

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vantobra 170 mg inhalacijska raztopina za nebulator

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena ampula z enim odmerkom z 1,7 ml raztopine vsebuje 170 mg tobramicina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

inhalacijska raztopina za nebulator

brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vantobra je indicirano za obvladovanje kronične okužbe pljuč z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa* pri bolnikih, starih 6 let in več, ki imajo cistično fibrozo (CF).

Pri zdravljenju je treba upoštevati uradne smernice o ustrezni uporabi antibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek zdravila Vantobra je v odobrenem starostnem okviru enak za vse bolnike, ne glede na starost ali telesno maso. Priporočeni odmerek je ena ampula (170 mg/1,7 ml) dvakrat na dan (tj. skupni dnevni odmerek sta 2 ampuli) 28 dni zapored. Interval odmerjanja mora biti čim bližje 12 uram in ne manj kot 6 ur. Zdravilo Vantobra se uporablja v izmeničnih 28-dnevnih ciklih. Vzdrževati je treba 28-dnevno obdobje zdravljenja in 28-dnevno obdobje brez zdravljenja.

Izpušчени odmerki

Če bolnik izpusti odmerek in je do naslednjega odmerka še najmanj 6 ur, mora bolnik inhalirati odmerek zdravila čim prej. Če je do naslednjega načrtovanega odmerka manj kot 6 ur, mora bolnik počakati na naslednji odmerek in ne sme inhalirati dvojnega odmerka zdravila, da bi nadomestil izpušчени odmerek.

Trajanje zdravljenja

S cikličnim zdravljenjem je treba nadaljevati, dokler je zdravljenje s zdravilom Vantobra po zdravnikovi presoji klinično koristno za bolnika, pri čemer je treba upoštevati, da podatki o dolgoročni varnosti zdravila Vantobra niso na voljo. Če je očitno, da je prišlo do kliničnega poslabšanja stanja pljuč, je treba razmisliti o uvedbi dodatnega zdravila oziroma o zamenjavi z drugim zdravilom, ki deluje proti bakteriji *Pseudomonas aeruginosa*. Glejte tudi podatke o kliničnih koristih in prenosljivosti v poglavjih 4.4, 4.8 in 5.1.

Posebne populacije

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Pri tej populaciji ni dovolj podatkov o uporabi zdravila, zato se priporoči za ali proti prilagajanju odmerkov ne more podati.

Ledvična okvara

Pri tej populaciji ni dovolj podatkov o uporabi zdravila, zato se priporoči za ali proti prilagajanju odmerkov zdravila Vantobra ne more podati. Glejte tudi podatke o nefrotoksičnosti v poglavju 4.4 in podatke o izločanju v poglavju 5.2.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z jetrno insuficienco niso opravili študij. Ker se tobramicin ne presnavlja, ni pričakovati, da bi jetrna insuficienca vplivala na izpostavljenost tobramicinu.

Bolniki po presaditvi organa

O uporabi tobramicina za inhaliranje pri bolnikih po presaditvi organa ni na voljo zadostnih podatkov. Za bolnike po presaditvi organa ni mogoče podati priporočil glede prilagajanja odmerkov ali takega prilagajanja odsvetovati.

Pediatrična populacija

Zdravilo Vantobra ni primerno za uporabo pri otrocih, mlajših od 6 let.

Način uporabe

za inhaliranje

Zdravilo Vantobra se inhalira s pomočjo nebulatorja Tolero, priloženega pakiranju. Za podrobna navodila glede uporabe glejte poglavje 6.6.

Zdravila Vantobra se ne sme uporabiti na noben drug način in z nobenim drugim pripomočkom kot priloženim v pakiranju. Uporaba drugega, netestiranega nebulatorskega sistema lahko spremeni odlaganje učinkovine v pljučih. Posledično lahko to vpliva na učinkovitost in varnost zdravila.

Pri bolnikih, ki uporabljajo več različnih inhalacijskih zdravil in metod dihalne fizioterapije, je priporočljivo, da vzamejo zdravilo Vantobra kot zadnje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino in katere koli aminoglikozide ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ototoksičnost

Pri uporabi parenteralnih aminoglikozidov so poročali o ototoksičnosti, tako o toksičnem delovanju na sluh (o izgubi sluha) kot o vestibularni toksičnosti. Vestibularna toksičnost se lahko kaže kot vrtoglavica, ataksija ali omotičnost. Tinitus je lahko ključni simptom pri ototoksičnosti, zato je potrebna previdnost, če pride do tega simptoma.

Pri uporabi parenteralnih aminoglikozidov so opazili toksično delovanje na sluh, izmerjeno kot pritožbe o izgubi sluha ali z avdiometričnimi ocenami, zato je treba nanje pomisliti tudi pri inhalacijskem načinu uporabe. V odprtih študijah in pri izkušnjah v obdobju trženja zdravila se je pri nekaterih bolnikih s

podaljšano predhodno ali sočasno uporabo intravenskih aminoglikozidov v anamnezi pojavila izguba sluha. Zdravniki morajo upoštevati, da lahko aminoglikozidi povzročijo vestibularno in kohlearno toksičnost in med zdravljenjem z zdravilom Vantobra ustrezno ocenjevati slušno funkcijo.

Pri bolnikih z nagnjenostjo k slušni disfunkciji zaradi predhodne dolgotrajne sistemske terapije z aminoglikozidom je treba pred uvedbo zdravila Vantobra razmisliti o pregledu sluha. Če bolnik v času zdravljenja z aminoglikozidi poroča o tinitusu ali izgubi sluha, mora zdravnik razmisliti o napotitvi bolnika na preiskavo sluha.

Pri bolnikih z mitohondrijskimi mutacijami DNK (zlasti zamenjava nukleotida 1555 A v G v genu 12S rRNA) obstaja povečano tveganje za ototoksičnost, tudi če so ravni aminoglikozidov v serumu med zdravljenjem v priporočenem razponu. Pri takšnih bolnikih je treba razmisliti o alternativnih možnostih zdravljenja.

