige behandelingscycli met Vantobra opnieuw te worden bepaald (180 dagen aminoglycosidebehandeling met de vernevelaar).

Monitoring van serumconcentraties van tobramycine

Bij patiënten van wie bekend is of wordt vermoed dat ze een gehoor- of nierdisfunctie hebben, moeten de serumconcentraties van tobramycine worden gecontroleerd. Indien oto- of nefrotoxiciteit optreedt bij een patiënt die Vantobra krijgt, moet de behandeling met tobramycine worden stopgezet tot de serumconcentratie onder 2 µg/ml daalt.

Serumconcentraties van meer dan 12 µg/ml worden in verband gebracht met toxiciteit van tobramycine en de behandeling moet worden stopgezet als de concentraties dit niveau overschrijden.

De serumconcentratie van tobramycine mag alleen worden gecontroleerd met gevalideerde methoden. Een bloedafname met een vingerprik wordt niet aanbevolen vanwege het risico op besmetting van het monster.

Bronchospasme

Bronchospasme kan optreden bij inhalatie van geneesmiddelen en is gemeld bij gebruik van tobramycine via verneveling. Bronchospasme dient behandeld te worden zoals medisch aangewezen.

De eerste dosis van Vantobra moet onder toezicht van een arts worden gebruikt, na gebruik van een bronchodilatator wanneer dit deel uitmaakt van het huidige behandelingsschema van de patiënt. De FEV₁ dient voor en na de verneveling gemeten te worden.

Indien er aanwijzingen zijn voor bronchospasme ten gevolge van de therapie, moet de arts zorgvuldig nagaan of de voordelen van verder gebruik van Vantobra opwegen tegen de risico's voor de patiënt. Indien een allergische reactie wordt vermoed, moet de behandeling met Vantobra worden stopgezet.

Neuromusculaire stoornissen

Vantobra moet met grote voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met neuromusculaire stoornissen, zoals parkinsonisme of andere aandoeningen die worden gekenmerkt door myasthenie, waaronder myasthenia gravis, omdat aminoglycosiden spierzwakte kunnen verergeren vanwege een mogelijk curareachtig effect op de neuromusculaire functie.

Hemoptoë

Inhalatie van verneveloplossingen van tobramycine kan een hoestreflex veroorzaken. De behandeling met Vantobra bij patiënten met actieve, ernstige hemoptoë mag alleen worden gestart als de voordelen van behandeling opwegen tegen de risico's van het opwekken van verdere hemorragie.

Ontwikkeling van resistentie

De ontwikkeling van antibioticumresistente *P. aeruginosa* en superinfectie met andere pathogenen houden mogelijke risico's in die verband houden met de behandeling met antibiotica. Ontwikkeling van resistentie tijdens behandeling met tobramycine voor inhalatie kan leiden tot beperkte behandelingsopties tijdens acute exacerbaties; dit moet worden opgevolgd.

Overige voorzorgen

Patiënten die tegelijkertijd met parenterale aminoglycosiden (of andere geneesmiddelen die invloed hebben op de renale uitscheiding, zoals diuretica) worden behandeld, moeten op de klinisch aangewezen wijze worden gecontroleerd, waarbij rekening wordt gehouden met het risico op cumulatieve toxiciteit. Dit omvat controle van de serumconcentraties van tobramycine.

Er is geen onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid uitgevoerd bij patiënten die zijn gekoloniseerd met *Burkholderia cepacia*.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Op basis van het interactieprofiel voor tobramycine na intraveneuze toediening en toediening via aerosol wordt het gelijktijdige en/of achtereenvolgende gebruik van Vantobra niet aanbevolen met andere geneesmiddelen die nefrotoxisch of ototoxisch kunnen zijn, zoals:

- amfotericine B, cefalotine, ciclosporine, tacrolimus, polymixinen (risico op toename van nefrotoxiciteit);
- platinumverbindingen (risico op toename van nefrotoxiciteit en ototoxiciteit).

Het gelijktijdige gebruik van Vantobra met diuretica (zoals ethacrynezuur, furosemide, ureum of mannitol) wordt niet aanbevolen. Dergelijke stoffen kunnen de toxiciteit van aminoglycosiden verhogen door verandering van de antibioticumconcentraties in serum en weefsel (zie rubriek 4.4).

Andere geneesmiddelen waarvan gemeld is dat ze de potentiële toxiciteit van parenteraal toegediende aminoglycosiden doen toenemen, zijn:

- anticholinesterasen, botulinetoxine (neuromusculaire effecten).

In klinische onderzoeken bleven patiënten die tobramycine voor inhalatie gebruikten dornase alfa, bronchodilatoren, corticosteroïden voor inhalatie en macroliden gebruiken. Er werd geen bewijs voor geneesmiddelinteracties met deze geneesmiddelen gevonden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het parenterale gebruik van tobramycine bij zwangere vrouwen. Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van tobramycine, toegediend via inhalatie, bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op een teratogeen effect van tobramycine (zie rubriek 5.3).

Aminoglycosiden zijn echter potentieel schadelijk voor de foetus (bijvoorbeeld congenitale doofheid en nefrotoxiciteit) wanneer hoge systemische concentraties worden bereikt bij een zwangere vrouw.

