

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vantobra 170 mg roztwór do nebulizacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda jednodawkowa ampułka 1,7 ml zawiera 170 mg tobramycyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do nebulizacji.

Roztwór bezbarwny do lekko żółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Vantobra jest wskazany do stosowania w leczeniu przewlekłego zakażenia płuc wywołanego przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starszych.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka produktu Vantobra jest taka sama dla wszystkich pacjentów z dopuszczalnego zakresu wiekowego, niezależnie od wieku i masy ciała. Zalecana dawka to jedna ampułka (170 mg/1,7 ml) podawana dwa razy na dobę (tzn. całkowita dawka dobową wynosi 2 ampułki) przez 28 dni. Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien w miarę możliwości wynosić około 12 godzin i nie mniej niż 6 godzin.

Produkt Vantobra stosuje się w naprzemiennych, 28-dniowych cyklach. Należy utrzymywać schemat 28-dniowego cyklu czynnego leczenia (okres stosowania produktu), po którym następuje 28-dniowa przerwa w leczeniu (okres bez stosowania produktu).

Pominięte dawki

W razie pominięcia dawki, pacjent powinien przyjąć jak najszybciej pominiętą dawkę, jeżeli do przyjęcia kolejnej dawki pozostało co najmniej 6 godzin. Jeżeli do przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki pozostało mniej niż 6 godzin, pacjent powinien poczekać na porę kolejnej dawki i nie przyjmować więcej inhalacji produktu w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Czas trwania leczenia

Cykle leczenia należy kontynuować dopóki lekarza uzna, że leczenie przynosi pacjentowi korzyści kliniczne, biorąc pod uwagę brak dostępnych danych na temat bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu Vantobra. W razie wyraźnego pogorszenia czynności płuc należy rozważyć zastosowanie dodatkowego lub alternatywnego leczenia zakażenia *Pseudomonas aeruginosa*. Należy także zapoznać się z informacjami na temat korzyści klinicznych i tolerancji podanymi w punktach 4.4, 4.8 i 5.1.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma wystarczających danych dotyczących tej populacji, potwierdzających konieczność dostosowywania dawki lub zaprzeczających takiej konieczności.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma danych dotyczących tej populacji, potwierdzających konieczność dostosowywania dawki produktu Vantobra lub zaprzeczających takiej konieczności. Należy zapoznać się także z informacjami na temat nefrotoksyczności w punkcie 4.4 i eliminacji w punkcie 5.2.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ tobramycyna nie jest metabolizowana, nie oczekuje się, aby zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na ekspozycję na tobramycynę.

Pacjenci po przeszczepieniu narządu

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania tobramycyny w postaci wziewnej u pacjentów po przeszczepieniu narządu. Nie można określić żadnych zaleceń potwierdzających konieczność dostosowywania dawki u pacjentów po przeszczepieniu narządu lub zaprzeczających takiej konieczności.

Dzieci i młodzież

Stosowanie Produkt Vantobra nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Sposób podawania

Podanie wziewne.

Produkt Vantobra podaje się wziewnie za pomocą ręcznego nebulizatora Tolero dostarczonego w opakowaniu. Szczegółowa instrukcja stosowania, patrz punkt 6.6.

Produktu Vantobra nie wolno podawać żadną inną drogą ani za pomocą urządzenia innego niż dostarczone w opakowaniu. Zastosowanie innego, nieprzetestowanego nebulizatora może zmienić depozycję płucną substancji czynnej. To z kolei może mieć wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu.

Jeśli pacjent otrzymuje kilka produktów leczniczych drogą wziewną oraz stosuje fizjoterapię klatki piersiowej, zaleca się, aby produkt Vantobra podawać jako ostatni.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, jakiegokolwiek antybiotyku aminoglikozydowego lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ototoksyczność

Istnieją doniesienia o ototoksycznym działaniu aminoglikozydów podawanych pozajelitowo, dotyczącym zarówno toksycznego działania na narząd słuchu (utrata słuchu), jak i na narząd przedsionkowy. Toksyczne działanie na narząd przedsionkowy może się przejawiać się jako zaburzenia równowagi, ataksja lub zawroty głowy. Objawem świadczącym o ototoksyczności mogą być szumy uszne i dlatego jeśli wystąpią, należy zachować wzmoczoną ostrożność.

Toksyczne działanie na narząd słuchu, oceniane na podstawie ubytku słuchu zgłaszanego przez pacjentów lub badania audiometrycznego, obserwowano podczas pozajelitowego stosowania aminoglikozydów i należy je wziąć pod uwagę także podczas podawania wziewnego. W badaniach prowadzonych metodą otwartej próby oraz w okresie po wprowadzeniu do obrotu u niektórych pacjentów z długotrwałym wcześniejszym lub jednoczesnym dożylnym stosowaniem aminoglikozydów w wywiadzie, wystąpiła utrata słuchu. Lekarze powinni wziąć pod uwagę ryzyko toksycznego działania aminoglikozydów na narząd przedsionkowy i ślimakowy, i przeprowadzać odpowiednie badania słuchu podczas leczenia produktem Vantobra.

U pacjentów z czynnikami ryzyka związanymi z wcześniejszym długotrwałym ogólnoustrojowym leczeniem aminoglikozydami konieczne może być rozważenie badania audiologicznego przed rozpoczęciem leczenia produktem Vantobra. Jeżeli pacjent zgłosi szумы uszne lub utratę słuchu podczas leczenia aminoglikozydami, lekarz powinien rozważyć skierowanie go na badanie audiologiczne.

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działania ototoksycznego u pacjentów z mutacjami DNA mitochondrialnego (szczególnie substytucją A do G w nukleotydzie 1555 w genie 12S rRNA), nawet jeśli stężenia aminoglikozydu w surowicy w trakcie leczenia mieszczą się w zalecanym zakresie. U takich pacjentów należy rozważyć alternatywne metody leczenia.

U pacjentów z wywiadem wskazującym na występowanie takich mutacji lub głuchoty spowodowanej przyjmowaniem aminoglikozydów w rodzinie ze strony matki należy rozważyć alternatywne leczenie lub przeprowadzenie badań genetycznych przed podaniem produktu leczniczego.