Pri bolnikih z relevantnimi mutacijami pri materi ali z aminoglikozidi povzročene gluhotе v anamnezi je treba razmisliti o alternativnem zdravljenju ali genetskem testiranju pred dajanjem zdravila.

Nefrotoksičnost

Pri uporabi parenteralnih aminoglikozidov so poročali o nefrotoksičnosti. V kliničnih študijah s tobramicinom za inhaliranje in zdravilom Vantobra niso opažali nefrotoksičnosti, vendar pa so po prihodu zdravila na trg pri uporabi tobramicina za inhaliranje poročali o akutni okvari ledvic (AKI) (glejte poglavje 4.8). Pri predpisovanju zdravila Vantobra bolnikom z ugotovljeno ledvično disfunkcijo ali s sumom nanjo je potrebna previdnost. V skladu s trenutno klinično prakso je treba oceniti ledvično funkcijo ob začetku uporabe zdravila. Po vsakih 6 zaključenih ciklih zdravljenja z zdravilom Vantobra (180 dni zdravljenja z aminoglikozidom za inhaliranje z nebulatorjem) je treba ponovno preveriti koncentraciji sečnine in kreatinina.

Spremljanje koncentracij tobramicina v serumu

Pri bolnikih z ugotovljeno slušno ali ledvično disfunkcijo ali s sumom na katero od njiju je treba spremljati serumske koncentracije tobramicina. Če pri bolniku, ki jemlje zdravilo Vantobra, pride do ototoksičnosti ali nefrotoksičnosti, je treba zdravljenje s tobramicinom prekiniti, dokler se njegova serumska koncentracija ne zniža pod 2 µg/ml.

Serumske koncentracije, ki presegajo 12 µg/ml, so povezane s toksičnim delovanjem tobramicina, zato je treba zdravljenje prekiniti, če koncentracije presegajo to vrednost.

Serumsko koncentracijo tobramicina je treba meriti samo z validiranimi metodami. Zaradi tveganja za kontaminacijo vzorca odvzem krvi iz prsta ni priporočljiv.

Bronhospazem

Pri inhalaciji zdravil lahko pride do bronhospazma, o katerem so poročali tudi pri uporabi tobramicina za inhaliranje z nebulatorjem v kliničnih študijah. Bronhospazem je treba ustrezno zdraviti.

Prvi odmerek zdravila Vantobra je treba dati pod nadzorom zdravnika, in sicer po uporabi bronhodilatatorja, če ga bolnik že uporablja v svoji shemi zdravljenja. Pred dajanjem zdravila z nebulatorjem in po njem je treba izmeriti FEV₁.

Če obstajajo podatki, da je pri bolniku že prišlo do bronhospazma zaradi uporabe zdravil, mora zdravnik skrbno pretehtati, ali so koristi trajne uporabe zdravila Vantobra večje kot tveganje pri bolniku. Če obstaja sum na alergijski odziv, je treba uporabo zdravila Vantobra prekiniti.

Živčno-mišične bolezni

Pri uporabi zdravila Vantobra pri bolnikih z živčno-mišičnimi boleznimi, kot je Parkinsonova bolezen, ali z drugimi boleznimi, za katere je značilna miastenija, vključno z miastenijo gravis, je potrebna previdnost, ker lahko aminoglikozidi še dodatno poslabšajo šibkost mišic, saj lahko na živčno-mišično funkcijo delujejo podobno kot alkaloidi kurare.

Hemoptiza

Inhaliranje raztopin tobramicina z nebulatorjem lahko izzove refleks kašlja. Pri bolnikih z aktivno, hudo hemoptizo, je zdravljenje z zdravilom Vantobra treba uvesti le, če so pričakovane koristi zdravljenja večje od tveganja za povzročanje nadaljnjih krvavitev.

Razvoj odpornosti

Razvoj na antibiotike odpornega povzročitelja *P. aeruginosa* in superinfekcij z drugimi patogeni predstavlja možno tveganje, povezano z zdravljenjem z antibiotiki. Razvoj odpornosti med inhalacijsko terapijo s tobramicinom lahko zmanjša izbor zdravil med akutnimi poslabšanji, zato je potrebno spremljanje razvoja odpornosti.

Drugi previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, ki sočasno parenteralno prejemajo druga aminoglikozidna zdravila (ali katero od drugih zdravil, ki vplivajo na izločanje preko ledvic, na primer diuretike), je treba upoštevati možnost kumulativne toksičnosti in jih klinično spremljati, kot je ustrezno. To vključuje spremljanje koncentracije tobramicina v serumu.

Podatki o varnosti in učinkovitosti pri bolnikih s kolonizacijo z mikroorganizmom *Burkholderia cepacia* niso na voljo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Glede na profil interakcij tobramicina pri intravenski uporabi in uporabi v obliki aerosola, sočasna in/ali zaporedna uporaba zdravila Vantobra z drugimi zdravili, ki imajo nefrotoksičen ali ototoksičen potencial, ni priporočena:

- amfotericin B, cefalotin, ciklosporin, takrolimus, polimiksini (tveganje za povečano nefrotoksičnost);
- zdravila, ki vsebujejo platino (tveganje za povečano nefrotoksičnost in ototoksičnost);

Sočasna uporaba zdravila Vantobra z diuretiki (kot so etakrinska kislina, furosemid, urea ali manitol) ni priporočena. Ta zdravila spreminjajo koncentracije antibiotikov v serumu in tkivih in tako lahko povečajo toksično delovanje aminoglikozidov (glejte poglavje 4.4).

Druga zdravila, o katerih so poročali, da povečujejo potencialno toksičnost parenteralno apliciranih aminoglikozidov, vključujejo:

- antiholinesteraze, botulinski toksin (nevromuskularni učinki).

