

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Vantobra 170 mg roztok pre rozprašovač

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá jednodávková ampulka s objemom 1,7 ml obsahuje 170 mg tobramycínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Roztok pre rozprašovač.

Číry až svetložltý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Vantobra je indikovaná na zvládnutie chronickej pľúcnej infekcie spôsobenej *Pseudomonas aeruginosa* u pacientov vo veku 6 rokov a starších s cystickou fibrózou (CF).

Majú sa zohľadniť oficiálne odporúčania pre vhodné používanie antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka Vantobry je rovnaká pre všetkých pacientov v schválenom vekovom rozmedzí bez ohľadu na vek alebo telesnú hmotnosť. Odporúčaná dávka je jedna ampulka (170 mg/1,7 ml) dvakrát denne (t. j. celková denná dávka je 2 ampulky) počas 28 dní. Interval medzi dávkami má byť čo najbližšie k 12 hodinám a najmenej 6 hodín.

Vantobra sa používa v striedajúcich sa cykloch s dĺžkou 28 dní. Má sa dodržiavať cyklus 28 dní aktívnej liečby (obdobie s liečbou) a 28 dní odpočinku od liečby (obdobie bez liečby).

Vynechané dávky

V prípade vynechania dávky, ak do nasledujúcej dávky zostáva aspoň 6 hodín, má pacient inhalovať dávku čo najskôr. Ak do nasledujúcej plánovanej dávky zostáva menej než 6 hodín, pacient už nemá inhalovať dávku navyše, aby nahradil vynechanú dávku, ale má počkať na nasledujúcu dávku.

Trvanie liečby

Liečba má pokračovať cyklicky dovtedy, kým sa lekár domnieva, že liečba má pre pacienta klinický prínos, pričom zohľadní, že pre Vantobru nie sú k dispozícii údaje o bezpečnosti pri dlhodobom používaní. Ak je zrejmé, že došlo ku klinickému zhoršeniu stavu pľúc, má sa zvážiť doplnková alebo alternatívna liečba pseudomonádovej infekcie. Pozri tiež informácie o klinickom prínose a znášanlivosti v častiach 4.4, 4.8 a 5.1.

Osobitné populácie

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

U tejto populácie nie sú k dispozícii dostatočné údaje, ktoré by podporili odporúčanie v prospech úpravy dávky alebo proti nej.

Porucha funkcie obličiek

V tejto populácii nie sú k dispozícii žiadne údaje na podporu odporúčania pre alebo proti úprave dávky Vantobry. Pozri tiež informácie o nefrotoxickosti v časti 4.4 a informácie o vylučovaní v časti 5.2.

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene. Keďže tobramycín sa nemetabolizuje, neočakáva sa vplyv poruchy funkcie pečene na expozíciu tobramycínu.

Pacienti po transplantácii orgánov

Nie sú k dispozícii adekvátne údaje o použití inhalovaného tobramycínu u pacientov po transplantácii orgánov. Nie je možné uviesť žiadne odporúčania pre alebo proti úprave dávky Vantobry u pacientov po transplantácii orgánov.

Pediatrická populácia

Použitie Vantobry sa netýka detí mladších ako 6 rokov.

Spôsob podávania

Inhalačné použitie.

Vantobra sa podáva inhaláciou pomocou ručného rozprašovača Tolero, ktorý je súčasťou balenia.

Informácie o podrobnom návode na použitie nájdete v časti 6.6.

Vantobra sa nesmie podávať žiadnym iným spôsobom ani pomocou žiadneho iného zariadenia ako toho, ktoré je súčasťou balenia. Použitie alternatívneho, neodsúhlaseného rozprašovacieho systému môže zmeniť ukladanie liečiva v pľúcach. To môže následne ovplyvniť účinnosť a bezpečnosť lieku.

Ak pacienti dostávajú niekoľko inhalačných liekov a fyzioterapiu hrudníka, odporúča sa podať Vantobru ako poslednú.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, na ktorýkoľvek aminoglykozid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ototoxická

Pri používaní parenterálnych aminoglykozidov bola hlásená ototoxická, ktorá sa prejavuje ako sluchová toxicita (strata sluchu) a tiež ako vestibulárna toxicita. Vestibulárna toxicita sa môže prejavovať vertigom, ataxiou alebo závratmi. Tinitus môže byť sprievodným príznakom ototoxicity, preto si jeho vznik vyžaduje pozornosť.

Pri používaní parenterálnych aminoglykozidov sa pozorovala sluchová toxicita stanovená na základe sťažností na stratu sluchu alebo pomocou audiometrických hodnotení, a môže sa očakávať aj v prípade inhalačnej cesty podania. V nezaslepených štúdiách a po uvedení lieku na trh sa u niektorých pacientov s anamnézou dlhodobého predchádzajúceho alebo súbežného užívania intravenózných aminoglykozidov vyskytla strata sluchu. Lekári majú vziať do úvahy potenciál aminoglykozidov spôsobiť vestibulárnu a kochleárnu toxicitu a majú počas liečby Vantobrou vykonať príslušné vyšetrenia sluchovej funkcie.

U pacientov s predispozičným rizikom v dôsledku predchádzajúcej dlhodobej systémovej liečby aminoglykozidmi môže byť pred začatím liečby Vantobrou potrebné zvážiť audiologické vyšetrenie. Ak pacient počas liečby aminoglykozidmi hlási tinitus alebo stratu sluchu, lekár má zvážiť jeho odporúčenie na audiologické vyšetrenie.

U pacientov s mutáciami mitochondriálnej DNA (najmä zámena nukleotidu 1555 A na G v géne 12S rRNA) existuje zvýšené riziko ototoxicity, aj keď sú počas liečby sérové hladiny aminoglykozidov v odporúčanom rozsahu. U týchto pacientov sa majú zvážiť alternatívne možnosti liečby.

U pacientov s relevantnými mutáciami v anamnéze u matky alebo hluchotou vyvolanou aminoglykozidmi sa má pred podaním zvážiť alternatívna liečba alebo genetické testovanie.