Nefrotoksyczność

Pozajelitowe podawanie aminoglikozydów wiąże się z toksycznym działaniem na nerki. W badaniach klinicznych z wziewnie podawaną tobramycyną i produktem Vantobra nie stwierdzono żadnych objawów nefrotoksyczności, jednakże w okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki ostrego uszkodzenia nerek (ang. *acute kidney injury*, AKI) związane ze stosowaniem tobramycyny w postaci wziewnej (patrz punkt 4.8). Jeśli przepisuje się produkt Vantobra pacjentom z rozpoznanymi lub podejrzanymi zaburzeniami czynności nerek, należy zachować ostrożność. Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną należy ocenić czynność nerek na początku leczenia. Po każdym 6 pełnych cyklach leczenia produktem Vantobra (180 dni podawania aminoglikozydu w nebulizacji) należy ponownie oznaczyć stężenie mocznika i kreatyniny.

Kontrolowanie stężenia tobramycyny w surowicy

U pacjentów z rozpoznanymi lub podejrzanymi zaburzeniami czynności narządu słuchu lub nerek należy kontrolować stężenia tobramycyny w surowicy. Jeśli u pacjenta otrzymującego produkt Vantobra wystąpi oto- lub nefrotoksyczność, leczenie tobramycyną należy przerwać do czasu aż jej stężenie w surowicy zmniejszy się do wartości poniżej 2 µg/ml.

Stężenia w surowicy większe niż 12 µg/ml są związane z toksycznym działaniem tobramycyny i jeżeli stężenie przekroczy tę wartość, należy przerwać leczenie.

Stężenie tobramycyny w surowicy należy kontrolować wyłącznie za pomocą zwalidowanych metod. Nie zaleca się pobierania krwi przez nakłucie opuszka palca ze względu na ryzyko zanieczyszczenia próbki.

Skurcz oskrzeli

Podczas wziewnego stosowania produktów leczniczych może wystąpić skurcz oskrzeli i był on zgłaszany podczas stosowania tobramycyny w nebulizacji. Skurcz oskrzeli należy leczyć właściwymi metodami.

Pierwszą dawkę produktu Vantobra należy podać pod nadzorem lekarza, po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, jeżeli wchodzi on w skład aktualnego schematu leczenia pacjenta. Należy oznaczyć wartość FEV₁ przed nebulizacją i po nebulizacji.

W razie wystąpienia objawów skurczu oskrzeli wywołanego leczeniem lekarz powinien uważnie ocenić, czy korzyści wynikające z dalszego leczenia produktem Vantobra przewyższają ryzyko dla pacjenta. W razie podejrzenia reakcji alergicznej, należy przerwać leczenie produktem Vantobra.

Zaburzenia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego

Produkt Vantobra należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, takimi jak parkinsonizm lub inne zaburzenia charakteryzujące się osłabieniem mięśni szkieletowych, w tym miastenia, ponieważ aminoglikozydy mogą nasilać osłabienie mięśni ze względu na możliwe kuraropodobne działanie na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Krwioplucie

Inhalacja nebulizowanego roztworu tobramycyny może wywołać odruch kaszlu. Leczenie produktem Vantobra u pacjentów z czynnym ciężkim krwiopluciem należy rozpocząć tylko wtedy, gdy uzna się, że korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem wywołania późniejszego krwotoku.

Rozwój oporności

Rozwój opornych na antybiotyki szczepów *P. aeruginosa* i nadkażenie innymi patogenami stanowią potencjalne ryzyko związane z antybiotykoterapią. Rozwój oporności podczas leczenia tobramycyną podawaną wziewnie może ograniczyć możliwości leczenia podczas zaostrzeń choroby, co należy kontrolować.

Inne środki ostrożności

Pacjentów otrzymujących jednocześnie aminoglikozydy drogą pozajelitową (lub jakiegokolwiek inne leki wpływające na wydalanie przez nerki, na przykład leki moczopędne) należy monitorować odpowiednio klinicznie, biorąc pod uwagę możliwość kumulowania się toksyczności. Obejmuje to również oznaczanie stężenia tobramycyny w surowicy.

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów, u których występuje kolonizacja *Burkholderia cepacia*.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Na podstawie profilu interakcji tobramycyny podawanej dożylnie i w postaci aerozolu, nie zaleca się jednoczesnego i (lub) sekwencyjnego stosowania produktu Vantobra z innymi produktami leczniczymi mającymi działanie nefrotoksyczne lub ototoksyczne, takimi jak:

- amfoterycyna B, cefalotyna, cyklosporyna, takrolimus, polimyksyny (ryzyko zwiększenia nefrotoksyczności);
- związki platyny (ryzyko zwiększenia nefrotoksyczności i ototoksyczności).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Vantobra i związków o działaniu moczopędnym (takich jak kwas etakrynowy, furosemid, mocznik lub mannitol). Związki te mogą nasilić toksyczne działanie aminoglikozydów przez zmianę stężeń antybiotyku w surowicy i tkankach (patrz punkt 4.4).

Do innych produktów leczniczych, które, zgodnie z doniesieniami, zwiększają toksyczne działanie aminoglikozydów podawanych pozajelitowo, należą:

- antycholinoestery, toksyna botulinowa (wpływ na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe).

W badaniach klinicznych pacjenci stosujący wziewnie tobramycynę w dalszym ciągu przyjmowali dornazę alfa, leki rozszerzające oskrzela, wziewne kortykosteroidy oraz makrolidy. Nie stwierdzono żadnych interakcji z tymi lekami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pozajelitowego stosowania tobramycyny u kobiet w ciąży. Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania tobramycyny podanej w inhalacji u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują teratogenicznego działania tobramycyny (patrz punkt 5.3). Jednak aminoglikozydy mogą powodować uszkodzenia płodu (np. wrodzoną głuchotę i nefrotoksyczność), jeśli u kobiety w ciąży osiągają duże stężenia ogólnoustrojowe. Ogólnoustrojowa ekspozycja po inhalacji produktu Vantobra jest bardzo mała (patrz punkt 5.2). Jeżeli pacjentka stosuje produkt Vantobra w czasie ciąży lub gdy zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem Vantobra, należy ją poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Produktu Vantobra nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu lub dziecka.