Systemische blootstelling na inhalatie van Vantobra is zeer gering (zie rubriek 5.2). Indien Vantobra wordt gebruikt tijdens de zwangerschap, of wanneer de patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van Vantobra, moet zij worden geïnformeerd over het potentiële gevaar voor de foetus.

Vantobra mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de voordelen voor de moeder opwegen tegen de risico's voor de foetus of baby.

Borstvoeding

Na systemische toediening wordt tobramycine uitgescheiden in de moedermelk. De hoeveelheid tobramycine die in de moedermelk wordt uitgescheiden na toediening via inhalatie is niet bekend, hoewel dit naar schatting zeer gering is gezien de geringe systemische blootstelling. Vanwege de potentiële ototoxiciteit en nefrotoxiciteit bij zuigelingen moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Vantobra moet worden gestaakt, waarbij het belang van de behandeling voor de moeder in overweging moet worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er is geen effect waargenomen op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid in dieronderzoek na subcutane toediening (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vantobra heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In gecontroleerde klinische onderzoeken met Vantobra waren hoesten en dysfonie de meest voorkomende bijwerkingen bij patiënten met cystische fibrose en met een *P. aeruginosa*-infectie. In andere klinische onderzoeken met de verneveloplossing van tobramycine worden dysfonie en tinnitus gemeld als de ongewenste voorvallen die het vaakst voorkomen, en deze voorvallen werden bij significant meer patiënten met de verneveloplossing gemeld dan bij de patiënten die met de placebo werden behandeld. De voorvallen van tinnitus waren tijdelijk en verdwenen zonder stopzetting van de behandeling met tobramycine.

In open-label onderzoeken en de postmarketingervaring is er bij sommige patiënten met een voorgeschiedenis van langdurig voorafgaand of gelijktijdig gebruik van intraveneuze aminoglycosiden gehoorverlies gemeld. Parenterale aminoglycosiden zijn in verband gebracht met overgevoeligheid, ototoxiciteit en nefrotoxiciteit (zie rubriek 4.4).

Voor Vantobra zijn geen veiligheidsgegevens op lange termijn beschikbaar (zie ook rubriek 4.2 en 5.1).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die zijn gemeld voor de verneveloplossing van tobramycine worden vermeld in tabel 1.

Bijwerkingen worden vermeld volgens systeem/orgaanklasse in MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt volgens frequentie, waarbij de meest voorkomende bijwerkingen eerst worden vermeld. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Daarnaast wordt de bijbehorende frequentiecategorie gegeven aan de hand van de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentiecategorie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen		
	Zelden	Laryngitis
	Zeer zelden	Schimmelinfectie Orale candidiasis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
	Zeer zelden	Lymfadenopathie
Immuunsysteemaandoeningen		
	Zeer zelden	Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
	Zelden	Anorexie
Zenuwstelselaandoeningen		
	Zelden	Duizeligheid Afonie Hoofdpijn
	Zeer zelden	Somnolentie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		
	Zelden	Gehoerverlies Tinnitus
	Zeer zelden	Oorpijn Ooraandoening
Bloedvataandoeningen		
	Zelden	Hemoptoë Bloedneus
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
	Soms	Dyspneu Dysfonie Faryngitis Hoesten
	Zelden	Astma Longaandoening Borstongemak Productieve hoest Rhinitis Bronchospasme
	Zeer zelden	Hypoxie Hyperventilatie Sinusitis
Maagdarmsstelselaandoeningen		
	Zelden	Braken Mondulceratie Nausea Dysgeusie

	Zeer zelden	Diarree Abdominale pijn
Huid- en onderhuidaandoeningen		
	Zelden	Rash
	Zeer zelden	Urticaria Pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		
	Zeer zelden	Rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen		
	Niet bekend	Acuut nierletsel
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
	Zelden	Asthenie Pyrexie Pijn Pijn op de borst
	Zeer zelden	Malaise
Onderzoeken		
	Zelden	Longfunctietest verlaagd

Pediatrische patiënten

Er was geen verschil in het veiligheidsprofiel tussen pediatrische patiënten en volwassen patiënten die met Vantobra werden behandeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Toediening door inhalatie leidt tot een lage systemische biologische beschikbaarheid van tobramycine. Symptomen van een overdosering door toediening via aerosol kunnen onder andere ernstige heesheid zijn.

Indien Vantobra per ongeluk wordt ingeslikt, is toxiciteit onwaarschijnlijk omdat tobramycine slecht geabsorbeerd wordt via een intact maagdarmsstelsel.

Indien Vantobra per ongeluk intraveneus wordt toegediend kunnen zich klachten en symptomen van overdosering van parenterale tobramycine voordoen, waaronder duizeligheid, tinnitus, vertigo, verlies van gehoorscherpheid, ademhalingsnood en/of neuromusculaire blokkade en nierfunctiestoornis.

Bij acute toxiciteit moet de toediening van Vantobra onmiddellijk worden gestaakt en moet de nierfunctie als bij aanvang worden gecontroleerd. Een evaluatie van de serumconcentraties van tobramycine kan nuttig zijn bij de monitoring van overdosering. In geval van overdosering moet rekening worden gehouden met mogelijke geneesmiddelinteracties met veranderingen in de uitscheiding van Vantobra of andere geneesmiddelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, antibacteriële middelen van het aminoglycoside-type, ATC-code: J01GB01

Werkingsmechanisme

Tobramycine is een antibioticum van het aminoglycoside-type dat wordt geproduceerd door *Streptomyces tenebrarius*. Het werkt voornamelijk door verstoring van de eiwitsynthese, wat leidt tot gewijzigde celmembraanpermeabiliteit, progressieve verstoring van de celenvlop en uiteindelijk celdood. Het heeft een bactericide werking bij concentraties gelijk aan of iets groter dan remmende concentraties.