Nefrotoxicita

Nefrotoxicita súvisí s liečbou parenterálnymi aminoglykozidmi. V klinických štúdiách s inhalačným tobramycínom a Vantobrou sa nezistili žiadne dôkazy o nefrotoxicite, po uvedení lieku na trh však bolo pri použití inhalačného tobramycínu hlásené akútne poškodenie obličiek (*acute kidney injury*, AKI) (pozri časť 4.8). Pri predpisovaní Vantobry pacientom so známou alebo možnou dysfunkciou obličiek je potrebná opatrnosť. Podľa súčasnej klinickej praxe sa má zhodnotiť východisková funkcia obličiek. Hladina močoviny a kreatinínu sa má vyhodnocovať po každých 6 úplných cykloch liečby Vantobrou (180 dní liečby aminoglykozidmi pomocou rozprašovača).

Monitorovanie sérovej koncentrácie tobramycínu

U pacientov so známou alebo možnou dysfunkciou sluchu alebo obličiek sa má monitorovať sérová koncentrácia tobramycínu. Ak sa u pacienta, ktorý užíva Vantobru, vyskytne ototoxicita alebo nefrotoxicita, liečba tobramycínom sa má prerušiť, kým sérová koncentrácia neklesne pod 2 µg/ml.

Sérová koncentrácia vyššia ako 12 µg/ml súvisí s toxicitou tobramycínu a liečba sa má prerušiť, ak koncentrácia prekročí túto hladinu.

Sérová koncentrácia tobramycínu sa má monitorovať iba pomocou overených metód. Odber krvi z prsta sa neodporúča vzhľadom na riziko kontaminácie vzorky.

Bronchospazmus

Bronchospazmus sa môže vyskytnúť pri inhalácii liekov a bol hlásený aj pri užívaní tobramycínu pomocou rozprašovača. Bronchospazmus je potrebné primerane liečiť.

Prvá dávka Vantobry sa má užiť pod dohľadom lekára po užití bronchodilatancia, ak je to súčasťou aktuálneho režimu pacienta. Pred a po užití pomocou rozprašovača sa má zmerať hodnota FEV₁.

Ak sa u pacienta preukáže liečbou vyvolaný bronchospazmus, lekár má starostlivo zvážiť, či prínos pokračujúceho užívania Vantobry pre pacienta prevažuje nad jeho rizikom. Ak existuje podozrenie na alergickú reakciu, liečba Vantobrou sa má prerušiť.

Neuromuskulárne poruchy

U pacientov s neuromuskulárnymi poruchami, ako je parkinsonizmus alebo iné ochorenia charakterizované myasténiou vrátane myasthenia gravis, sa má Vantobra užívať s veľkou opatrnosťou, keďže aminoglykozidy môžu zhoršiť svalovú slabosť v dôsledku potenciálneho účinku na neuromuskulárnu funkciu, ktorý sa podobá účinku kurare.

Hemoptýza

Inhalácia roztokov tobramycínu pomocou rozprašovača môže vyvolať reflex kašľa. Liečba Vantobrou u pacientov s aktívnou závažnou hemoptýzou sa má začať iba vtedy, ak sa prínos liečby považuje za väčší ako riziko vyvolania ďalšieho krvácania.

Vznik rezistencie

Vznik *P. aeruginosa* rezistentnej voči antibiotikám a superinfekcia inými patogénmi predstavujú potenciálne riziká spojené s liečbou antibiotikami. Vznik rezistencie počas liečby inhalačným tobramycínom by mohol obmedziť možnosti liečby v prípade akútneho zhoršenia stavu, preto je potrebné ho monitorovať.

Iné opatrenia

Pacienti, ktorí súbežne užívajú parenterálne aminoglykozidy (alebo akýkoľvek liek ovplyvňujúci vylučovanie obličkami, ako sú diuretiká), sa majú monitorovať podľa klinickej potreby s ohľadom na riziko kumulatívnej toxicity. To zahŕňa monitorovanie sérovej koncentrácie tobramycínu.

Údaje o bezpečnosti a účinnosti sa nezískavali u pacientov kolonizovaných baktériou *Burkholderia cepacia*.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Na základe interakčného profilu tobramycínu po intravenóznom a aerosólovom podaní sa neodporúča súbežné a/alebo následné použitie Vantobry s inými liekmi s nefrotoickým alebo ototoxickým potenciálom, ako sú:

- amfotericín B, cefalotín, cyklosporín, takrolimus, polymyxíny (riziko zvýšenej nefrotoxicity),
- zlúčeniny platiny (riziko zvýšenej nefrotoxicity a ototoxicity).

Súbežné užívanie Vantobry s diuretickými zlúčeninami (ako sú kyselina etakrynová, furosemid, močovina alebo manitol) sa neodporúča. Tieto zlúčeniny môžu zvýšiť toxicitu aminoglykozidov zmenou koncentrácie antibiotika v sére a tkanivách (pozri časť 4.4).

Medzi ďalšie lieky, pri užívaní ktorých bolo hlásené zvýšenie potenciálnej toxicity parenterálne podávaných aminoglykozidov, patria:

- anticholinesterázy, botulotoxín (neuromuskulárne účinky).

V klinických štúdiách pacienti užívajúci inhalačný tobramycín pokračovali v užívaní dornázy alfa, bronchodilatancií, inhalačných kortikosteroidov a makrolidov. Nezistil sa žiadny dôkaz o liekových interakciách s týmito liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii sú obmedzené údaje o parenterálnom použití tobramycínu u tehotných žien. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o inhalačnom podávaní tobramycínu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali teratogénne účinky tobramycínu (pozri časť 5.3). Aminoglykozidy však môžu spôsobiť poškodenie plodu (napr. vrodená hluchota a nefrotoxicita), keď sa u tehotnej ženy dosiahne vysoká systémová koncentrácia. Systémová expozícia po inhalácii Vantobry je veľmi nízka (pozri časť 5.2). Ak sa Vantobra užíva počas gravidity, alebo ak pacientka počas užívania Vantobry otehotnie, musí byť informovaná o možnom riziku pre plod.

Vantobra sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ prínos pre matku nepreváži nad rizikom pre plod alebo dieťa.