V kliničnih študijah so bolniki, ki so inhalirali tobramicin, še naprej uporabljali dornazo alfa, bronhodilatatorje, inhalacijske kortikosteroide in makrolide. Znakov medsebojnega delovanja z navedenimi zdravili niso ugotovili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi parenteralnega tobramicina pri nosečnicah so omejeni. Ni ustreznih podatkov o uporabi tobramicina za inhaliranje pri nosečnicah. Študije na živalih ne kažejo teratogenih učinkov tobramicina (glejte poglavje 5.3). Vendar lahko aminoglikozidi škodujejo plodu (povzročijo lahko npr. prirojeno gluhost in nefrotoksičnost), kadar pri nosečnici dosegajo visoke sistemske koncentracije. Sistemska izpostavljenost zdravilu Vantobra po inhalaciji je zelo majhna (glejte poglavje 5.2). Bolnice, ki uporabljajo zdravilo Vantobra med nosečnostjo ali zanosijo v času, ko uporabljajo zdravilo Vantobra, je treba opozoriti na možno nevarnost za plod.

Zdravilo Vantobra se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če so koristi za mater večje od možnega tveganja za plod ali dojenčka.

Dojenje

Tobramicin se po sistemski uporabi izloča v materino mleko. Ni znano, koliko tobramicina se izloči v materino mleko po aplikaciji z inhalacijo, vendar ocenjujejo, da je ta količina zelo majhna glede na majhno sistemsko izpostavljenost zdravilu. Zaradi možnosti ototoksičnega in nefrotoksičnega delovanja na otroka se je treba odločiti med prenehanjem dojenja in prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Vantobra, pri čemer je treba pretehtati, kako pomembno je zdravljenje za mater.

Plodnost

V študijah na živalih po subkutani uporabi zdravila niso opazili vpliva na plodnost samic ali samcev (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Vantobra nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kontroliranih preskušanjih z zdravilom Vantobra sta bila najpogostejša neželena učinka pri bolnikih s cistično fibrozo z okužbo z bakterijo *P. aeruginosa* kašelj in disfonija. V drugih kliničnih preskušanjih s tobramicinom v obliki inhalacijske raztopine za nebulator so o najpogostejših neželenih dogodkih poročali o disfoniji in tinitusu, o katerih je poročalo bistveno več bolnikov v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Epizode tinitusa so bile prehodne in so izzvenele brez prekinitve zdravljenja s tobramicinom.

V odprtih študijah in izkušnjah iz obdobja trženja zdravila so pri nekaterih bolnikih s podaljšano predhodno ali sočasno uporabo intravenskih aminoglikozidov v anamnezi poročali o izgubi sluha. Parenteralni aminoglikozidi so bili povezani s preobčutljivostjo, ototoksičnostjo in nefrotoksičnostjo (glejte poglavje 4.4).

Podatki o varnosti dolgotrajne uporabe zdravila Vantobra niso na voljo (glejte tudi poglavji 4.2 in 5.1).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki o katerih so poročali za raztopino tobramicina za nebulator, so navedeni v preglednici 1. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA. V okviru vsakega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najprej navedeni najbolj pogosti neželeni učinki. Znotraj vsake skupine pogostosti so neželeni učinki na zdravilo navedeni po padajoči resnosti. Poleg tega je navedena tudi ustreznna kategorija pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$);

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1 Neželeni učinki

Organski sistem	Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni		
	redki	laringitis
	zelo redki	glivična okužba ustna kandidiaza
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
	zelo redki	limfadenopatija
Bolezni imunskega sistema		
	zelo redki	preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje		
	redki	anoreksija
Bolezni živčevja		
	redki	omotica afonija glavobol
	zelo redki	somnolenca
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		
	redki	izguba sluha tinitus
	zelo redki	bolečine v ušesu ušesne bolezni
Žilne bolezni		
	redki	hemoptiza epistaksa
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
	občasni	dispneja disfonija faringitis kašelj
	redki	astma bolezni pljuč nelagodje v prsnem košu produktivni kašelj rinitis bronhospazem
	zelo redki	hipoksija hiperventilacija sinusitis
Bolezni prebavil		
	redki	bruhanje razjede v ustih navzea disgevizija
	zelo redki	driska bolečine v trebuhu

Bolezni kože in podkožja		
	redki	izpuščaj
	zelo redki	urtikarija pruritus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
	zelo redki	bolečine v hrbtu
Bolezni sečil		
	neznana	akutna okvara ledvic (AKI)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
	redki	astenija pireksija bolečine bolečine v prsih
	zelo redki	splošno slabo počutje
Preiskave		
	redki	zmanjšanje vrednosti testov pljučne funkcije

Pediatrična populacija

Med pediatrično populacijo in odraslimi bolniki, zdravljenimi z zdravilom Vantobra, ni bilo razlik v varnostnem profilu.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri inhalacijski uporabi je biološka razpoložljivost tobramicina majhna. Simptomi prevelikega odmerjanja zdravila v obliki aerosola lahko vključujejo hudo hripavost.

V primeru nehotenega zaužitja zdravila Vantobra je toksično delovanje le malo verjetno, saj se tobramicin slabo absorbira iz nepoškodovanih prebavil.

V primeru nehotnega intravenskega dajanja zdravila Vantobra se lahko pojavijo znaki in simptomi prevelikega parenteralnega odmerjanja tobramicina, vključno z omotico, tinitusom, vrtoglavico, zmanjšanjem ostrine sluha, dihalno stisko in/ali živčno-mišično blokado ter ledvično okvaro.