Breekpunten

De vastgestelde gevoeligheidsbreekpunten voor parenterale toediening van tobramycine zijn niet aangewezen voor het geneesmiddel wanneer het via aerosol wordt toegediend. Sputum van patiënten met cystische fibrose heeft een remmende werking op de plaatselijke biologische activiteit van via verneveling toegediende aminoglycosiden. Hierdoor moeten sputumconcentraties na behandeling met tobramycine via aerosol tien tot vijftientig keer boven de Minimaal Remmende Concentratie (MRC) voor zowel de groeionderdrukking van *P. aeruginosa* als controle van bactericide werking liggen. In gecontroleerde klinische onderzoeken bereikte 97% van de patiënten die de verneveloplossing van tobramycine kregen sputumconcentraties van 10 maal de hoogste MRC voor *P. aeruginosa*, gekweekt van de patiënt, en 95% bereikte concentraties van 25 maal de hoogste MRC.

Gevoeligheid

Bij gebrek aan conventionele gevoeligheidsbreekpunten voor toediening via verneveling, is voorzichtigheid geboden bij het bepalen of organismen al dan niet gevoelig zijn voor tobramycine toegediend via verneveling.

In klinische onderzoeken met TOBI vertoonden de meeste patiënten met *P. aeruginosa*-isolaten met een MRC < 128 µg/ml als uitgangswaarde voor tobramycine, een verbeterde longfunctie na behandeling met TOBI. Voor patiënten met een *P. aeruginosa*-isolaat met een MRC ≥ 128 µg/ml als uitgangswaarde is het minder waarschijnlijk dat ze een klinische respons vertonen. Uit de placebogecontroleerde onderzoeken bleek echter dat bij 7 van de 13 patiënten (54%) met een isolaat met een MRC ≥ 128 µg/ml de longfunctie verbeterde bij gebruik van TOBI.

Op basis van *in-vitro*-gegevens en/of ervaring uit klinisch onderzoek kan worden verwacht dat de organismen die geassocieerd worden met longinfecties bij CF als volgt reageren op een behandeling met Vantobra:

Gevoelig	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Niet gevoelig	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>

Uit klinische onderzoeken naar behandeling met het dosisschema van een behandelingsperiode van 28 dagen en een behandelingsvrije periode van 28 dagen bleek dat er een geringe, maar duidelijke toename was van de MRC van tobramycine, amikacine en gentamicine voor de geteste *P. aeruginosa*-isolaten. Iedere extra 6 maanden behandeling resulteerde in een stapsgewijze toename die in grootte gelijkwaardig is met die zoals waargenomen in de 6 maanden van gecontroleerde klinische onderzoeken. Het meest voorkomende resistentiemechanisme van aminoglycoside dat werd waargenomen in *P. aeruginosa* geïsoleerd bij chronisch geïnfecteerde patiënten met CF, is impermeabiliteit, wat wordt gedefinieerd door een algemeen gebrek aan gevoeligheid voor alle aminoglycosiden. *P. aeruginosa*, geïsoleerd bij patiënten met CF, heeft eveneens aangetoond een adaptieve aminoglycosideresistentie te bezitten die wordt gekenmerkt door een omkering van de gevoeligheid wanneer het antibioticum wordt weggelaten.

Overige informatie

Er zijn geen aanwijzingen dat patiënten die gedurende maximaal 18 maanden met de verneveloplossing van tobramycine zijn behandeld een groter risico liepen op infecties met *B. cepacia*, *S. maltophilia* of *A. xylosoxidans* dan mag worden verwacht bij patiënten die niet worden behandeld. *Aspergillus*-soorten werden vaker waargenomen in sputum van patiënten die werden behandeld; klinische sequelae zoals allergische bronchopulmonale aspergillose (ABPA) werden echter zelden gemeld en met een vergelijkbare frequentie als in de controlegroep.

Aerosolkenmerken

Tabel 2: Vergelijkende prestatiegegevens voor de klinische test en referentiebatches: Vantobra/Tolero-vernevelaar¹ en TOBI/PARI LC PLUS²

Prestatieparameter/ geneesmiddel/ hulpmiddel-combinatie*	Vantobra/Tolero	TOBI/PARI LC PLUS
Totaal afgegeven geneesmiddel [mg ± SD]	96 ± 4,4	101 ± 8,5
Respireerbare dosis < 5 µm [mg ± SD]	72 ± 6,5	65 ± 7,1
Afgiftesnelheid van het geneesmiddel [mg/min]	27 ± 5,0	7 ± 0,9
Mass Median Aerodynamic Diameter [µm ± SD]	3,8 ± 0,3	3,6 ± 0,4
Geometrische standaarddeviatie ± SD	1,5 ± 0,0	2,3 ± 0,2
Verneveltijd [min]	3,9 ± 0,6	15,3 ± 0,6

*Resultaten van ademsimulatie en cascade-impactormetingen.