Dojčenie

Tobramycín sa vylučuje do ľudského materského mlieka po systémovom podaní. Množstvo tobramycínu, ktorý sa vylúči do ľudského materského mlieka po inhalačnom podaní nie je známe, ale odhaduje sa, že vzhľadom na nízku systémovú expozíciu, je veľmi nízke. Vzhľadom na potenciál ototoxicity a nefrotoxicity u dojčiat je potrebné rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo prerušiť liečbu Vantobrou, pričom sa má vziať do úvahy dôležitosť liečby pre matku.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa po subkutánnom podaní nepozoroval žiadny vplyv na fertilitu samcov a samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vantobra nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V kontrolovaných klinických skúšaníach s Vantobrou boli najčastejšími nežiaducimi reakciami u pacientov s cystickou fibrózou infikovaných *P. aeruginosa* kašeľ a dysfónia. V ostatných klinických skúšaníach s tobramycínom, roztokom pre rozprašovač, sa ako najčastejšie nežiaduce udalosti uvádzajú dysfónia a tinnitus, ktoré boli hlásené u výrazne väčšieho počtu pacientov v porovnaní s pacientmi liečenými placebom. Epizódy tinitu boli prechodné a ustúpili bez prerušenia liečby tobramycínom.

V otvorených štúdiách a skúsenostiach po uvedení lieku na trh sa u niektorých pacientov s anamnézou dlhodobého predchádzajúceho alebo súbežného užívania intravenózných aminoglykozidov vyskytla strata sluchu. Parenterálne aminoglykozidy boli spájané s precitlivosťou, ototoxicitou a nefrotoxicitou (pozri časť 4.4).

Dlhodobé údaje o bezpečnosti pre Vantobru nie sú k dispozícii (pozri aj časti 4.2 a 5.1).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Hlásené nežiaduce reakcie na roztok tobramycínu na rozprašovanie sú uvedené v tabuľke 1. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov v databáze MedDRA. V každej triede orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie, pričom najčastejšie reakcie sú uvedené ako prvé. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Jednotlivé kategórie frekvencií sú vyjadrené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Kategória frekvencie	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy		
	Zriedkavé	Laryngitída
	Veľmi zriedkavé	Plesňové infekcie Kandidóza ústnej dutiny
Poruchy krvi a lymfatického systému		
	Veľmi zriedkavé	Lymfadenopatia
Poruchy imunitného systému		
	Veľmi zriedkavé	Precitlivosť

Poruchy metabolizmu a výživy		
	Zriedkavé	Anorexia
Poruchy nervového systému		
	Zriedkavé	Závraty Afónia Bolesť hlavy
	Veľmi zriedkavé	Somnolencia
Poruchy ucha a labyrintu		
	Zriedkavé	Strata sluchu Tinitus
	Veľmi zriedkavé	Bolesť uší Poruchy ucha
Poruchy ciev		
	Zriedkavé	Hemoptýza Epistaxa
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
	Menej časté	Dyspnoe Dysfónia Faryngitída Kašeľ
	Zriedkavé	Astma Pľúcne ochorenia Diskomfort hrudníka Produktívny kašeľ Rinitída Bronchospazmus
	Veľmi zriedkavé	Hypoxia Hyperventilácia Sinusitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
	Zriedkavé	Zvracanie Ulcerácia v ústach Nauzea Porucha chuti
	Veľmi zriedkavé	Hnačka Bolesť brucha
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
	Zriedkavé	Vyrážka
	Veľmi zriedkavé	Žihľavka Svrbenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
	Veľmi zriedkavé	Bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest		
	Neznáme	Akútne poškodenie obličiek (AKI)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
	Zriedkavé	Asténia Horúčka Bolesť Bolesť na hrudi
	Veľmi zriedkavé	Nevolnosť

Laboratórne a funkčné vyšetrenia		
	Zriedkavé	Zhoršené výsledky testu funkcie pľúc

Pediatrická populácia

Nezistil sa žiadny rozdiel v bezpečnostnom profile medzi pediatrickou populáciou a populáciou dospelých pacientov liečených Vantobrou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Inhalačné podanie vedie k nízkej systémovej biologickej dostupnosti tobramycínu. Príznaky predávkovania aerosólom môžu zahŕňať závažný chrapot.

V prípade náhodného požitia Vantobry je toxicita nepravdepodobná, pretože tobramycín sa zle vstrebáva z neporušeného gastrointestinálneho traktu.

V prípade neúmyselného podania Vantobry intravenóznou cestou sa môžu vyskytnúť prejavy a príznaky predávkovania parenterálnym tobramycínom vrátane závratov, tinitu, vertiga, straty ostrosti sluchu, dýchacích ťažkostí a/alebo neuromuskulárnej blokády a poruchy funkcie obličiek.

V prípade akútnej toxicity sa má ihneď zastaviť liečba Vantobrou a majú sa uskutočniť základné testy funkcie obličiek. Pri monitorovaní predávkovania môže byť užitočné vyhodnotiť sérovú koncentráciu tobramycínu. V prípade akéhokoľvek predávkovania je potrebné zvážiť možnosť liekových interakcií, ktoré môžu spôsobiť zmeny v eliminácii Vantobry alebo iných liekov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká na systémove použitie, Aminoglykozidové antibiotiká.
ATC kód: J01GB01

Mechanizmus účinku

Tobramycín je aminoglykozidové antibiotikum, ktoré produkuje *Streptomyces tenebrarius*. Pôsobí predovšetkým tak, že narušuje proteosyntézu, čo vedie k zmene priepustnosti bunkovej membrány, postupnému narušeniu bunkového obalu a nakoniec k smrti bunky. Pri koncentráciách rovnakých alebo mierne vyšších ako inhibičná koncentrácia, je baktericídny.