Akutno toksičnost je treba zdraviti s takojšnjo ukinitvijo zdravila Vantobra, opraviti pa je treba tudi teste delovanja ledvic ob začetku uporabe zdravila. Ocena koncentracij serumskega tobramicina je lahko koristna pri spremljanju prevelikega odmerjanja. V primeru kateregakoli prevelikega odmerjanja je treba upoštevati možnost medsebojnega delovanja zdravil s spremembami v izločanju zdravila Vantobra ali drugih zdravil.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, aminoglikozidni antibiotiki, oznaka ATC: J01GB01

Mehanizem delovanja

Tobramicin je aminoglikozidni antibiotik, ki ga izdelujejo bakterije *Streptomyces tenebrarius*. Deluje predvsem tako, da ovira sintezo proteinov, kar spremeni prepustnost celične membrane in povzroči progresiven razkroj celične ovojnice in posledično smrt celice. V koncentracijah, ki so enake ali nekoliko višje od inhibitornih, deluje baktericidno.

Mejne vrednosti

Ugotovljene mejne vrednosti za občutljivost bakterij pri parenteralnem vnosu tobramicina ne ustrezajo vnosu zdravila v obliki aerosola. Izpljunek bolnikov s cistično fibrozo deluje inhibitrono na lokalno biološko delovanje aminoglikozidov danih z nebulatorjem. Zato morajo biti koncentracije tobramicina v obliki aerosola v izpljunku vsaj deset- do petindvajsetkrat višje od minimalne inhibitorne koncentracije (MIK), da povzročijo supresijo rasti bakterij *P. aeruginosa* in za obvladovanje baktericidne aktivnosti. V kontroliranih kliničnih preskušanjih je najmanj 97 % bolnikov, ki so prejeli raztopino tobramicina za nebulator, doseglo koncentracije zdravila v izpljunku, ki so bile 10-krat višje od najvišje MIK *P. aeruginosa*, izoliran pri bolnikih, in 95 % bolnikov, ki so prejeli raztopino tobramicina za nebulator, je doseglo 25-krat višjo koncentracijo od najvišje MIK.

Občutljivost

Ker pri poti uporabe zdravila s pomočjo nebulatorja ni na voljo običajnih mejnih vrednosti za občutljivost bakterij, je potrebna previdnost pri opredelitvi, kateri organizmi so občutljivi oziroma neobčutljivi na tobramicin, ki se uporablja s pomočjo nebulatorja.

V kliničnih študijah z zdravilom TOBI se je pri večini bolnikov z izolati *P. aeruginosa* z MIK za tobramicin $< 128 \mu\text{g/ml}$ na začetku zdravljenja pljučna funkcija po zdravljenju z zdravilom TOBI izboljšala. Pri bolnikih z izolatom *P. aeruginosa* z MIK $\geq 128 \mu\text{g/ml}$ na začetku zdravljenja je manj verjetno, da bi prišlo do kliničnega odziva. Vendar se je pri sedmih od 13 bolnikov (54 %) v s placebom kontroliranih preskušanjih, pri katerih so pridobili izolate z MIK $\geq 128 \mu\text{g/ml}$ med uporabo zdravila TOBI, pljučna funkcija izboljšala.

Na podlagi podatkov *in vitro* in/ali izkušenj iz kliničnih preskušanj je mogoče pričakovati, da se bodo organizmi, ki povzročajo okužbe pljuč pri cistični fibrozi, odzivali na zdravljenje z zdravilom Vantobra, kot je prikazano:

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

V kliničnih študijah se je pri zdravljenju z režimom 28 dni zdravljenja in 28 dni brez zdravljenja pokazalo majhno, a očitno povečanje MIK za tobramicin, amikacin in gentamicin za testirane izolate *P. aeruginosa*. Vsako dodatno 6-mesečno zdravljenje je povzročilo inkrementalno povečanje, po velikosti podobno tistemu v 6-mesečnih kontroliranih študijah. Najbolj prevladujoč mehanizem odpornosti na aminoglikozid, ki so ga opazili pri *P. aeruginosa*, izoliranih pri bolnikih s kronično okužbo s cistično fibrozo, je neprepustnost, opredeljena kot splošno pomanjkanje občutljivosti za vse aminoglikozide. *P. aeruginosa*, izolirana pri bolnikih s cistično fibrozo, je kazala tudi prilagodljivo odpornost na aminoglikozid, za katero je značilna vrnitev občutljivosti po odstranitvi antibiotika.

Druge informacije

Ni znakov, da bi bili bolniki, zdravljeni z raztopino tobramicina za nebulator do 18 mesecev, bolj izpostavljeni tveganju za okužbo z *B. cepacia*, *S. maltophilia* ali *A. xylosoxidans*, kot se pričakuje pri nezdravljenih bolnikih. Iz izpljunka zdravljenih bolnikov so pogosteje izolirali vrste *Aspergillus*, vendar pa so o kliničnih posledicah, kot so alergijska bronhopulmonarna aspergiloza (ABPA-Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis) poročali redko in s podobno pogostnostjo kot v kontrolni skupini.

Značilnosti aerosola

Preglednica 2: Primerjalni podatki o učinku iz kliničnih testov in referenčnih serij: Zravilo Vantobra/pršilnik nebulatorja Tolero¹ in TOBI/PARI LC PLUS².

Parameter učinka / zdravilo/ kombinacija pripomočka	Vantobra/Tolero	TOBI/PARI LC PLUS
Skupno dostavljeno zdravilo [mg ± SD]	96 ± 4,4	101 ± 8,5
Vdihnjeni odmerek < 5 µm [mg ± SD]	72 ± 6,5	65 ± 7,1
Hitrost dostave zdravila [mg/min]	27 ± 5,0	7 ± 0,9
Mediana masnega aerodinamičnega premera [µm ± SD]	3,8 ± 0,3	3,6 ± 0,4
Geometrična standardna deviacija ± SD	1,5 ± 0,0	2,3 ± 0,2
Čas nebulizacije [min]	3,9 ± 0,6	15,3 ± 0,6

*Rezultat simulacije dihanja in merjenja s kaskadnim impaktorjem

¹ povezano s krmilnikom eBase ali eFlow rapid

² povezano s kompresorjem PARI Boy SX

Hitrost dostave zdravila Vantobra ni odvisna od uporabljenega vzorca dihanja, tj. odrasli v primerjavi z otrokom, v nasprotju z nebulatorjem s kompresorjem PARI LC PLUS.