¹ aangesloten op een eBase- of eFlow *rapid*-regelaar

² aangesloten op een PARI Boy SX-compressor

In tegenstelling tot de PARI LC PLUS-vernevelaar is de afgiftesnelheid van het geneesmiddel Vantobra met de Tolero-vernevelaar onafhankelijk van het ademhalingspatroon dat wordt toegepast, d.w.z. volwassene of kind.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Beperkte gegevens van één gecontroleerd klinisch onderzoek over één behandelingscyclus duiden erop dat de verbetering in longfunctie boven de uitgangswaarde werd gehandhaafd tijdens de behandelingsvrije periode van 28 dagen.

Als gevolg van onderzoek 12012.101 nam de verbetering van de longfunctie voor voorspelde FEV1% ten opzichte van de uitgangswaarde toe met $8,2 \pm 9,4\%$ bij Vantobra en met $4,8 \pm 9,6\%$ bij de referentietherapie tijdens de eerste behandelingscyclus, waaruit niet-inferieure ($p=0,0005$) werkzaamheid blijkt. De afname van het aantal kolonievormende eenheden (KVE's) als aanwijzing voor onderdrukking van *P. aeruginosa* was vergelijkbaar voor Vantobra en het referentieproduct.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

De verwachting is dat de systemische blootstelling aan tobramycine na inhalatie van Vantobra hoofdzakelijk voortvloeit uit het geïnhaleerde deel van het geneesmiddel aangezien tobramycine niet in enige aanzienlijke mate wordt geabsorbeerd wanneer het via de orale weg wordt toegediend. Inhalatie van tobramycine via verneveling leidt tot hoge sputumconcentraties en lage plasmaspiegels.

Zie tabel 2 in rubriek 5.1 voor vergelijkende aerosolgegevens.

Aan het einde van een 4 weken durende doseringscyclus van Vantobra (170 mg/1,7 ml tweemaal daags) bij patiënten met cystische fibrose werden maximale plasmaconcentraties ($C_{\max}$) van tobramycine van $1,27 \pm 0,81 \mu\text{g/ml}$ bereikt ongeveer één uur na inhalatie. Sputumconcentraties waren hoger en varieerden meer met een $C_{\max}$ van $1.951 \pm 2.187 \mu\text{g/g}$. Na toediening van een enkele dosis van Vantobra 170 mg aan gezonde vrijwilligers werd een $C_{\max}$ van $1,1 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ bereikt na een $t_{\max}$ van ongeveer 4 uur.

Distributie

Minder dan 10% tobramycine wordt aan plasma-eiwitten gebonden.

Biotransformatie

Tobramycine wordt niet gemetaboliseerd en wordt voornamelijk in onveranderde vorm in de urine uitgescheiden.

Eliminatie

De eliminatie van via inhalatie toegediend tobramycine is niet onderzocht.

Na intraveneuze toediening wordt systemisch geabsorbeerde tobramycine geëlimineerd door middel van glomerulaire filtratie. De eliminatiehalfwaardetijd van tobramycine uit serum bedraagt ongeveer 2 uur.

Niet-geabsorbeerde tobramycine na toediening via inhalatie wordt waarschijnlijk hoofdzakelijk geëlimineerd in opgehoest sputum.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden erop dat het grootste risico voor mensen bestaat uit renale toxiciteit en ototoxiciteit. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Bij onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering is gebleken dat de nieren en de evenwichts-/cochleaire functies doelorganen zijn voor toxiciteit. Doorgaans wordt toxiciteit waargenomen bij hogere systemische tobramycinespiegels dan de spiegels die kunnen worden bereikt door middel van inhalatie van de aanbevolen klinische dosis.

Er is geen onderzoek naar reproductietoxicologie uitgevoerd met via inhalatie toegediend tobramycine. Subcutane toediening bij doses van 100 mg/kg/dag bij ratten en de maximaal verdraagbare dosis van 20 mg/kg/dag bij konijnen tijdens organogenese was niet teratogeen. Teratogeniciteit kon niet worden onderzocht bij hogere parenterale doses bij konijnen, aangezien deze leidden tot maternale toxiciteit en abortus. Op basis van beschikbare gegevens uit dieronderzoek kan de kans op toxiciteit (bijvoorbeeld ototoxiciteit) bij prenatale blootstellingsniveaus niet worden uitgesloten. Tobramycine verstoorde de vruchtbaarheid niet bij mannetjes- of vrouwtjesratten bij subcutane doses tot 100 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Calciumchloride
Magnesiumsulfaat
Zwavelzuur (voor aanpassing van de pH)
Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen in de vernevelaar gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

De inhoud van een ampul met enkelvoudige dosis moet onmiddellijk na opening worden gebruikt (zie rubriek 6.6).

Stabiliteit na opening van het zakje: 4 weken wanneer bewaard beneden 25°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Vantobra wordt geleverd in ampullen van polyethyleen (PE) die zijn verpakt in afgesloten zakjes van aluminiumfolie (8 ampullen per zakje).