Hraničné hodnoty

Stanovené hraničné hodnoty citlivosti pre parenterálne podanie tobramycínu nie sú vhodné pri podaní lieku vo forme aerosólu. Spútum pacientov s cystickou fibrózou má inhibičný účinok na lokálnu biologickú aktivitu aminoglykozidov podaných pomocou rozprašovača. To si vyžaduje, aby koncentrácia tobramycínu v spúte po aerosólovej liečbe bola desaťnásobne až dvadsaťpäťnásobne vyššia ako minimálna inhibičná koncentrácia (MIC) na potlačenie rastu *P. aeruginosa* a riadenie baktericídneho účinku. V kontrolovaných klinických skúšaní malo 97 % pacientov, ktorí dostávali tobramycín vo forme roztoku pre rozprašovač, 10-násobne vyššiu koncentráciu v spúte, ako je najvyššia hodnota MIC pre *P. aeruginosa* kultivovanú zo

vzorky pacienta, pričom 95 % týchto pacientov malo koncentráciu 25-násobne vyššiu, ako je najvyššia hodnota MIC.

Citlivosť

V neprítomnosti konvenčných hraničných hodnôt citlivosti pre spôsob podania rozprašovačom sa pri definovaní organizmov ako citlivých alebo necitlivých na rozprašovačom podaným tobramycín musí postupovať s opatrnosťou.

V klinických štúdiách s liekom TOBI sa u väčšiny pacientov s izolátmi *P. aeruginosa* s MIC tobramycínu < 128 µg/ml na začiatku štúdie zistilo zlepšenie funkcie pľúc po liečbe liekom TOBI. U pacientov s izolátom *P. aeruginosa* s MIC ≥ 128 µg/ml na začiatku štúdie je menšia pravdepodobnosť klinickej odpovede. V skúšaníach kontrolovaných placebom sa však u siedmich z 13 pacientov (54 %), u ktorých sa získali izoláty s MIC ≥ 128 µg/ml počas užívania lieku TOBI, zlepšila funkcia pľúc.

Na základe *in vitro* údajov a/alebo skúseností z klinických skúšaní možno očakávať, že organizmy súvisiace s infekciami pľúc pri CF budú na liečbu Vantobrou reagovať takto:

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

V klinických štúdiách sa pri liečbe s režimom dávkovania s 28 dňami s liečbou a 28 dňami bez liečby preukázal malý, ale jasný nárast hodnôt MIC tobramycínu, amikacínu a gentamicínu pre testované izoláty *P. aeruginosa*. Po každých ďalších 6 mesiacoch liečby došlo k postupným nárastom v podobnom rozsahu, aký sa pozoroval v kontrolovaných štúdiách po 6 mesiacoch. Najrozšírenejším mechanizmom rezistencie voči aminoglykozidom, ktorý sa zistil v izolátoch *P. aeruginosa* od chronicky infikovaných pacientov s CF, je nepriepustnosť, definovaná ako celková necitlivosť na všetky aminoglykozidy. Takisto sa preukázalo, že izolát *P. aeruginosa* od pacientov s CF má adaptívnu rezistenciu voči aminoglykozidom, ktorá sa vyznačuje obnovením citlivosti po zastavení užívania antibiotika.

Ďalšie informácie

Neexistuje žiadny dôkaz o tom, že boli pacienti, ktorí sa až do 18 mesiacov liečili roztokom tobramycínu na rozprašovanie, vystavení väčšiemu riziku získania *B. cepacia*, *S. maltophilia* alebo *A. xylosoxidans*, ako by sa očakávalo u neliečených pacientov. Druhy rodu *Aspergillus* sa častejšie získali zo spúta liečených pacientov, ale klinické komplikácie, napríklad alergická bronchopulmonálna aspergilóza (ABPA), boli hlásené len zriedkavo a s podobnou frekvenciou ako v kontrolnej skupine.

Tabuľka 2: Porovnávacie údaje o výkonnosti klinicky testovaných a referenčných šarží: Vantobra/ručný rozprašovač Tolero¹ a TOBI/PARI LC PLUS²

Parameter výkonnosti/kombinácia lieku a zariadenia	Vantobra/Tolero	TOBI/PARI LC PLUS
Celkové množstvo podaného lieku [mg ± SD]	96 ± 4,4	101 ± 8,5
Vdýchnuteľná dávka < 5 µm [mg ± SD]	72 ± 6,5	65 ± 7,1
Rýchlosť podávania lieku [mg/min]	27 ± 5,0	7 ± 0,9
Hmotnostná stredná hodnota aerodynamického priemeru [µm ± SD]	3,8 ± 0,3	3,6 ± 0,4
Geometrická smerodajná odchýlka ± SD	1,5 ± 0,0	2,3 ± 0,2
Čas rozprašovania [min]	3,9 ± 0,6	15,3 ± 0,6

*Výsledky zo simulácie dýchania a meraní kaskádovým impaktorom.

¹ spojený s ovládacím zariadením eBase alebo eFlow *rapid*.

² spojený s kompresorom PARI Boy SX.

Rýchlosť podávania Vantobry je na rozdiel od rozprašovača PARI LC PLUS nezávislá od použitého vzoru dýchania (t.j. dospelý alebo dieťa).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Obmedzené údaje z jednej kontrolovanej klinickej štúdie počas jedného liečebného cyklu nasvedčujú tomu, že zlepšenie funkcie pľúc sa počas 28-dňového obdobia bez liečby udržalo nad východiskovou hodnotou. Na základe výsledkov štúdie 12012.101 sa zlepšenie funkcie pľúc FEV1 % vypočítané vzhľadom na východiskovú hodnotu zvýšilo o 8,2 ± 9,4 % pri užívaní Vantobry a o 4,8 ± 9,6 % pri užívaní referenčnej liečby v prvom liečebnom cykle, v ktorom sa preukázala nepodradená ($p = 0,0005$) účinnosť. Zníženie CFU, ktoré je ukazovateľom potlačenia *P. aeruginosa*, bolo porovnateľné pre Vantobru a referenčný liek.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Očakáva sa, že systémová expozícia tobramycínu po inhalácii Vantobry pochádza primárne z inhalovanej časti lieku, keďže tobramycín podávaný perorálnou cestou sa vo významnom rozsahu neabsorbuje. Inhalácia tobramycínu pomocou rozprašovača vedie k vysokej koncentrácii v spúte a nízkej hladine v plazme.

Porovnávacie údaje pre aerosól nájdete v tabuľke 2 v časti 5.1.