Karmienie piersią

Tobramycyna podana ogólnoustrojowo przenika do mleka ludzkiego. Ilość tobramycyny przenikająca do mleka ludzkiego po podaniu wziewnym jest nieznana, ale szacuje się, że jest ona bardzo mała w związku z małym narażeniem ogólnoustrojowym. Ze względu na ryzyko ototoksyczności i nefrotoksyczności u niemowląt, należy podjąć decyzję, czy zakończyć karmienie piersią, czy przerwać leczenie produktem Vantobra, biorąc pod uwagę znaczenie leczenia dla matki.

Płodność

W badaniach na zwierzętach po podskórnym podaniu leku nie zaobserwowano żadnego wpływu na płodność samców ani samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Vantobra nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W kontrolowanych badaniach klinicznych produktu Vantobra, najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z mukowiscydozą zakażonych *P. aeruginosa* były: kaszel i dysfonia. W innych badaniach klinicznych z tobramycyną w roztworze do nebulizacji wymieniano dysfonię i szumy uszne jako najczęstsze działania niepożądane, które zgłaszano u znacząco większej liczby pacjentów w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo. Epizody szumów usznych były przemijające i ustępowały bez przerywania leczenia tobramycyną.

W badaniach prowadzonych metodą próby otwartej oraz doświadczeniu po wprowadzeniu leku do obrotu u niektórych pacjentów z długotrwałym wcześniejszym lub jednoczesnym dożylnym stosowaniem aminoglikozydów wystąpiła utrata słuchu. Aminoglikozydy podawane pozajelitowo wiążą się z reakcjami nadwrażliwości, ototoksycznością i nefrotoksycznością (patrz punkt 4.4).

Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu Vantobra (patrz także punkty 4.2 i 5.1).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane dla tobramycyny w postaci roztworu do nebulizacji są wymienione w Tabeli 1.

Działania niepożądane leku są wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane leku są uporządkowane w zależności od częstości występowania, przy czym najczęściej występujące działania są wymienione jako pierwsze. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Ponadto odpowiednie kategorie częstości występowania określone są zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
	Rzadko	Zapalenie krtani
	Bardzo rzadko	Zakażenie grzybicze Kandydoza jamy ustnej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
	Bardzo rzadko	Powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego		
	Bardzo rzadko	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
	Rzadko	Jadłowstręt
Zaburzenia układu nerwowego		
	Rzadko	Zawroty głowy Bezgłos Ból głowy
	Bardzo rzadko	Senność
Zaburzenia ucha i błędnika		
	Rzadko	Utrata słuchu Szumy uszne
	Bardzo rzadko	Ból ucha Zaburzenia dotyczące ucha
Zaburzenia naczyniowe		
	Rzadko	Krwioplucie Krwawienie z nosa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
	Niezbyt często	Duszność Dysfonia Zapalenie gardła Kaszel
	Rzadko	Astma Zaburzenia czynności płuc

		Dyskomfort w klatce piersiowej Mokry kaszel Zapalenie błony śluzowej nosa Skurcz oskrzeli
	Bardzo rzadko	Niedotlenienie Hiperwentylacja Zapalenie zatok przynosowych
Zaburzenia żołądka i jelit		
	Rzadko	Wymioty Owrzodzenie jamy ustnej Nudności Zaburzenia smaku
	Bardzo rzadko	Biegunka Ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
	Rzadko	Wysypka
	Bardzo rzadko	Pokrzywka Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
	Bardzo rzadko	Ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
	Nieznana	Ostre uszkodzenie nerek (AKI)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
	Rzadko	Astenia Gorączka Ból Ból w klatce piersiowej
	Bardzo rzadko	Złe samopoczucie
Badania diagnostyczne		
	Rzadko	Pogorszenie wyników badań czynności płuc

Dzieci i młodzież

Nie ma różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy populacją dzieci i młodzieży a populacją osób dorosłych leczonych produktem Vantobra.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w Załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Podawanie wziewne wiąże się z małą ogólnoustrojową biodostępnością tobramycyny. Objawy przedawkowania aerozolu mogą obejmować ciężką chrypkę.

W razie przypadkowego połknięcia produktu Vantobra wystąpienie działania toksycznego jest mało prawdopodobne, gdyż tobramycyna jest słabo wchłaniana z nieuszkodzonego przewodu pokarmowego.

W razie nieumyślnego podania produktu Vantobra drogą dożylną mogą wystąpić przedmiotowe i podmiotowe objawy przedawkowania tobramycyny podanej pozajelitowo, w tym zawroty głowy, szumy uszne, zaburzenia równowagi, utrata ostrości słuchu, niewydolność oddechowa i (lub) zablokowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego oraz zaburzenia czynności nerek.

Postępowanie w razie toksyczności ostrej powinno obejmować natychmiastowe odstawienie produktu Vantobra i kontrolowanie czynności nerek. W monitorowaniu przedawkowania pomocne może być oznaczanie stężenia tobramycyny w surowicy. W przypadku przedawkowania należy wziąć pod uwagę możliwość interakcji zmieniających eliminację produktu Vantobra lub innych produktów leczniczych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne stosowane ogólnie, aminoglikozydy przeciwbakteryjne
Kod ATC: J01GB01

Mechanizm działania

Tobramycyna jest antybiotykiem aminoglikozydowym wytwarzanym przez bakterie *Streptomyces tenebrarius*. Działa głównie poprzez zaburzanie syntezy białek, co prowadzi do zmian w przepuszczalności błony komórkowej, postępującego niszczenia otoczki komórkowej i ostatecznie do śmierci komórki. Działa bakteriobójczo w stężeniach równych stężeniu hamującemu lub nieznacznie większych.