Klinična učinkovitost in varnost

Omejeni podatki, ki so na voljo iz ene kontrolirane klinične študije za en cikel zdravljenja, kažejo, da se je izboljšanje pljučne funkcije ohranilo nad vrednostjo na začetku zdravljenja v 28-dnevnem obdobju brez zdravljenja.

Kot rezultat študije 12012.101 se je izboljšanje pljučne funkcije FEV₁ % glede na vrednost na začetku zdravljenja povečalo za 8,2 ± 9,4 % pri zdravilu Vantobra in za 4,8 ± 9,6 % pri referenčnem zdravljenju v prvem ciklu zdravljenja, kar kaže na neinferiornost (p = 0,0005) učinkovitosti. Zmanjšanje CFU kot pokazatelj supresije *P. aeruginosa* je bilo primerljivo za zdravilo Vantobra in za referenčno zdravilo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Predvideva se, da je po inhalaciji zdravila Vantobra njegova sistemska izpostavljenost predvsem posledica inhaliranega dela zdravila, saj se tobramicin pri peroralnem vnosu ne absorbira v znatnejši meri. Inhalacija tobramicina z nebulatorjem povzroči visoke koncentracije tobramicina v izpljunku in nizke koncentracije v plazmi.

Za primerjalne podatke o aerosolu glejte preglednico 2 v poglavju 5.1

Po koncu 4-tedenskega ciklusa odmerjanja zdravila Vantobra (170 mg/1,7 ml dvakrat na dan) pri bolnikih s cistično fibrozo je bila najvišja koncentracija tobramicina v plazmi (C_{max}) 1,27 ± 0,81 µg/ml dosežena približno eno uro po inhaliranju. Koncentracije v izpljunku so bile višje in bolj variabilne s C_{max} 1.951 ± 2.187 µg/g. Po dajanju enkratnega odmerka zdravila Vantobra 170 mg zdravim prostovoljcem je bil C_{max} 1,1 ± 0,4 µg/ml dosežen po približno 4-urnem t_{max}.

Porazdelitev

Manj kot 10 % tobramicina se veže na beljakovine plazme.

Biotransformacija

Tobramicin se ne presnavlja in se večinoma izloča nespremenjen v urin.

Izločanje

Izločanja tobramicina po inhaliranju niso preučili.

Sistemske absorbirane tobramicin se po intravenski uporabi izloča predvsem z glomerulno filtracijo. Razpolovni čas izločanja tobramicina iz seruma je približno 2 uri.

Neabsorbirani tobramicin se po inhaliranju verjetno izloča predvsem v izkašljanih izpljunktih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja so pokazali, da poglavito tveganje za človeka predstavljata nefrotoksičnost in ototoksičnost zdravila. V študijah toksičnosti s ponavljajočimi odmerki se je pokazalo, da so glavni ciljni organi toksičnosti ledvice in vestibularne/kohlearne funkcije. Večinoma so toksičnost opazili pri sistemskih koncentracijah tobramicina, ki so bile višje od tistih, ki jih je mogoče doseči pri inhalaciji priporočenih kliničnih odmerkov.

Študij vpliva tobramicina za inhaliranje na sposobnost razmnoževanja niso izvajali. Tobramicin pri subkutani uporabi v času organogeneze v odmerku 100 mg/kg/dan pri podganah in največjem odmerku, ki ga kunci prenašajo, 20 mg/kg/dan, ni bil teratogen. Teratogenosti pri višjih parenteralnih odmerkih pri samicah kuncev niso mogli oceniti, saj je zdravilo povzročilo maternalno toksičnost in splav. Na podlagi razpoložljivih podatkov iz študij na živalih tveganja za toksično delovanje (npr. ototoksičnost) pri stopnjah izpostavljenosti pred rojstvom ni mogoče izključiti. Tobramicin pri podganjih samcih ali samicah pri subkutanih odmerkih do 100 mg/kg/dan ni vplival na plodnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
kalcijev klorid
magnezijev sulfat
žveplove kisline (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili v nebulatorju.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Vsebine ampule z enim odmerkom uporabite takoj po odprtju (glejte poglavje 6.6).

Stabilnosti po odprtju vrečice: 4 tedne pri temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Vantobra je dobavljeno v polietilenskih (PE) ampulah, pakiranih v vrečice (8 ampul v vrečici).

Zunanja škatla vsebuje:

- Eno škatlo z zdravilom: 56 ampul z inhalacijsko raztopino za nebulator v 7 vrečicah.
- Eno škatlo z nebulatorjem Tolero.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vsebino ene ampule je potrebno izliti v vsebnik za zdravilo nebulatorja Tolero in inhalirati, dokler v vsebniku ni več zdravila. Nebulator se lahko uporablja s krmilnikom eBase ali eTrack. Parametri učinka iz študij značilnosti aerosola *in vitro* so identični za oba krmilnika.

- Inhalacijo z nebulatorjem je treba opraviti v prostoru z dobrim zračenjem.
- Nebulator mora biti med uporabo vodoravno.
- Bolnik naj med inhaliranjem sedi vzravnano. Zdravilo se mora inhalirati v običajnem vzorcu dihanja brez prekinitev.
- Nebulator Tolero se mora očistiti in razkužiti, kot je opisano v navodilih za uporabo tega pripomočka.