Na konci 4-týždňového cyklu podávania Vantobry (170 mg/1,7 ml dvakrát denne) pacientom s cystickou fibrózou sa dosiahla maximálna koncentrácia tobramycínu v plazme ($C_{\max}$) 1,27 ± 0,81 µg/ml približne jednu hodinu po inhalácii. Koncentrácia v spúte bola vyššia a variabilnejšia s hodnotou $C_{\max}$ 1,951 ± 2,187 µg/g. Po podaní jednej dávky Vantobry 170 mg zdravým dobrovoľníkom sa dosiahla hodnota $C_{\max}$ 1,1 ± 0,4 µg/ml po čase $t_{\max}$ približne 4 hodiny.

Distribúcia

Na plazmatické proteíny sa viaže menej ako 10 % tobramycínu.

Biotransformácia

Tobramycín sa nemetabolizuje a primárne sa vylučuje močom v nezmenenej forme.

Eliminácia

Eliminácia tobramycínu podávaného inhalačnou cestou nebola skúmaná.

Po intravenóznom podaní sa systémovo absorbovaný tobramycín eliminuje glomerulárnou filtráciou. Polčas eliminácie tobramycínu zo séra je približne 2 hodiny.

Po podaní inhaláciou sa neabsorbovaný tobramycín pravdepodobne eliminuje primárne vykašliavaním v spúte.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu ukázali, že hlavné riziko pre ľudí spočíva v toxicite obličiek a ototoxicite. V štúdiách toxicity po opakovanom podaní sa preukázalo, že cieľovými orgánmi toxicity sú obličky a vestibulárne/kochleárne funkcie. Vo všeobecnosti platí, že toxicita sa pozoruje pri vyšších systémových hladinách tobramycínu, ako možno dosiahnuť inhaláciou odporúčanej klinickej dávky.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie reprodukčnej toxicity s inhalačne podaným tobramycínom. Subkutánne podané dávky 100 mg/kg/deň u potkanov a maximálna tolerovaná dávka 20 mg/kg/deň u králikov počas organogenézy neboli teratogénne. Teratogénne účinky u králikov nebolo možné vyhodnotiť pri vyšších parenterálnych dávkach, pretože vyvolávali toxicitu u matky a potrat. Na základe dostupných údajov od zvierat nemožno vylúčiť riziko toxicity (napr. ototoxicity) pri prenatálnych hladinách expozície. Tobramycín nepoškodil fertilitu samcov ani samíc potkanov pri subkutánných dávkach do 100 mg/kg/deň.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
chlorid vápenatý
síran horečnatý
kyselina sírová (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi v rozprašovači.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Obsah jednodávkovej ampulky sa má použiť ihneď po otvorení (pozri časť 6.6).

Stabilita po otvorení vrecka: 4 týždne pri uchovávaní pri teplote do 25 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vantobra sa dodáva v ampulkách z polyetylénu (PE), ktoré sú balené v uzavretých vreckách z hliníkovej fólie (8 ampuliek vo vrecku).

Vonkajšia škatuľa obsahuje:

- jednu škatuľu s liekom: 56 ampuliek s roztokom pre rozprašovač v 7 vreckách,
- jednu škatuľu s ručným rozprašovačom Tolero.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Obsah jednej ampulky sa má vyprázdniť do liekového zásobníka ručného rozprašovača Tolero a má sa podať inhaláciou tak, aby v zásobníku nezostal žiadny liek. Ručný rozprašovač Tolero možno ovládať buď pomocou ovládacieho zariadenia eBase, alebo ovládacieho zariadenia eTrack. Parametre výkonnosti zo štúdií zameraných na stanovenie vlastností aerosólu *in vitro* sú pre obe ovládacie zariadenia zhodné.

- Rozprašovanie sa má vykonávať v dobre vetranej miestnosti.
- Ručný rozprašovač musí byť počas používania vo vodorovnej polohe.
- Pacient má počas inhalácie sedieť vo vzpriamenej polohe. Inhalácia sa má vykonávať pri normálnom dýchaní bez prerušenia.
- Ručný rozprašovač Tolero sa musí vyčistiť a dezinfikovať podľa pokynov v návode na použitie zariadenia.

Vantobra je číry až svetložltý roztok, ale môžu sa vyskytnúť určité odchýlky vo farbe, ktoré neznamenajú stratu účinku, ak sa liek uchováva podľa odporúčania.

Roztok Vantobra je sterilný vodný prípravok určený len na jednorazové použitie. Keďže neobsahuje konzervačné látky, celý obsah ampulky sa má použiť ihneď po otvorení a všetok nepoužitý roztok sa má zlikvidovať. Otvorená ampulka sa nikdy nemá skladovať na účely ďalšieho použitia.

Pre každý liečebný cyklus (28 dní liečby) použite nový ručný rozprašovač Tolero, ktorý je dodaný s liekom.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Nemecko

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

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1350/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. februára 2019

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. septembra 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

PARI Pharma GmbH
Lochhamer Schlag 21
82166 Graefelfing
NEMECKO

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Vantobra 170 mg roztok pre rozprašovač
tobramycín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá ampulka s objemom 1,7 ml obsahuje 170 mg tobramycínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: chlorid sodný, chlorid vápenatý, síran horečnatý, voda na injekcie, kyselina sírová a hydroxid sodný na úpravu pH.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Balenie obsahuje

- jednu škatuľu s 56 ampulkami s roztokom pre rozprašovač v 7 vreckách.
- jednu škatuľu s ručným rozprašovačom Tolero.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa Vantobra a návod na použitie ručného rozprašovača Tolero.

Inhalačné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/18/1350/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Vantobra 170 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATULEA OBSAHUJÚCA LIEK

1. NÁZOV LIEKU

Vantobra 170 mg roztok pre rozprašovač
tobramycín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá ampulka s objemom 1,7 ml obsahuje 170 mg tobramycínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: chlorid sodný, chlorid vápenatý, síran horečnatý, voda na injekcie, kyselina sírová a hydroxid sodný na úpravu pH.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Balenie obsahuje 56 ampuliek s roztokom pre rozprašovač v 7 vreckách.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa Vantobra a návod na použitie ručného rozprašovača Tolero.