Wartości graniczne

Ustalone wartości graniczne wrażliwości na tobramycynę podawaną pozajelitowo nie są odpowiednie dla produktu leczniczego podawanego w postaci aerozolu. Plwocina pacjentów z mukowiscydozą wykazuje działanie hamujące miejscową aktywność biologiczną aminoglikozydów w postaci nebulizowanej. W związku z tym w celu zahamowania wzrostu *P. aeruginosa*, jak i utrzymania działania bakteriobójczego, stężenia leku w plwocinie po podaniu tobramycyny w postaci aerozolu muszą być dziesięcio- do dwudziesto pięciokrotnie większe od minimalnego stężenia hamującego (ang. Minimum Inhibitory Concentration, MIC). W kontrolowanych badaniach klinicznych u 97% pacjentów otrzymujących tobramycynę w postaci roztworu do nebulizacji uzyskano stężenie w plwocinie 10-krotnie większe od największej wartości MIC dla szczepu *P. aeruginosa* wyizolowanego od pacjenta, a u 95% pacjentów otrzymujących tobramycynę w postaci roztworu do nebulizacji uzyskano stężenie 25-krotnie większe od największej wartości MIC.

Wrażliwość

Z powodu braku uznanych za standardowe wartości granicznych wrażliwości na tobramycynę podawaną w nebulizacji, należy zachować ostrożność podczas określania drobnoustrojów jako wrażliwe lub niewrażliwe na tobramycynę podawaną w nebulizacji.

W badaniach klinicznych produktu TOBI, u większości pacjentów, u których początkowe wartości MIC tobramycyny dla wyizolowanego od nich szczepu *P. aeruginosa* wynosiły < 128 µg/ml, wykazano poprawę czynności płuc po leczeniu produktem TOBI. U pacjentów, u których początkowa wartość MIC dla wyizolowanego od nich szczepu *P. aeruginosa* wynosi ≥ 128 µg/ml, odpowiedź kliniczna jest mniej prawdopodobna. Jednak u siedmiu z 13 pacjentów (54%) biorących udział w badaniach z kontrolą placebo,

u których wyizolowano szczepy z wartością MIC $\geq$ 128 μ g/ml, podczas stosowania produktu TOBI doszło do poprawy czynności płuc.

Na podstawie danych uzyskanych *in vitro* i (lub) z badań klinicznych stwierdzono, że drobnoustroje będące przyczyną zakażeń płuc u pacjentów z mukowiscydozą mogą reagować na leczenie produktem Vantobra w następująco:

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

Podczas leczenia w schemacie 28 dni podawania leku i 28 dni przerwy w badaniach klinicznych wykazano niewielkie, ale wyraźne zwiększenie wartości MIC tobramycyny, amikacyny i gentamycyny dla badanych wyizolowanych szczepów *P. aeruginosa*. Każde dodatkowe 6 miesięcy leczenia powodowało stopniowe zwiększenie w skali podobnej do obserwowanej w ciągu 6 miesięcy w kontrolowanych badaniach. Najczęściej obserwowanym mechanizmem oporności na aminoglikozydy szczepów *P. aeruginosa* wyizolowanych od pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłymi zakażeniami jest nieprzepuszczalność, zdefiniowana jako ogólny brak wrażliwości na wszystkie aminoglikozydy. Wykazano także, że szczepy *P. aeruginosa* wyizolowane od pacjentów z mukowiscydozą charakteryzują się adaptacyjną opornością na aminoglikozydy, która powraca do stanu wrażliwości po usunięciu antybiotyku.

Inne informacje

Nie ma dowodów wskazujących, że u pacjentów leczonych przez okres do 18 miesięcy tobramycyną w postaci roztworu do nebulizacji istnieje większe ryzyko zakażenia *B. cepacia*, *S. maltophilia* lub *A. xylosoxidans* niż można by oczekiwać u nieleczonych pacjentów. Gatunki *Aspergillus* były częściej izolowane z płucociny leczonych pacjentów, jednak kliniczne następstwa, takie jak alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna (ang. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis, ABPA) były zgłaszane rzadko i z częstością podobną do obserwowanej w grupie kontrolnej.

Charakterystyka aerozolu

Tabela 2: Porównanie parametrów aerozolu określonych w badaniach klinicznych i seriach referencyjnych: Vantobra i inhalator ręczny Tolero¹ oraz TOBI i PARI LC PLUS².

Parametr działania, Kombinacja lek i inhalator	Vantobra i Tolero	TOBI i PARI LC PLUS
Całkowita podana dawka leku [mg $\pm$ SD]	96 $\pm$ 4,4	101 $\pm$ 8,5
Dawka inhalowana < 5 μ m [mg $\pm$ SD]	72 $\pm$ 6,5	65 $\pm$ 7,1
Szybkość podawania leku [mg/min]	27 $\pm$ 5,0	7 $\pm$ 0,9
Średnica aerodynamiczna odpowiadająca medianie rozkładu masowego [μ m $\pm$ SD]	3,8 $\pm$ 0,3	3,6 $\pm$ 0,4
Geometryczne odchylenie standardowe $\pm$ SD	1,5 $\pm$ 0,0	2,3 $\pm$ 0,2
Czas nebulizacji [min]	3,9 $\pm$ 0,6	15,3 $\pm$ 0,6

*Wyniki uzyskane z symulacji oddechu i pomiarów z użyciem impaktora kaskadowego.

¹ w połączeniu ze sterownikiem eBase lub eFlow rapid

² w połączeniu z kompresorem PARI Boy SX

Szybkość podawania produktu Vantobra jest niezależna od wzorca oddychania, tzn. taka sama dla osoby dorosłej i dziecka, w przeciwieństwie do pneumatycznego nebulizatora PARI LC PLUS.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ograniczone dane z jednego, kontrolowanego badania klinicznego dotyczącego jednego cyklu leczenia wskazują, że poprawa czynności płuc utrzymywała się powyżej wartości początkowych przez cały 28-dniowy okres przerwy w podawaniu leku.

Wyniki badania 12012.101 wykazały poprawę czynności płuc w zakresie względnego zwiększenia odsetka należnej wartości FEV_1 w stosunku do wartości początkowej wynoszącego $8,2 \pm 9,4\%$ dla produktu Vantobra i $4,8 \pm 9,6\%$ dla produktu referencyjnego w pierwszym cyklu leczenia, co wskazuje na niegorszą ($p=0,0005$) skuteczność. Zmniejszenie liczby CFU, jako wskaźnika hamowania wzrostu *P. aeruginosa*, było porównywalne dla produktu Vantobra i produktu referencyjnego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Oczekuje się, że ogólnoustrojowa ekspozycja na tobramycynę po inhalacji produktu Vantobra wynika głównie z porcji produktu leczniczego podanego w inhalacji, gdyż tobramycyna podawana doustnie nie wchłania się w znaczącym stopniu. Inhalacja nebulizowanej tobramycyny powoduje jej duże stężenie w płwocinie, a małe stężenie w osoczu.