Zdravilo Vantobra je brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina, vendar lahko barva nekoliko odstopa, kar pa ne pomeni izgube učinkovitosti, če se zdravilo shranjuje po priporočilih.

Raztopina zdravila Vantobra je sterilna, vodni pripravek za enkratno uporabo. Ker ne vsebuje konzervansov, je treba celotno vsebino ampule uporabiti takoj po odprtju, neporabljeno raztopino pa je treba zavreči. Odprtih ampul se ne sme shranjevati za ponovno uporabo.

Za vsak cikel zdravljenja (28-dnevno zdravljenje) uporabite nov nebulator Tolero, priložen zdravilu.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Nemčija

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1350/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. februarja 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 15. september 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

PARI Pharma GmbH
Lochhamer Schlag 21
82166 Graefelfing
NEMČIJA

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravil je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 12 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet. Zatem jih mora predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Vantobra 170 mg inhalacijska raztopina za nebulator
tobramicin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena ampula z 1,7 ml raztopine vsebuje 170 mg tobramicina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev klorid, kalcijev klorid, magnezijev sulfat, voda za injekcije, žveplova kislina in natrijev hidroksid za uravnavanje pH

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Pakiranje vsebuje

- Eno škatlo s 56 ampulami z inhalacijsko raztopino za nebulator v 7 vrečicah.
- Eno škatlo z nebulatorjem Tolero.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo za zdravilo Vantobra in navodila za uporabo nebulatorja Tolero!
za inhaliranje

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1350/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Vantobra 170 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NOTRANJA ŠKATLA Z ZDRAVILOM****1. IME ZDRAVILA**

Vantobra 170 mg inhalacijska raztopina za nebulator
tobramicin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena ampula z 1,7 ml vsebuje 170 mg tobramicina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev klorid, kalcijev klorid, magnezijev sulfat, voda za injekcije, žveplova kislina in natrijev hidroksid za uravnavanje pH.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Pakiranje vsebuje 56 ampul z raztopino za nebulator v 7 vrečicah.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo za zdravilo Vantobra in navodila za uporabo nebulatorja Tolero!
za inhaliranje

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL
ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1350/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Vantobra 170 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VREČICA****1. IME ZDRAVILA**

Vantobra 170 mg inhalacijska raztopina za nebulator
tobramicin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena ampula z 1,7 ml vsebuje 170 mg tobramicina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev klorid, kalcijev klorid, magnezijev sulfat, voda za injekcije, žveplova kislina in natrijev hidroksid za uravnavanje pH.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Vsebuje 8 ampul.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo za zdravilo Vantobra in navodila za uporabo nebulatorja Tolero!
za inhaliranje

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL
ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1350/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

AMPULA

1. IME ZDRAVILA

Vantobra 170 mg inhalacijska raztopina za nebulator
tobramicin
za inhaliranje

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PARI Pharma GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Vantobra 170 mg inhalacijska raztopina za nebulator tobramicin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Vantobra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Vantobra
3. Kako uporabljati zdravilo Vantobra
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Vantobra
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Vantobra in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Vantobra

Zdravilo Vantobra vsebuje antibiotično učinkovino, imenovano tobramicin. Sodi v skupino antibiotikov, imenovanih aminoglikozidi.

Za kaj se uporablja zdravilo Vantobra

Zdravilo Vantobra se uporablja za zdravljenje okužbe pljuč, ki jo povzroča bakterija z imenom *Pseudomonas aeruginosa*, pri bolnikih, ki so stari 6 let ali več in imajo cistično fibrozo.

Bakterija *Pseudomonas aeruginosa* je bakterija, ki pogosto povzroči okužbo pljuč pri bolnikih s cistično fibrozo prej ali slej v življenju. Če se okužba ne zdravi ustrezno, še naprej škoduje pljučem in tako povzroča nadaljnje težave z dihanjem.

Kako deluje zdravilo Vantobra

Ko vdihnete zdravilo Vantobra, pride antibiotik neposredno v pljuča, kjer deluje proti bakterijam, ki povzročajo okužbo. Deluje tako, da ovira nastajanje proteinov, ki jih bakterija potrebuje za izgradnjo svojih celičnih sten. To bakterijo poškoduje in ščasoma ubije.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Vantobra

Ne uporabljajte zdravila Vantobra:

- če ste alergični (preobčutljivi) na tobramicin, katero koli vrsto aminoglikozidnih antibiotikov ali katero koli sestavino zdravila Vantobra (navedeno v poglavju 6).

Če to velja za vas, o tem pred začetkom uporabe zdravila Vantobra obvestite zdravnika.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se s svojim zdravnikom, če ste imeli kdaj prej katero od naslednjih težav:

- težave s sluhom (vključno z različnimi zvoki v ušesih in z omotičnostjo)

- težave z ledvicami
- stiskanje v prsih
- kri v izpljunku (v vsebini, ki jo izkašljate)
- šibkost mišic, ki vztraja ali se sčasoma še slabša, kar je večinoma simptom pri boleznih, kot sta miastenija (šibkost mišic) ali Parkinsonova bolezen

Če kaj od navedenega velja za vas, povejte zdravniku, preden uporabite zdravilo Vantobra.

Če imate težave s sluhom ali delovanjem ledvic, bo morda zdravnik vzel krvni vzorec, s katerim bo spremljal količino zdravila Vantobra v vašem sistemu.

Če imate vi ali vaši družinski člani po materini strani bolezen mitohondrijske mutacije (genetska bolezen) ali izgubo sluha zaradi antibiotičnih zdravil, vam svetujemo, da o tem obvestite zdravnika ali farmacevta, preden vzamete to zdravilo; nekatere mitohondrijske mutacije lahko pri tem zdravilu povečajo tveganje za izgubo sluha. Zdravnik vam lahko pred jemanjem zdravila Vantobra priporoči genetsko testiranje.