De buitenverpakking bevat:

- één doos met het geneesmiddel: 56 ampullen met verneveloplossing in 7 zakjes.
- één doos met de Tolero-vernevelaar.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De inhoud van één ampul moet worden geledigd in het medicatiereservoir van de Tolero-vernevelaar en toegediend via inhalatie totdat er geen geneesmiddel over is in het reservoir. De Tolero-vernevelaar kan worden gebruikt met ofwel een eBase-regelaar of met de eTrack-regelaar. De prestatieparameters uit *in-vitro*-onderzoeken naar aerosolkenmerken zijn identiek voor de twee regelaars.

- De verneveling moet in een goed geventileerde ruimte plaatsvinden.
- De vernevelaar moet tijdens het gebruik horizontaal worden gehouden.
- De patiënt moet tijdens de inhalatie rechtop zitten. Inhalatie moet plaatsvinden door toepassing van een normaal ademhalingspatroon zonder onderbreking.
- De Tolero-vernevelaar moet worden gereinigd en gedesinfecteerd zoals beschreven in de gebruiksaanwijzing van het hulpmiddel.

Vantobra is een heldere tot enigszins gele oplossing, maar enige variatie in kleur kan worden waargenomen. Dit wijst niet op een verlies aan werkzaamheid wanneer het product wordt bewaard zoals aanbevolen.

Vantobra-oplossing is een steriele, waterige bereiding uitsluitend voor eenmalig gebruik. Omdat het geen conserveermiddelen bevat, moet de inhoud van de hele ampul onmiddellijk na opening worden gebruikt en moet alle ongebruikte oplossing worden afgevoerd. Geopende ampullen mogen nooit worden bewaard voor hergebruik.

Gebruik voor elke behandelingscyclus (28 dagen met behandeling) een nieuwe Tolero-vernevelaar, zoals met het geneesmiddel wordt meegeleverd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
82319 Starnberg
Duitsland

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1350/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 februari 2019
Datum van laatste verlenging: 15 september 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

PARI Pharma GmbH
Lochhamer Schlag 21
82166 Graefelfing
DUITSLAND

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vantobra 170 mg verneveloplossing
Tobramycine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ampul van 1,7 ml bevat 170 mg tobramycine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumchloride, calciumchloride, magnesiumsulfaat, water voor injectie, zwavelzuur en natriumhydroxide voor aanpassing van de pH.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

De verpakking bevat

- één doos met 56 ampullen met verneveloplossing in 7 zakjes.
- één doos met een Tolero-vernevelaar.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik zowel de bijsluiter van Vantobra als de gebruiksaanwijzing van de Tolero-vernevelaar.

Gebruik voor inhalatie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
82319 Starnberg
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1350/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Vantobra 170 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BINNENVERPAKKING MET HET GENEESMIDDEL****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vantobra 170 mg verneveloplossing
Tobramycine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ampul van 1,7 ml bevat 170 mg tobramycine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumchloride, calciumchloride, magnesiumsulfaat, water voor injectie, zwavelzuur en natriumhydroxide voor aanpassing van de pH.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

De verpakking bevat 56 ampullen met verneveloplossing in 7 zakjes.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik zowel de bijsluiter van Vantobra als de gebruiksaanwijzing van de Tolero-vernevelaar.

Gebruik voor inhalatie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
82319 Starnberg
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1350/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Vantobra 170 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ZAKJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vantobra 170 mg verneveloplossing
Tobramycine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ampul van 1,7 ml bevat 170 mg tobramycine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumchloride, calciumchloride, magnesiumsulfaat, water voor injectie, zwavelzuur en natriumhydroxide voor aanpassing van de pH.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Bevat 8 ampullen.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik zowel de bijsluiter van Vantobra als de gebruiksaanwijzing van de Tolero-vernevelaar.

Gebruik voor inhalatie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
PARI Pharma GmbH Moosstrasse 3 82319 Starnberg Duitsland
12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
EU/1/18/1350/001
13. PARTIJNUMMER
Lot
14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING
15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK
16. INFORMATIE IN BRAILLE
17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE
18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

AMPUL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Vantobra 170 mg verneveloplossing
Tobramycine
Gebruik voor inhalatie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

PARI Pharma GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Vantobra 170 mg verneveloplossing Tobramycine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Vantobra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Vantobra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Vantobra?

Vantobra bevat een antibioticum (een middel tegen bacteriële infecties) dat tobramycine wordt genoemd. Het behoort tot een klasse van antibiotica die aminoglycosiden worden genoemd.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Vantobra wordt gebruikt bij patiënten met cystische fibrose in de leeftijd van 6 jaar en ouder voor het behandelen van longinfecties die worden veroorzaakt door bacteriën die *Pseudomonas aeruginosa* worden genoemd.

Pseudomonas aeruginosa is een bacterie die vaak op een bepaald moment in het leven van patiënten met cystische fibrose hun longen infecteert. Als de infectie niet goed wordt behandeld, dan zal die de longen verder beschadigen met als gevolg dat er meer ademhalingsproblemen optreden.

Hoe werkt Vantobra?

Wanneer u Vantobra inademt, kan het antibioticum rechtstreeks in uw longen terechtkomen om de bacteriën te bestrijden die de infectie veroorzaken. De werking ervan bestaat uit het verstoren van de productie van eiwitten die de bacteriën nodig hebben om hun celwanden op te bouwen. Dit beschadigt de bacteriën en zal ze uiteindelijk doden.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als dit op u van toepassing is, neem dan contact op met uw arts voordat u Vantobra gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts als u ooit een van de volgende aandoeningen heeft gehad:

- gehoorproblemen (met inbegrip van geluiden in uw oren en duizeligheid);
- nierproblemen;
- beklemmend gevoel op de borst;
- bloed in uw sputum (het slijm dat u ophoest);
- spierzwakte die blijft duren of na verloop van tijd erger wordt, een symptoom dat meestal verband houdt met aandoeningen als myasthenie (spierzwakte) of de ziekte van Parkinson.