Dane porównawcze dla aerozolu podane są w Tabeli 2 w punkcie 5.1.

Na koniec 4-tygodniowego cyklu podawania produktu Vantobra (170 mg/1,7 ml dwa razy na dobę) pacjentom z mukowiscydozą, maksymalne stężenie tobramycyny w osoczu (C_{max}) wynoszące $1,27 \pm 0,81 \mu\text{g/ml}$ było osiągane w przybliżeniu godzinę po inhalacji. Stężenie w płwocinie było większe i bardziej zmienne i osiągało wartość $C_{max} 1\,951 \pm 2\,187 \mu\text{g/g}$. Po podaniu pojedynczej dawki 170 mg produktu Vantobra zdrowym ochotnikom C_{max} wynoszące $1,1 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ wystąpiło po t_{max} wynoszącym około 4 godziny.

Dystrybucja

Mniej niż 10% tobramycyny wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Tobramycyna nie jest metabolizowana i jest wydalana głównie w postaci niezmienionej z moczem.

Eliminacja

Nie badano eliminacji tobramycyny podawanej wziewnie.

Po podaniu dożylnym wchłonięta ogólnoustrojowo tobramycyna jest eliminowana przez przesączanie kłębuszkowe. Okres półtrwania eliminacji tobramycyny z surowicy wynosi około 2 godzin.

Niewchłonięta tobramycyna podana wziewnie jest prawdopodobnie eliminowana głównie z płwociną.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa wskazują, że głównym zagrożeniem dla człowieka jest toksyczne działanie na nerki i ototoksyczność. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym wykazano, że narządami docelowymi działania toksycznego są nerki oraz czynność narządu przedsionkowego i ślimakowego. Zwykle

działania toksyczne występują, gdy ogólnoustrojowe stężenie tobramycyny jest większe niż stężenie osiągane po inhalacji zalecanych dawek klinicznych.

Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu tobramycyny podawanej wziewnie na rozród. Podskórne podawanie w dawkach 100 mg/kg na dobę szczurom oraz w maksymalnej tolerowanej dawce 20 mg/kg na dobę królikom w okresie organogenezy nie powodowało działania teratogennego. Nie można było ocenić działania teratogennego u królików po pozajelitowym podaniu większych dawek, ponieważ powodowały one działania toksyczne u matki i poronienia. Na podstawie danych dotyczących zwierząt, nie można wykluczyć ryzyka działania toksycznego (np. ototoksyczności) po narażeniu na lek w okresie prenatalnym. U szczurów tobramycyna podawana podskórnie w dawkach do 100 mg/kg na dobę nie zaburzała płodności samców ani samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Wapnia chlorek
Magnezu siarczan
Kwas siarkowy (do dostosowania pH)
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi w nebulizatorze, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Zawartość ampułki jednodawkowej należy zużyć natychmiast po otwarciu (patrz punkt 6.6).

Stabilność po otwarciu saszetki: 4 tygodnie pod warunkiem przechowywania w temperaturze poniżej 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Vantobra jest dostarczany w ampułkach z polietylenu (PE) zapakowanych w saszetki z folii aluminiowej (8 ampulek w saszetce).

Zewnętrzne pudełko zawiera:

- Jedno pudełko z produktem leczniczym: 56 ampulek z roztworem do nebulizacji w 7 saszetkach.
- Jedno pudełko z ręcznym nebulizatorem Tolero.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Zawartość jednej ampułki należy przenieść do zbiornika na lek w ręcznym nebulizatorze Tolero i podawać w inhalacji do całkowitego opróżnienia zbiornika. Ręczny nebulizator Tolero można stosować w połączeniu ze sterownikiem eBase lub eTrack. Charakterystyka parametrów aerozolu określona w badaniach *in vitro* jest jednakowa dla obu tych sterowników.

- Nebulizację należy przeprowadzić w dobrze wentylowanym pomieszczeniu.
- Podczas inhalacji nebulizator musi być utrzymywany w położeniu poziomym.
- Podczas inhalacji pacjent powinien siedzieć w wyprostowanej pozycji. Inhalację należy wykonywać podczas normalnego oddychania bez żadnych przerw.
- Nebulizator ręczny Tolero musi być czyszczony i dezynfekowany zgodnie z instrukcją stosowania tego urządzenia.

Produkt Vantobra jest bezbarwnym do lekko żółtego roztworem, ale można zauważyć pewną zmienność jego barwy, która nie wskazuje na utratę działania, jeśli produkt przechowuje się zgodnie z zaleceniami.

Roztwór Vantobra jest jałowym, wodnym produktem do jednorazowego użycia. Roztwór nie zawiera środków konserwujących, dlatego całą zawartość ampułki należy użyć bezpośrednio po otwarciu, a wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy wyrzucić. Nigdy nie przechowywać otwartej ampułki do ponownego użycia.

Do każdego cyklu leczenia (28 dni podawania produktu) należy stosować nowy, ręczny nebulizator Tolero dostarczony z produktem.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Niemcy

tel.: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10

faks: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 30

e-mail: info@paripharma.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1350/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 lutego 2019 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 września 2023 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

PARI Pharma GmbH
Lochhamer Schlag 21
82166 Graefelfing
NIEMCY

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkty lecznicze wydawane na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz *EURD*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vantobra 170 mg roztwór do nebulizacji
Tobramycyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampulka 1,7 ml zawiera 170 mg tobramycyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu chlorek, wapnia chlorek, magnezu siarczan, woda do wstrzykiwań, kwas siarkowy i sodu wodorotlenek do dostosowania pH.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zawiera

- Jedno pudełko z 56 ampułkami z roztworem do nebulizacji w 7 saszetkach.
- Jedno pudełko z ręcznym nebulizatorem Tolero.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki leku Vantobra oraz instrukcją stosowania nebulizatora Tolero przed zastosowaniem leku.