Inhaliranje zdravil lahko zaradi zožitve dihalnih poti povzroči občutek stiskanja v prsnem košu, kar se lahko zgodi tudi pri zdravilu Vantobra. Vaš zdravnik vas bo morda prosil, da uporabljate ustrezna zdravila za razširitev dihalnih poti, preden uporabite zdravilo Vantobra.

Sevi bakterije *Pseudomonas* lahko sčasoma postanejo odporni na zdravljenje z antibiotikom. To pomeni, da lahko zdravilo Vantobra sčasoma začne delovati slabše, kot bi moralo. Če vas to skrbi, se pogovorite z zdravnikom.

Če uporabljate tobramicin ali druge aminoglikozidne antibiotike v obliki injekcij, lahko to poveča tveganje neželenih učinkov, kar bo zdravnik ustrezno spremljal.

Otroci

To zdravilo ni namenjeno za uporabo pri otrocih, starih manj kot 6 let.

Druga zdravila in zdravilo Vantobra

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Kadar jemljete zdravilo Vantobra, ne smete jemati naslednjih zdravil:

- furosemda, ki je diuretik (»tableta za odvajanje vode«)
- drugih zdravil, ki delujejo diuretično, kot sta urea ali manitol
- drugih zdravil, ki lahko škodujejo ledvicam ali sluhu:
 - amfotericin B, cefalotin, polimiksini (za zdravljenje okužb z mikrobi), ciklosporin, takrolimus (za zmanjševanje aktivnosti imunskega sistema). Ta zdravila lahko škodujejo ledvicam.
 - zdravila, ki vsebujejo platino, kot sta karboplatin in cisplatin (za zdravljenje nekaterih vrst raka). Ta zdravila lahko škodujejo ledvicam ali sluhu.

Naslednja zdravila lahko povečajo tveganje za škodljive učinke, če jih prejmete med uporabo tobramicina ali drugega aminoglikozidnega antibiotika v obliki injekcije:

- antiholinesteraze, kot sta neostigmin in piridostigmin (za zdravljenje mišične šibkosti), ali botulinski toksin. Ta zdravila lahko povzročajo mišično šibkost ali njeno poslabšanje.

Če jemljete eno ali več navedenih zdravil, se morate pred začetkom uporabe zdravila Vantobra posvetovati z zdravnikom.

Zdravila Vantobra ne smete mešati ali redčiti z drugimi zdravili v svojem nebulatorju Tolero, ki je priložen zdravilu Vantobra.

Če zaradi cistične fibroze uporabljate več različnih načinov zdravljenja, naj bo vrstni red naslednji:

1. zdravljenje z bronhodilatatorjem, kot je salbutamol

2. fizioterapija prsnega koša
3. druga zdravila za inhaliranje
4. zdravilo Vantobra

O tem vrstnem redu se posvetujte tudi z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Ni znano, ali inhaliranje tega zdravila med nosečnostjo povzroča neželene učinke. Kadar se tobramicin in drugi aminoglikozidni antibiotiki, uporabljajo v obliki injekcije lahko škodujejo nerojenemu otroku, tako da na primer povzročijo gluhost ali težave z ledvicami.

Če dojite, se morate posvetovati z zdravnikom, preden začnete jemati to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

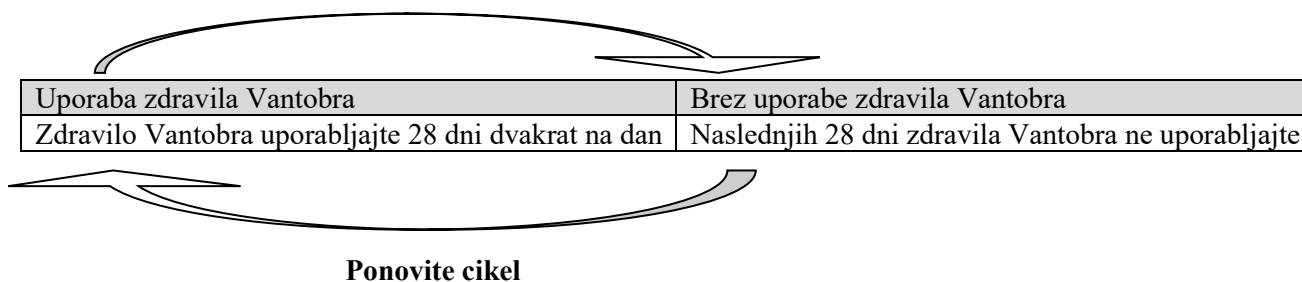
Ne pričakuje se, da bi zdravilo Vantobra vplivalo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

3. Kako uporabljati zdravilo Vantobra

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Priporočeni odmerek sta dve ampuli vsak dan (ena zjutraj in ena zvečer) v 28-dnevnem obdobju.

- Odmerek je za vse osebe, stare 6 let ali več, enak.
- Celotno vsebino ampule inhalirajte skozi usta zjuraj, eno ampulo pa zvečer z uporabo nebulatorja Tolero.
- Najbolje je, da je interval, ki mine med dvema odmerkoma, čim bližje 12 uram, vendar pa mora biti interval vsaj 6 ur.
- Po 28-dnevni uporabi zdravila morate z uporabo za 28 dni prekiniti; v tem času zdravila Vantobra ne inhalirajte. Nato po premoru začnite z naslednjim ciklom (kot je prikazano).
- Pomembno je, da med 28-dnevnim zdravljenjem zdravilo uporabite vsak dan dvakrat in da upoštevate 28-dnevni cikel zdravljenja in 28-dnevni cikel brez njega.