Als een van deze situaties op u van toepassing is, neem dan contact op met uw arts voordat u Vantobra gebruikt.

Als u problemen heeft met uw gehoor of nierfunctie, is het mogelijk dat uw arts bloedmonsters afneemt om het gehalte van Vantobra in uw lichaam te controleren.

Is er bij u, of bij familieleden aan de kant van uw moeder, sprake van een aandoening door een mitochondriale mutatie (een verandering in een gen in de mitochondrieën) of gehoorverlies door bepaalde typen antibiotica? Neem daarover dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Bepaalde mitochondriale mutaties kunnen bij gebruik van dit geneesmiddel namelijk een verhoogd risico op gehoorverlies voor u met zich meebrengen. Uw arts kan aanbevelen genetisch onderzoek te laten doen voordat Vantobra wordt toegediend.

Geneesmiddelen voor inhalatie kunnen een beklemmend gevoel op de borst veroorzaken vanwege de vernauwing van de luchtwegen, en dit kan met Vantobra optreden. Het is mogelijk dat uw arts u vraagt om andere geschikte geneesmiddelen te gebruiken om de luchtwegen te verwijderen voordat u Vantobra gebruikt.

Stammen van *Pseudomonas* kunnen na verloop van tijd resistent worden tegen behandeling met een antibioticum. Dit betekent dat Vantobra na verloop van tijd misschien niet meer zo goed werkt als zou moeten. Neem contact op met uw arts als u zich hierover zorgen maakt.

Als u ook tobramycine of een ander antibioticum van het aminoglycoside-type met een injectie gebruikt, kan dit tot een grotere kans op bijwerkingen leiden en zal uw arts u hiervoor op passende wijze opvolgen.

Kinderen

Het geneesmiddel is niet bestemd voor gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Vantobra nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of een apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen recept voor nodig heeft.

Terwijl u Vantobra gebruikt, mag u de volgende geneesmiddelen niet gebruiken:

- furosemide, een diureticum ("plastablet");
- andere geneesmiddelen met een mogelijke vochtafdrijvende (diuretische) werking, zoals ureum of mannitol;
- andere geneesmiddelen die uw nieren of uw gehoor kunnen beschadigen:
 - amfotericine B, cefalotine, polymyxinen (gebruikt voor het behandelen van microbiële infecties), ciclosporine, tacrolimus (gebruikt voor het verminderen van de activiteit van het immuunsysteem). Deze geneesmiddelen kunnen de nieren beschadigen;
 - platinumverbindingen, zoals carboplatine en cisplatine (gebruikt voor het behandelen van sommige vormen van kanker). Deze geneesmiddelen kunnen de nieren of het gehoor beschadigen.

Als u de volgende geneesmiddelen krijgt terwijl u ook tobramycine gebruikt of een ander antibioticum van het aminoglycoside-type met een injectie krijgt, kunt u een grotere kans op schadelijke effecten hebben:

- anticholinesterasen, zoals neostigmine en pyridostigmine (gebruikt voor het behandelen van spierzwakte), of botulinetoxine. Deze geneesmiddelen kunnen tot spierzwakte leiden of kunnen spierzwakte doen verergeren.

Als u een of meer van de bovenstaande geneesmiddelen gebruikt, neem dan contact op met uw arts voordat u Vantobra gebruikt.

U mag Vantobra niet mengen of verdunnen met een ander geneesmiddel in uw Tolero-vernevelaar, die samen met Vantobra wordt meegeleverd.

Als u meerdere verschillende behandelingen voor cystische fibrose gebruikt, moet u ze in de volgende volgorde gebruiken:

1. behandeling met een bronchodilatator, zoals salbutamol
2. thoraxfysiotherapie
3. andere inhalatiegeneesmiddelen
4. Vantobra

Bespreek deze volgorde ook met uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend of inhalatie van dit geneesmiddel tijdens uw zwangerschap bijwerkingen veroorzaakt. Wanneer tobramycine en andere antibiotica van het aminoglycoside-type met een injectie worden toegediend, kunnen ze schade aan een ongeboren kind toebrengen, zoals doofheid en nierproblemen.

Als u borstvoeding geeft, moet u contact opnemen met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

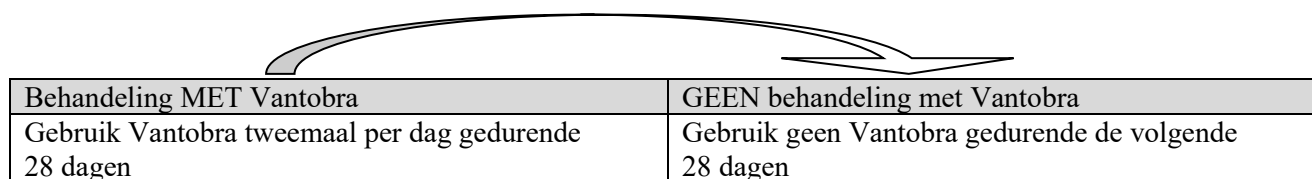
Het wordt niet verwacht dat Vantobra een invloed heeft op uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te gebruiken.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

De aanbevolen dosering is twee ampullen per dag (één 's ochtends en één 's avonds) gedurende 28 dagen.