Podanie wziewne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
82319 Starnberg
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1350/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Vantobra 170 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
WEWNĘTRZNE PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE LEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vantobra 170 mg roztwór do nebulizacji
Tobramycyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampulka 1,7 ml zawiera 170 mg tobramycyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu chlorek, wapnia chlorek, magnezu siarczan, woda do wstrzykiwań, kwas siarkowy i sodu wodorotlenek do dostosowania pH.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zawiera 56 ampulek z roztworem do nebulizacji w 7 saszetkach.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki leku Vantobra oraz instrukcją stosowania nebulizatora Tolero przed zastosowaniem leku.

Podanie wziewne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
82319 Starnberg
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1350/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Vantobra 170 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vantobra 170 mg roztwór do nebulizacji

Tobramycyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampulka 1,7 ml zawiera 170 mg tobramycyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu chlorek, wapnia chlorek, magnezu siarczan, woda do wstrzykiwań, kwas siarkowy i sodu wodorotlenek do dostosowania pH.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiera 8 ampulek.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki leku Vantobra oraz instrukcją stosowania nebulizatora Tolero przed zastosowaniem leku.

Podanie wziewne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
82319 Starnberg
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1350/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPUŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vantobra 170 mg roztwór do nebulizacji
Tobramycyna
Podanie wziewne

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

PARI Pharma GmbH

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vantobra 170 mg roztwór do nebulizacji

Tobramycyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Vantobra i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vantobra
3. Jak stosować lek Vantobra
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vantobra
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vantobra i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Vantobra

Lek Vantobra zawiera antybiotyk tobramycynę. Należy ona do grupy antybiotyków nazywanych aminoglikozydami.

W jakim celu stosuje się lek Vantobra

Lek Vantobra stosowany jest u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starszych w celu leczenia zakażeń płuc wywołanych przez bakterię zwaną *Pseudomonas aeruginosa*.

Pseudomonas aeruginosa jest bakterią, która często wywołuje zakażenia płuc u pacjentów z mukowiscydozą w pewnym momencie życia. Jeżeli zakażenie nie jest odpowiednio leczone, prowadzi do uszkodzenia płuc, powodując dalsze problemy z oddychaniem.

Jak działa lek Vantobra

Podczas inhalacji leku Vantobra antybiotyk może dotrzeć bezpośrednio do płuc, aby zwalczać bakterie wywołujące zakażenie. Jego działanie polega na zaburzaniu wytwarzania białek potrzebnych do budowy ściany komórkowej bakterii. Powoduje to uszkodzenie i, ostatecznie śmierć, komórek bakterii.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vantobra

Kiedy nie stosować leku Vantobra:

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na tobramycynę, jakiegokolwiek antybiotyki aminoglikozydowe lub którykolwiek z pozostałych składników leku Vantobra (wymienionych w punkcie 6).

Jeżeli dotyczy to pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed rozpoczęciem stosowania leku Vantobra.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli u pacjenta kiedykolwiek wystąpiły jakiekolwiek z następujących stanów:

- problemy ze słuchem (w tym szumy uszne i zawroty głowy),
 - problemy z nerkami,
 - ucisk w klatce piersiowej,
 - krew w płwocinie (odkrztuszanej wydzielinie),
 - osłabienie mięśni, które utrzymuje się lub pogarsza się z czasem; objaw głównie związany z chorobami, takimi jak miastenia (osłabienie mięśni) lub choroba Parkinsona.
- Jeżeli pacjenta dotyczy którykolwiek z powyższych stanów, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed rozpoczęciem stosowania leku Vantobra.

Jeśli pacjent ma problemy ze słuchem lub z nerkami, lekarz może pobierać próbki krwi w celu kontrolowania stężenia leku Vantobra w organizmie pacjenta.

Jeśli u pacjenta lub członka jego rodziny ze strony matki występuje schorzenie spowodowane mutacją mitochondrialną (choroba genetyczna) lub utrata słuchu z powodu przyjmowania antybiotyków, należy poinformować o tym lekarza lub farmaceutę przed przyjęciem tego leku. Niektóre mutacje mitochondrialne mogą zwiększać ryzyko utraty słuchu podczas przyjmowania tego leku. Lekarz może zalecić wykonanie badań genetycznych przed podaniem leku Vantobra.

Leki wziewne mogą wywołać ucisk w klatce piersiowej z powodu zwężenia dróg oddechowych, i może do tego dojść podczas stosowania leku Vantobra. Lekarz może zalecić pacjentowi stosowanie innych odpowiednich leków w celu rozszerzenia dróg oddechowych przed zastosowaniem leku Vantobra.

Szczepki bakterii *Pseudomonas* mogą z czasem stać się odporne na leczenie antybiotykiem. Oznacza to, że lek Vantobra może z czasem nie działać tak dobrze, jak powinien. Jeżeli pacjenta to niepokoi, powinien zwrócić się do lekarza.

Jeżeli pacjent otrzymuje także tobramycynę lub inny antybiotyk aminoglikozydowy we wstrzyknięciach, może to zwiększać ryzyko działań niepożądanych; lekarz będzie obserwować pacjenta w tym kierunku.

Dzieci

Ten lek nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Lek Vantobra a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, w tym o lekach dostępnych bez recepty.

Podczas stosowania leku Vantobra nie należy przyjmować następujących leków:

- furosemid (lek moczopędny),
- inne leki o działaniu moczopędnym, takie jak mocznik lub mannitol,
- inne leki, które mogą uszkadzać nerki lub słuch:
 - amfoterycyna B, cefalotyna, polimyksyny (stosowane w leczeniu zakażeń drobnoustrojami), cyklosporyna, takrolimus (leki osłabiające czynność układu odpornościowego). Leki te mogą uszkadzać nerki
 - związki platyny, takie jak karboplatyna i cisplatyna (stosowane w leczeniu niektórych rodzajów raka). Leki te mogą uszkadzać nerki lub słuch.

Wymienione niżej leki mogą zwiększyć ryzyko szkodliwych działań, jeżeli są podawane pacjentowi w czasie przyjmowania tobramycyny lub innego antybiotyku aminoglikozydowego podawanego we wstrzyknięciach:

- antycholinoesteryzy, takie jak neostygmina lub pirydostygmina (stosowane w leczeniu osłabienia mięśni) lub toksyna botulinowa. Leki te mogą wywołać lub nasilić osłabienie mięśni.