Inhalačné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/18/1350/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Vantobra 170 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VRECKO

1. NÁZOV LIEKU

Vantobra 170 mg roztok pre rozprašovač
tobramycín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá ampulka s objemom 1,7 ml obsahuje 170 mg tobramycínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: chlorid sodný, chlorid vápenatý, síran horečnatý, voda na injekcie, kyselina sírová a hydroxid sodný na úpravu pH.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Obsahuje 8 ampuliek.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa Vantobra a návod na použitie ručného rozprašovača Tolero.

Inhalačné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/18/1350/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

AMPULKA

1. NÁZOV LIEKU

Vantobra 170 mg roztok pre rozprašovač
tobramycín
Inhalačné použitie

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

PARI Pharma GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Vantobra 170 mg roztok pre rozprašovač tobramycín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Vantobra a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Vantobru
3. Ako používať Vantobru
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Vantobru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Vantobra a na čo sa používa

Čo je Vantobra

Vantobra obsahuje antibiotikum nazývané tobramycín. Patrí do skupiny antibiotík nazývaných aminoglykozidy.

Na čo sa Vantobra používa

Vantobra sa používa u pacientov s cystickou fibrózou vo veku 6 rokov a starších na liečbu pľúcnych infekcií spôsobených *Pseudomonas aeruginosa*.

Pseudomonas aeruginosa je baktéria, ktorá často infikuje pľúca pacientov s cystickou fibrózou v určitom okamihu ich života. Ak sa infekcia nelieči správne, spôsobí ďalšie poškodenie pľúc, čo vedie k ďalším problémom s dýchaním.

Ako Vantobra pôsobí

Keď inhalujete Vantobru, antibiotikum sa dostane priamo do vašich pľúc, kde bojuje proti baktériám spôsobujúcim infekciu. Pôsobí tak, že naruša tvorbu bielkovín, ktoré baktérie potrebujú na stavbu svojich bunkových stien. To baktérie poškodí a nakoniec aj usmrtí.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Vantobru

Nepoužívajte Vantobru:

- ak ste alergický (precitlivený) na tobramycín, na akýkoľvek typ aminoglykozidových antibiotík alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Vantobry (uvedených v časti 6).

Ak sa vás to týka, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako použijete Vantobru.

Upozornenia a opatrenia

Ak ste niekedy mali niektoré z nasledujúcich ochorení, obráťte sa na svojho lekára:

- ťažkosti so sluchom (vrátane zvukov v ušiach a závratov)
- ťažkosti s obličkami
- zvieranie v hrudníku
- krv v spúte (hmota, ktorú vykašľavate)
- svalová slabosť, ktorá pretrvá alebo sa časom zhoršuje; tento príznak väčšinou súvisí s ochoreniami ako myasténia (svalová slabosť) alebo Parkinsonova choroba.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako užijete Vantobru.

Ak máte ťažkosti so sluchom alebo s funkciou obličiek, lekár vám môže odobrať vzorky krvi, aby mohol sledovať množstvo Vantobry vo vašom systéme.

Ak máte vy alebo vaši rodinní príslušníci z matkinej strany ochorenie spôsobené mitochondriálnou mutáciou (genetické ochorenie) alebo stratu sluchu v dôsledku užívania antibiotík, odporúčame vám, aby ste pred užitím tohto lieku informovali svojho lekára alebo lekárnika; niektoré mitochondriálne mutácie môžu pri užívaní tohto lieku zvýšiť riziko straty sluchu. Váš lekár vám môže odporučiť genetické vyšetrenie pred podaním Vantobry.

Inhalácia liekov môže spôsobiť zvieranie v hrudníku v dôsledku zúženia dýchacích ciest. Môže sa to stať aj v prípade Vantobry. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste pred užitím Vantobry užili ďalšie vhodné lieky na rozšírenie dýchacích ciest.

Kmene rodu *Pseudomonas* sa časom môžu stať odolnými voči liečbe antibiotikom. To znamená, že Vantobra časom nemusí účinkovať tak dobre, ako by mala. Ak vás to znepokojuje, porozprávajte sa o tom s vaším lekárom.

Ak zároveň injekčne užívate tobramycín alebo iné aminoglykozidové antibiotikum, môže sa zvýšiť riziko vedľajších účinkov. Váš lekár ich bude podľa potreby sledovať.

Deti

Tento liek nie je určený na použitie u detí mladších ako 6 rokov.

Iné lieky a Vantobra

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky vrátane liekov, ktoré nie sú viazané na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Keď používate Vantobru, nemali by ste užívať nasledujúce lieky:

- diuretikum furosemid („tableta na odvodnenie“)
- iné lieky s diuretickým potenciálom, ako je močovina alebo manitol
- iné lieky, ktoré môžu poškodiť obličky alebo sluch:
 - amfotericín B, cefalotín, polymyxíny (používané na liečbu mikrobiálnych infekcií), cyklosporín, takrolimus (používaný na zníženie činnosti imunitného systému). Tieto lieky môžu poškodiť obličky.
 - zlúčeniny platiny, ako je karboplatina a cisplatina (používané na liečbu niektorých foriem rakoviny). Tieto lieky môžu poškodiť obličky alebo sluch.

Nasledujúce lieky môžu zvýšiť riziko výskytu škodlivých účinkov v prípade, že sú vám podané súbežne s injekčným tobramycínom alebo iným aminoglykozidovým antibiotikom:

- anticholinesterázy, ako je neostigmín a pyridostigmín (používané na liečbu svalovej slabosti) alebo botulotoxín. Tieto lieky môžu spôsobiť objavenie sa alebo zhoršenie svalovej slabosti.

Ak užívate jeden alebo viacero z vyššie uvedených liekov, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako užijete Vantobru.

Vantobra sa nemá miešať ani riediť so žiadnym iným liekom v ručnom rozprašovači Tolero, ktorý sa dodáva spolu s Vantobrou.

Ak užívate viacero rôznych liekov na cystickú fibrózu, mali by ste ich užívať v tomto poradí:

1. lieky na rozšírenie dýchacích ciest, ako je napríklad salbutamol
2. fyzioterapia hrudníka
3. iné inhalačné lieky
4. Vantobra

Toto poradie si overte tiež so svojim lekárom.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Nie je známe, či inhalácia tohto lieku v tehotenstve spôsobuje vedľajšie účinky. Keď sa tobramycín a iné aminoglykozidové antibiotiká podávajú injekčne, môžu poškodiť nenarodené dieťa, konkrétne môžu spôsobiť hluchotu a problémy s obličkami.