- De dosis is dezelfde voor alle personen in de leeftijd van 6 jaar en ouder.
- Adem met behulp van de Tolero-vernevelaar de gehele inhoud van één ampul 's ochtends en van één ampul 's avonds via de mond in.
- Het beste is een tussenperiode te hebben tussen twee doses die zo dicht mogelijk 12 uur benadert, maar deze tussenperiode moet minstens 6 uur zijn.
- Nadat u uw geneesmiddel gedurende 28 dagen heeft gebruikt, is er een onderbreking van 28 dagen; tijdens deze onderbreking ademt u geen Vantobra in. Daarna start u een nieuwe kuur na de onderbreking (zoals geïllustreerd).
- Het is belangrijk dat u gedurende uw behandelingsperiode van 28 dagen het geneesmiddel elke dag tweemaal blijft gebruiken en dat u zich houdt aan de cyclus van 28 dagen met behandeling / 28 dagen geen behandeling.



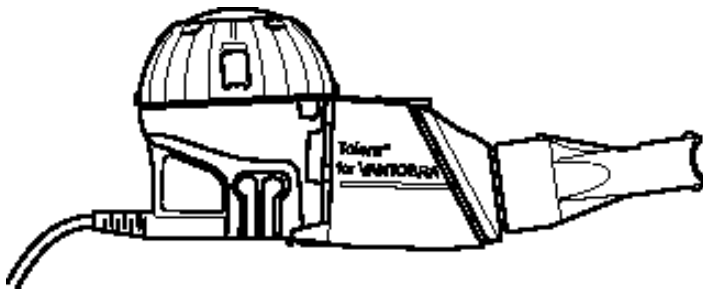
Herhaal de cyclus

Blijf Vantobra volgens deze cyclus gebruiken zolang uw arts u dat vertelt.

Als u vragen heeft over hoe lang u Vantobra moet gebruiken, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Vantobra klaarmaken voor inhalatie

- Gebruik Vantobra alleen met de Tolero-vernevelaar die hieronder op de afbeelding wordt getoond, om zeker te zijn dat u de juiste dosis inademt. Gebruik de Tolero-vernevelaar niet voor een ander geneesmiddel.
- Lees voor het gebruik de gebruiksaanwijzing die met de vernevelaar wordt meegeleverd.



- Zorg ervoor dat u een eTrack- of eBase-regelaar heeft waarop u de Tolero-vernevelaar kunt aansluiten. De betreffende regelaar kan afzonderlijk door uw arts worden voorgeschreven of kan afzonderlijk worden gekocht.
- Was uw handen grondig met water en zeep.
- Neem net vóór inhalatie één ampul van Vantobra uit het zakje van aluminiumfolie.
- Bewaar de rest van het geneesmiddel in de oorspronkelijke doos in de koelkast.
- Leg alle onderdelen van uw Tolero-vernevelaar op een schone, droge papieren of stoffen handdoek. Zorg ervoor dat de vernevelaar op een vlakke, stabiele ondergrond staat.
- Zet de Tolero-vernevelaar in elkaar, zoals wordt geïllustreerd in de gebruiksaanwijzing van de vernevelaar.
- Houd de ampul rechtop en tik er zachtjes tegen voordat u het bovenste gedeelte eraf draait, om morsen te vermijden. Maak de inhoud van één ampul leeg in het medicatiereservoir van de vernevelaar.
- Start uw behandeling terwijl u rechtop zit, in een goed geventileerde ruimte. Houd de vernevelaar horizontaal en adem normaal door uw mond. U mag niet door uw neus ademen. Blijf op een comfortabele manier in- en uitademen totdat de behandeling is voltooid. Wanneer al het geneesmiddel is afgegeven, hoort u de toon voor “behandeling voltooid”.
- Als u uw behandeling om enige reden moet onderbreken, houd dan de aan/uit-knop één hele seconde ingedrukt. Om de behandeling opnieuw te starten, houdt u de aan/uit-knop nogmaals één hele seconde ingedrukt zodat de behandeling kan worden hervat.
- De Tolero-vernevelaar moet worden gereinigd en gedesinfecteerd, zoals beschreven in de gebruiksaanwijzing van het hulpmiddel.
- Gebruik voor elke behandelingscyclus (28 dagen met behandeling) een nieuwe Tolero-vernevelaar, zoals met het geneesmiddel wordt meegeleverd.