Jeśli pacjent stosuje jeden lub więcej z wyżej wymienionych leków, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed rozpoczęciem stosowania leku Vantobra.

Nie należy mieszać ani rozcieńczać leku Vantobra żadnym innym lekiem w zbiorniku ręcznego nebulizatora Tolero, który dostarczany jest razem z lekiem Vantobra.

Jeżeli pacjent stosuje kilka różnych metod leczenia mukowiscydozy, należy je stosować w następującej kolejności:

1. Lek rozszerzający oskrzela, na przykład salbutamol
2. Fizjoterapia klatki piersiowej
3. Inne leki wziewne
4. Lek Vantobra

Należy także sprawdzić tę kolejność z lekarzem.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo, czy inhalacja tego leku przez kobietę w ciąży powoduje działania niepożądane. Tobramycyna oraz inne antybiotyki aminoglikozydowe podawane we wstrzyknięciach mogą zaszkodzić nienarodzonemu dziecku, na przykład powodując głuchotę i problemy z nerkami.

Jeżeli pacjentka karmi piersią, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie oczekuje się, aby lek Vantobra wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Vantobra

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Zalecana dawka to dwie ampułki na dobę (jedna rano, a druga wieczorem) przez 28 dni.

- Dawka jest taka sama dla wszystkich pacjentów w wieku 6 lat i starszych.
- Wdychać przez usta całą zawartość jednej ampułki rano i jednej ampułki wieczorem za pomocą ręcznego nebulizatora Tolero.
- Najlepiej aby odstęp między dawkami był zbliżony do 12 godzin, ale musi on wynosić co najmniej 6 godzin.
- Po stosowaniu leku przez 28 dni następuje 28-dniowa przerwa, podczas której nie należy stosować inhalacji leku Vantobra. Po przerwie rozpoczyna się kolejny cykl (patrz rysunek).
- Ważne jest, aby pacjent stosował lek dwa razy na dobę przez 28 dni leczenia i przestrzegał schematu 28 dni stosowania leku i 28 dni przerwy w stosowaniu leku.

STOSOWANIE leku Vantobra	PRZERWA W STOSOWANIU leku Vantobra
Stosować lek Vantobra dwa razy na dobę przez 28 dni	Nie stosować leku Vantobra przez kolejne 28 dni

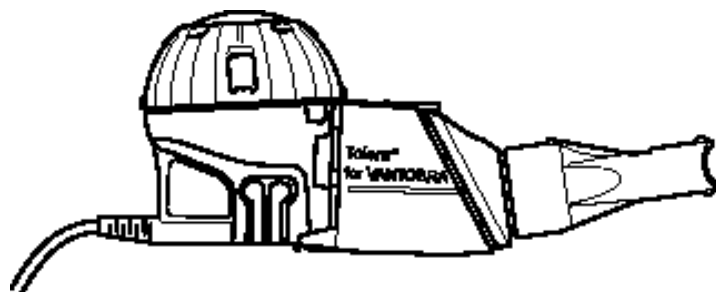
Powtórzyć cykl

Należy kontynuować stosowanie leku Vantobra zgodnie z tym schematem cykli tak długo, jak zaleci to lekarz.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących długości okresu stosowania leku Vantobra, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przygotowanie leku Vantobra do inhalacji

- Lek Vantobra należy stosować wyłącznie z ręcznym nebulizatorem Tolero przedstawionym na rysunku poniżej, aby zapewnić podanie właściwej dawki leku. Nie wolno stosować nebulizatora Tolero do podawania żadnego innego leku.
- Przed użyciem należy zapoznać się z instrukcją stosowania załączoną do nebulizatora.



- Upewnić się, że do nebulizatora Tolero podłączony jest sterownik eTrack lub eBase. Odpowiedni sterownik może być przepisany przez lekarza lub kupiony oddzielnie.
- Umyć starannie ręce wodą z mydłem.
- Bezpośrednio przed inhalacją wyjąć jedną ampułkę leku Vantobra z saszetki z folii aluminiowej.
- Resztę leku należy przechowywać w oryginalnym pudełku w lodówce.
- Ułożyć wszystkie elementy nebulizatora Tolero na czystym, suchym ręczniku papierowym lub tkaninie. Upewnić się, że nebulizator leży na płaskiej, stabilnej powierzchni.
- Złożyć ręczny nebulizator Tolero jak pokazano w instrukcji stosowania urządzenia.
- Trzymając ampułkę pionowo, postukać ją delikatnie przed ukręceniem górnej części, aby uniknąć rozlania leku. Przełąć całą zawartość jednej ampułki do zbiornika na lek w ręcznym nebulizatorze.
- Rozpocząć przyjmowanie leku w pozycji siedzącej, wyprostowanej, w dobrze wentylowanym pomieszczeniu. Trzymać nebulizator w pozycji poziomej i oddychać normalnie przez usta. Unikać oddychania przez nos. Kontynuować oddychanie w normalny, wygodny sposób do zakończenia inhalacji leku. Gdy rozpylona zostanie cała dawka leku, urządzenie wyda sygnał dźwiękowy sygnalizujący koniec inhalacji.
- W razie potrzeby przerwania inhalacji z jakiegokolwiek powodu, nacisnąć i przytrzymać przycisk On/Off przez jedną pełną sekundę. Aby wznowić podawanie leku, ponownie nacisnąć i przytrzymać przycisk On/Off przez jedną pełną sekundę.
- Nebulizator ręczny Tolero musi być czyszczony i dezynfekowany jak opisano w instrukcji stosowania urządzenia.
- Do każdego cyklu leczenia (28 dni podawania produktu) należy stosować nowy, ręczny nebulizator Tolero dostarczany w opakowaniu z lekiem.

Nie wolno stosować alternatywnego, nieprzetestowanego nebulizatora, ponieważ może to zmienić ilość leku docierającą do płuc. To z kolei może mieć wpływ na to, jak skutecznie działa lek i na bezpieczeństwo jego stosowania.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Vantobra

Przyjęcie w inhalacji zbyt dużej dawki leku Vantobra może spowodować silną chrypkę. Należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi. Jest mało prawdopodobne, aby połknięcie leku Vantobra spowodowało poważne problemy, ponieważ tobramycyna słabo wchłania się z żołądka, ale należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.