Ak dojčíte, mala by ste sa obrátiť na svojho lekára predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

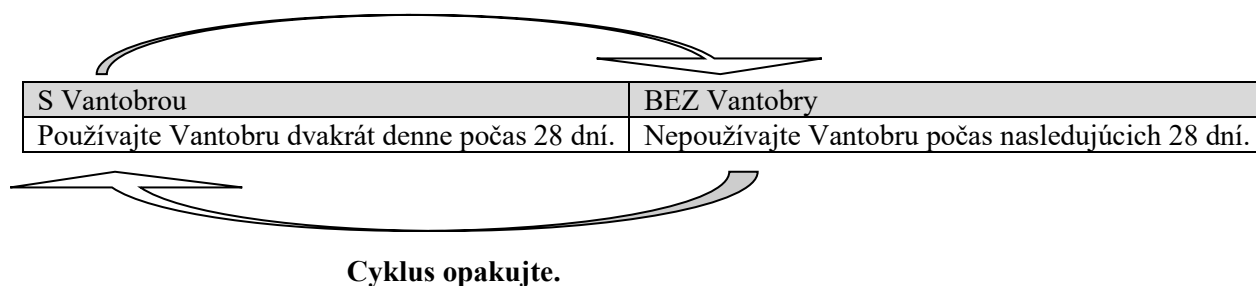
Neočakáva sa, že by Vantobra ovplyvňovala vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

3. Ako používať Vantobru

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Odporúčaná dávka je dve ampulky každý deň (jedna ráno a jedna večer) počas obdobia 28 dní.

- Dávka je rovnaká pre všetky osoby vo veku 6 rokov a staršie.
- Inhalujte ústami celý obsah jednej ampulky ráno a celý obsah jednej ampulky večer pomocou ručného rozprašovača Tolero.
- Najlepšie je dodržiavať interval medzi dávkami čo najbližšie k 12 hodinám, ale tento interval musí byť aspoň 6 hodín.
- Potom, čo ste liek používali 28 dní, budete mať 28-dňovú prestávku, počas ktorej nebudete inhalovať Vantobru. Po prestávke začnete ďalší cyklus (pozri obrázok).
- Je dôležité, aby ste liek používali dvakrát každý deň počas 28 dní liečby a aby ste dodržiavali cyklus 28 dní s liečbou/28 dní bez liečby.

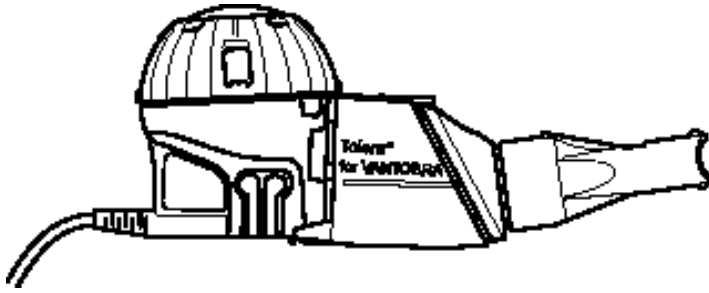


Pokračujte v tomto cyklickom používaní Vantobry tak dlho, ako vám povie váš lekár.

Ak máte otázky o tom, ako dlho máte užívať Vantobru, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Príprava Vantobry na inhaláciu

- Vantobru používajte iba pomocou ručného rozprašovača Tolero, ktorý je zobrazený na nasledujúcom obrázku, aby ste zaručili inhaláciu správnej dávky. Ručný rozprašovač Tolero nepoužívajte so žiadnym iným liekom.
- Pred použitím si prečítajte návod na použitie, ktorý sa dodáva s ručným rozprašovačom.



- Uistite sa, že máte ovládacie zariadenie eTrack alebo eBase na pripojenie k ručnému rozprašovaču Tolero. Príslušné ovládacie zariadenie vám môže predpísať váš lekár alebo si ho môžete zakúpiť samostatne.
- Dôkladne si umyte ruky mydlom a vodou.
- Bezprostredne pred inhaláciou vyberte jednu ampulku Vantobry z vrečka z hliníkovej fólie.
- Zvyšok lieku nechajte v chladničke v pôvodnom obale.
- Položte všetky časti ručného rozprašovača Tolero na čistú suchú papierovú alebo látkovú utierku. Uistite sa, že ručný rozprašovač je na rovnom stabilnom povrchu.
- Zostavte ručný rozprašovač Tolero podľa obrázka v návode na použitie ručného rozprašovača.
- Podržte ampulku vo zvislej polohe a pred odkrútením vrchnej časti na ňu zľahka poklepte, aby sa obsah nevyliat. Vyprázdňte obsah jednej ampulky do zásobníka na lieky v ručnom rozprašovači.
- Začnite liečbu v sede vo vzpriamenej polohe v dobre vetranej miestnosti. Držte ručný rozprašovač vodorovne a dýčajte normálne ústami. Nedýčajte nosom. V pokoji pokračujte vo vdychovaní a vydychovaní až do ukončenia liečby. Po podaní celého lieku zaznie tón „ukončenia liečby“.
- Ak musíte z akéhokoľvek dôvodu prerušiť liečbu, stlačte a jednu celú sekundu podržte vypínač rozprašovača. Ak chcete pokračovať v liečbe, stlačte a jednu celú sekundu znova podržte vypínač rozprašovača.
- Ručný rozprašovač Tolero sa musí vyčistiť a dezinfikovať podľa pokynov v návode na použitie zariadenia.
- Pre každý liečebný cyklus (28 dní s liečbou) použite nový ručný rozprašovač Tolero, ktorý ste dostali s liekom.

Nepoužívajte alternatívny, neodskúšaný rozprašovací systém, pretože to môže ovplyvniť množstvo lieku, ktoré sa dostane do pľúc. To môže následne ovplyvniť to, ako účinne liek pôsobí a aká je jeho bezpečnosť.