Gebruik geen alternatief vernevelsysteem dat niet is getest, want dit kan leiden tot verandering van de hoeveelheid geneesmiddel dat de longen bereikt. Dat kan vervolgens leiden tot een verandering in de werking en de veiligheid van het geneesmiddel.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel Vantobra inademt, is het mogelijk dat uw stem erg hees wordt. Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts. Als Vantobra wordt ingeslikt, is het onwaarschijnlijk dat het ernstige problemen veroorzaakt, aangezien tobramycine in geringe mate wordt geabsorbeerd in de maag, maar u moet toch zo snel mogelijk contact opnemen met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u Vantobra bent vergeten te gebruiken en uw volgende dosis is minstens 6 uur later gepland, gebruik dan uw dosis zodra u kunt. Anders moet u wachten tot uw volgende dosis. Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop het gebruik van Vantobra niet, tenzij uw arts u vertelt dat te doen, want het is mogelijk dat uw longfunctie niet voldoende onder controle is en misschien erger wordt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn

- beklemmend gevoel op de borst met ademhalingsproblemen (zelden, komt voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers);
- allergische reacties, met inbegrip van netelroos en jeuk (zeer zelden, komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers);
- weinig plassen, overgeven, verwardheid en zwelling van de benen, enkels of voeten; deze symptomen kunnen erop wijzen dat uw nieren plotseling minder goed werken (het is niet bekend hoe vaak deze bijwerking voorkomt).

Als u een van deze bijwerkingen heeft, stop dan met het gebruik van Vantobra en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

Mensen met cystische fibrose hebben veel ziektesymptomen. Deze kunnen nog altijd voorkomen tijdens het gebruik van Vantobra, maar zouden minder vaak en minder erg moeten zijn dan daarvoor.

Als uw onderliggende longaandoening lijkt te verergeren terwijl u Vantobra gebruikt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Andere bijwerkingen kunnen de volgende zijn:

Soms (komen voor minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- kortademigheid
- verandering in de stem (heesheid)
- meer hoesten
- keelpijn

Zelden (komen voorbij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- laryngitis (ontsteking van het strottenhoofd, wat kan leiden tot een verandering in de stem, keelpijn en slikproblemen)
- verlies van de stem
- hoofdpijn, zwakte
- bloedneus, loopneus
- oorsuizen (normaal van voorbijgaande aard), gehoorverlies, duizeligheid
- bloed ophoesten, meer sputum dan normaal produceren, ongemakkelijk gevoel op de borst, astma, koorts
- smaakstoornissen, misselijkheid, afeten, braken, verminderde eetlust
- huiduitslag
- pijn op de borst of pijn in het algemeen
- slechtere resultaten van de longfunctietest

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

- schimmelinfecties in de mond of keel, zoals spruw
- opgezwollen lymfeklieren
- slaperigheid
- oorpijn, oorproblemen
- hyperventileren, laag zuurstofgehalte in uw bloed, sinusitis
- diarree, pijn in en rondom de maag
- rode blaasjes, pukkeltjes/knobbeltjes op de huid
- netelroos, jeuk
- rugpijn
- algemeen gevoel van onwelbevinden

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de ampul, het zakje of de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Als u geen koelkast beschikbaar heeft (zoals bij transport van uw geneesmiddel), kunt u de doos met het geneesmiddel (ook als zakjes geopend zijn) maximaal 4 weken beneden 25°C bewaren. Als het product langer dan 4 weken bij kamertemperatuur is bewaard, moet het worden afgevoerd volgens de lokale voorschriften.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het troebel is geworden of dat het deeltjes bevat in de oplossing.

Bewaar nooit een geopende ampul. Na opening moet een ampul onmiddellijk worden gebruikt en alle restanten van het product moeten worden afgevoerd.

Gooi geneesmiddelen niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tobramycine. Eén ampul bevat 170 mg tobramycine als enkelvoudige dosis.
- De andere stoffen (hulpstoffen) in dit middel zijn: natriumchloride, calciumchloride, magnesiumsulfaat, water voor injectie, zwavelzuur en natriumhydroxide voor aanpassing van de pH.

Hoe ziet Vantobra eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Vantobra verneveloplossing wordt geleverd in een gebruiksklare ampul.

Vantobra is een heldere tot enigszins geelgekleurde oplossing die kan variëren tot een donkerder geel. Dit wijzigt niets aan de manier waarop Vantobra werkt, op voorwaarde dat de instructies voor bewaren zijn nageleefd.

Ampullen zijn verpakt in zakjes; één zakje bevat 8 ampullen, hetgeen overeenstemt met een behandeling van 4 dagen.

Vantobra is verkrijgbaar in combinatie met een Tolero-vernevelaar. Het wordt geleverd in een doos die twee binnenverpakkingen bevat: één met het geneesmiddel (56 ampullen met verneveloplossing in 7 zakjes) en één met de vernevelaar. Een verpakking is voldoende voor één behandelingscyclus van 28 dagen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
82319 Starnberg
Duitsland

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor tobramycine (verneveloplossing) (alleen het centraal goedgekeurde product), heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over nefrotoxiciteit op basis van de literatuur, waaronder een aantal gevallen met een duidelijke tijdsrelatie en een 'positieve dechallenge' (d.w.z. de bijwerking vermindert of verdwijnt na stopzetting van de behandeling), is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen tobramycine (verneveloplossing) (alleen het centraal goedgekeurde product) en acuut nierletsel in ieder geval een redelijke mogelijkheid is.

Het PRAC heeft de conclusie getrokken dat de productinformatie van producten die tobramycine (verneveloplossing) (alleen het centraal goedgekeurde product) bevatten, dienovereenkomstig dient te worden aangepast.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor tobramycine (verneveloplossing) (alleen het centraal goedgekeurde product) is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) tobramycine (verneveloplossing) (alleen het centraal goedgekeurde product) bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.