Pominięcie zastosowania leku Vantobra

Jeżeli pacjent zapomni o zastosowaniu leku Vantobra, a do przyjęcia kolejnej dawki pozostaje co najmniej 6 godzin, należy jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę. W przeciwnym razie należy poczekać do czasu przyjęcia kolejnej dawki. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Vantobra

Nie należy przerywać stosowania leku Vantobra dopóki nie zaleci tego lekarz, ponieważ zakażenie płuc może nie być wystarczająco kontrolowane i może się nasilić.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie

- ucisk w klatce piersiowej z trudnościami w oddychaniu (rzadko, występuje u nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów),
- reakcje alergiczne, w tym pokrzywka i swędzenie (bardzo rzadko, występują u nie więcej niż 1 na 10 000 pacjentów),
- mała objętość wydalanego moczu, wymioty, splątanie oraz obrzęk nóg, kostek lub stóp; mogą to być objawy nagłego pogorszenia czynności nerek (częstość nieznana).

W razie wystąpienia któregokolwiek z tych działań należy przerwać stosowanie leku Vantobra i niezwłocznie zwrócić się do lekarza.

U pacjentów z mukowiscydozą występuje wiele objawów choroby. Mogą one w dalszym ciągu występować podczas stosowania leku Vantobra, ale nie powinny występować tak często ani w takim nasileniu jak przed leczeniem.

W przypadku wrażenia, że podczas leczenia lekiem Vantobra nastąpiło pogorszenie podstawowej choroby płuc, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Do innych działań niepożądanych mogą należeć:

Niezbyt często (mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)

- duszność,
- zmiana głosu (chrypka),
- nasilony kaszel,
- ból gardła.

Rzadko (mogą występować u nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów)

- zapalenie krtani (zapalenie narządu głosu, które może spowodować zmianę brzmienia głosu, ból gardła i trudności w przełykaniu),

- utrata głosu,
- ból głowy, osłabienie,
- krwawienie z nosa, wodnista wydzielina z nosa,
- szумы uszne (zwykle przemijające), utrata słuchu, zawroty głowy,
- odkrztuszanie krwi, wytwarzanie większej ilości płwociny niż zwykle, dyskomfort w klatce piersiowej, astma, gorączka,
- zaburzenia smaku, nudności (mdłości), owrzodzenia jamy ustnej, wymioty, utrata apetytu,
- wysypka,
- ból w klatce piersiowej lub uogólniony ból,
- pogorszenie wyników badań czynności płuc.

Bardzo rzadko (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 000 pacjentów)

- zakażenia grzybicze jamy ustnej lub gardła, takie jak pleśniawki,
- obrzęk węzłów chłonnych,
- senność,
- ból ucha, zaburzenia dotyczące ucha,
- hiperwentylacja, mała zawartość tlenu we krwi, zapalenie zatok przynosowych,
- biegunka, ból żołądka i okolic żołądka,
- czerwone krostki, grudki na skórze,
- pokrzywka, swędzenie,
- ból pleców,
- ogólne złe samopoczucie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Vantobra

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na ampulce, saszetce lub pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). W razie braku lodówki (na przykład w czasie transportu leku), można przechowywać pudełko z lekiem (nawet jeśli saszetki są otwarte) w temperaturze poniżej 25°C przez okres do 4 tygodni. Lek przechowywany w temperaturze pokojowej przez okres dłuższy niż 4 tygodnie należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Nie stosować tego leku, jeżeli zauważy się zmętnienie lub cząstki stałe w roztworze.

Nigdy nie przechowywać otwartej ampulki. Po otwarciu ampulki produkt należy zużyć natychmiast, a wszelkie niewykorzystane resztki produktu należy wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vantobra

- Substancją czynną leku jest tobramycyna. Jedna ampułka zawiera 170 mg tobramycyny stanowiące pojedynczą dawkę.
- Pozostałe składniki (substancje pomocnicze) to: sodu chlorek, wapnia chlorek, magnezu siarczan, woda do wstrzykiwań, kwas siarkowy i sodu wodorotlenek do dostosowania pH.

Jak wygląda lek Vantobra i co zawiera opakowanie

Lek Vantobra roztwór do nebulizacji dostępny jest w gotowych do użycia ampułkach.

Lek Vantobra jest bezbarwnym do lekko żółtego roztworem, który może zmieniać barwę do ciemniejszego odcienia żółtej. Nie zmienia to działania leku Vantobra pod warunkiem przestrzegania instrukcji przechowywania.

Ampułki zapakowane są w saszetkę; każda saszetka zawiera 8 ampulek, co odpowiada dawce na 4 dni leczenia.

Lek Vantobra dostępny jest z ręcznym nebulizatorem Tolero. Dostarczany jest w pudełku, które zawiera dwa pudełka wewnętrzne, jedno z lekiem (56 ampulek z roztworem do nebulizacji w 7 saszetkach) oraz drugie z ręcznym nebulizatorem. Opakowanie wystarcza na jeden 28-dniowy cykl leczenia.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
82319 Starnberg
Niemcy

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących tobramycyny (roztwór do nebulizacji) (tylko produkt dopuszczony do obrotu w procedurze scentralizowanej), wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących działania nefrotoksycznego pochodzących z literatury naukowej, w tym w niektórych przypadkach bliskiego związku czasowego i dodatniego efektu odstawienia, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy tobramycyną (roztwór do nebulizacji) (tylko produkt dopuszczony do obrotu w procedurze scentralizowanej) a ostrym uszkodzeniem nerek (ang. *acute kidney injury*, AKI) jest co najmniej uzasadnioną możliwością.

Komitet PRAC uważa, że należy wprowadzić odpowiednie zmiany do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających tobramycynę (roztwór do nebulizacji) (tylko produkty dopuszczone do obrotu w procedurze scentralizowanej).

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących tobramycyny (roztwór do nebulizacji) (tylko produkt dopuszczony do obrotu w procedurze scentralizowanej) CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną tobramycynę (roztwór do nebulizacji) (tylko produkt dopuszczony do obrotu w procedurze scentralizowanej) pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.