Ak použijete viac Vantobry, ako máte

Ak inhalujete príliš veľa Vantobry, môžete mať veľmi chrapľavý hlas. Čo najskôr to oznámte svojmu lekárovi. V prípade prehltnutia Vantobry je nepravdepodobné, že by spôsobil závažné problémy, pretože tobramycín sa zo žalúdka zle vstrebáva, ale aj tak by ste to čo najskôr mali povedať svojmu lekárovi.

Ak zabudnete použiť Vantobru

Ak zabudnete použiť Vantobru a do nasledujúcej dávky zostáva aspoň 6 hodín, užite dávku ihneď, ako budete môcť. V opačnom prípade počkajte na nasledujúcu dávku. Nepoužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať Vantobru

Neprestávajú používať Vantobru, pokiaľ vám to nepovie váš lekár, pretože vaša pľúcna infekcia nemusí byť dostatočne vyliečená a môže sa zhoršiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárničky.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné

- zvieranie v hrudníku s ťažkosťami pri dýchaní (zriedkavé, postihujúce menej ako 1 z 1 000 osôb)
- alergické reakcie vrátane žihľavky a svrbenia (veľmi zriedkavé, postihujúce menej ako 1 z 10 000 osôb)
- nízky objem moču, vracanie, zmätenosť a opuch nôh, členkov alebo chodidiel, pretože to môžu byť príznaky náhleho zhoršenia funkcie obličiek (neznáme).

Ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto účinkov, prestaňte používať Vantobru a ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Ľudia s cystickou fibrózou majú mnoho príznakov ochorenia. Tie sa môžu pri používaní Vantobry vyskytovať aj naďalej, ale nemali by byť tak časté alebo závažnejšie ako predtým.

Ak máte pocit, že sa vám počas používania Vantobry základné pľúcne ochorenie zhoršuje, ihneď to povedzte svojmu lekárovi .

Medzi ďalšie vedľajšie účinky môžu patriť:

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- dýchavičnosť
- zmena hlasu (chrapot)
- zhoršený kašeľ
- bolesť hrdla

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- laryngitída (zápal hrtana, ktorý môže spôsobiť zmenu hlasu, bolesť hrdla a ťažkosti pri prehĺtaní)
- strata hlasu
- bolesť hlavy, slabosť
- krvácanie z nosa, nádcha
- zvonenie v ušiach (zvyčajne prechodné), strata sluchu, točenie hlavy
- vykašliavanie krvi, tvorba väčšieho množstva spúta než zvyčajne, nepríjemný pocit na hrudi, astma, horúčka
- poruchy chuti, pocit nevoľnosti (nauzea), vredy v ústnej dutine, nevoľnosť (vracanie), strata chuti do jedla
- vyrážka
- bolesť hrudníka alebo celková bolesť
- zhoršenie výsledkov testov funkcie pľúc

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- plesňové infekcie v ústnej dutine alebo hrdle, napríklad afty
- opuch lymfatických žliaz
- ospalosť
- bolesť uší, problémy s ušami
- hyperventilácia, nízka hladina kyslíka v krvi, zápal vedľajších nosových dutín
- hnačka, bolesť žalúdka a v okolí žalúdka
- červené pľuzgiere, pupence na koži
- žihľavka, svrbenie
- bolesť chrbta
- celkový pocit choroby

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Vantobru

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na ampulke, vrecku alebo škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Ak nemáte k dispozícii chladničku (napríklad, keď liek prepravujete), škatuľu s liekom (aj keď sú vrecká otvorené) môžete uchovávať pri teplote do 25 °C maximálne 4 týždne. Ak sa liek uchovával pri izbovej teplote dlhšie ako 4 týždne, musí sa zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že sa zakalil, alebo ak sú v roztoku prítomné častice.

Nikdy neuchovávajte otvorenú ampulku. Otvorená ampulka sa má ihneď použiť a zvyšný liek sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Vantobra obsahuje

- Liečivo je tobramycín. Jedna ampulka obsahuje 170 mg tobramycínu v jednej dávke.
- Ďalšie zložky (pomocné látky) sú: chlorid sodný, chlorid vápenatý, síran horečnatý, voda na injekcie, kyselina sírová a hydroxid sodný na úpravu pH.

Ako vyzerá Vantobra a obsah balenia

Vantobra roztok pre rozprašovač sa dodáva v ampulke pripravenej na použitie.

Vantobra je číry až svetložltý roztok, ktorého sfarbenie sa môže zmeniť až na tmavšie žlté. To však nič nemení na tom, ako Vantobra pôsobí, ak sa dodržali pokyny na uchovávanie.

Ampulky sú zabalené vo vreckách, pričom jedno vrecko obsahuje 8 ampuliek, čo zodpovedá 4 dňom liečby.

Vantobra sa poskytuje spolu s ručným rozprašovačom Tolero. Dodáva sa v škatuli, ktorá obsahuje dve vnútorné škatule: jednu s liekom (56 ampuliek s roztokom pre rozprašovač v 7 vreckách) a jednu s ručným rozprašovačom. Jedno balenie stačí na jeden liečebný cyklus 28 dní.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Nemecko

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

PRÍLOHA IV

VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA (ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCII

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovanej správe (aktualizovaných správach) o bezpečnosti (PSUR) pre tobramycín (roztok pre rozprašovač) (len centrálne registrovaný liek) dospel výbor PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o nefrotoxickosti z literatúry vrátane niektorých prípadov s úzkym časovým vzťahom a vymiznutím príznaku po ukončení liečby („*positive de-challenge*“) výbor PRAC usudzuje, že príčinný vzťah medzi tobramycínom (roztok pre rozprašovač) (len centrálne registrovaný liek) a akútnym poškodením obličiek (*acute kidney injury*, AKI) je prinajmenšom odôvodnenou možnosťou.

Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce tobramycín (roztok pre rozprašovač) (len centrálne registrovaný liek) sa majú zodpovedajúcim spôsobom zmeniť.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) preskúmal odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre tobramycín (roztok pre rozprašovač) (len centrálne registrovaný liek) je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) tobramycín (roztok pre rozprašovač) (len centrálne registrovaný liek) je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).