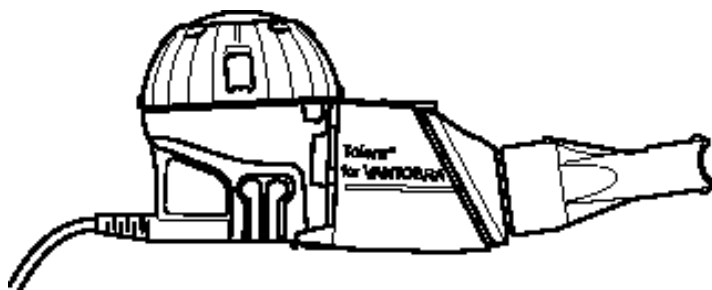


Zdravilo Vantobra uporabljajte ciklično tako dolgo, kot vam svetuje zdravnik.

Če imate vprašanja glede tega, kako dolgo jemati zdravilo Vantobra, se obrnite na zdravnika ali farmacevta.

Priprava zdravila Vantobra za inhalacijo

- Zdravilo Vantobra uporabljajte le z nebulatorjem Tolero, ki je prikazan na spodnji sliki, in se prepričajte, da inhalirate pravilni odmerek. Nebulatorja Tolero ne uporabljajte za druga zdravila.
- Pred uporabo preberite priložena navodila za uporabo nebulatorja.



- Z nebulatorjem Tolero povežite krmilnik eTrack ali eBase. Zadevni krmilnik vam je predpisal zdravnik ali ste ga kupili posebej.
- Roke si temeljito umijte z milom in vodo.
- Iz vrečice iz aluminijaste folije vzemite eno ampulo zdravila Vantobra tik pred inhaliranjem.
- Preostalo zdravilo shranjujte v hladilniku v originalni škatli.
- Dele nebulatorja Tolero položite na čisto in suho papirno brisačo ali brisačo iz blaga. Nebulator postavite na ravno, stabilno površino.
- Nebulator Tolero sestavite, kot je prikazano v navodilih za uporabo nebulatorja.
- Ampulo držite pokonci in po njej rahlo potapkajte, preden jiodstranite naglavni del; pazite, da ne polijete. Celo vsebino ene ampule izpraznite neposredno v vsebnik za zdravilo nebulatorja.
- Med zdravljenjem sedite pokončno v dobro prezračevani sobi. Nebulator držite vodoravno in normalno dihaite skozi usta. Ne dihaite skozi nos. Sproščeno vdihujte in izdihujte do konca zdravljenja. Ko je zdravilo porabljeno, boste slišali zvok, ki pomeni »konec zdravljenja«.
- Če morate zdravljenje zaradi katerega koli razloga prekiniti, pritisnite in držite gumb za vklop/izklop eno celo sekundo. Za nadaljevanje zdravljenja ponovno pritisnite gumb za vklop/izklop in ga držite eno sekundo.
- Nebulator Tolero je treba očistiti in razkužiti, kot je opisano v navodilih za uporabo tega pripomočka.
- Za vsak cikel zdravljenja (28-dnevno zdravljenje) uporabite nov nebulator Tolero, priložen zdravilu.

Ne uporabljajte alternativnih, netestiranih nebulatorskih sistemov, saj lahko spremenijo količino zdravila, ki doseže pljuča. To lahko posledično vpliva na uspeh delovanja in varnost zdravila.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Vantobra, kot bi smeli

Če inhalirate preveč zdravila Vantobra, lahko postane vaš glas zelo hripav. O tem čim prej obvestite zdravnika. Če zdravilo Vantobra zaužijete, se resnejših težav ne pričakuje, saj se tobramicin slabo absorbira iz želodca, vendar o tem kljub temu čim prej obvestite zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Vantobra

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Vantobra in je do naslednjega odmerka več kot 6 ur, uporabite odmerek takoj, ko ga lahko. V nasprotnem primeru počakajte na naslednji odmerek. Ne uporabite dvojnega odmerka, če ste pozabili uporabiti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Vantobra

Ne prenehajte uporabljati zdravila Vantobra, razen če vam tako naroči zdravnik, saj v tem primeru vaša pljučna okužba ne bo ustrezno obvladovana in se lahko poslabša.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni

- stiskanje v prsah, ki ga spremljajo težave z dihanjem (redki, pojavijo se pri največ 1 od 1.000 bolnikov)
- alergijske reakcije, vključno s koprivnico in srbenjem (zelo redki, pojavijo se pri največ 1 od 10.000 bolnikov);
- majhna količina urina, bruhanje, zmedenost ter otekanje nog, gležnjev ali stopal, saj so to lahko znaki nenadnega zmanjšanja delovanja ledvic (neznana pogostnost).

Če se kar koli pojavi pri vas, prenehajte uporabljati zdravilo Vantobra in to takoj povejte zdravniku.

Bolniki s cistično fibrozo imajo lahko več simptomov bolezni. Ti se lahko med uporabo zdravila Vantobra še vedno pojavljajo, vendar ne smejo biti tako pogosti in v tako hudi obliki kot prej.

Če vam zdi, da se je osnovna bolezen pljuč med uporabo zdravila Vantobra poslabšala, to takoj povejte zdravniku.

Drugi neželeni učinki lahko vključujejo:

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zasoplost
- sprememba glasu (hripavost)
- pogostejše kašljanje
- vnetje žrela

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- laringitis (vnetje glasilk, ki lahko povzroči spremembo glasu, vneto žrelo in težave pri požiranju)
- izguba glasu
- glavobol, šibkost
- krvavitev iz nosu, izcedek iz nosu
- zvonjenje v ušesih (običajno prehodno), izguba sluha, omotica
- izkašljevanje krvi, nastajanje več izpljunkov kot običajno, nelagodje v prsnem košu, astma, zvišana telesna temperatura
- motnje v okušanju, siljenje na bruhanje (navzea), razjede v ustih, bruhanje, izguba apetita
- izpuščaj
- bolečine v prsnem košu ali splošne bolečine
- poslabšanje rezultatov testiranja pljučne funkcije

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10000 bolnikov)

- glivične okužbe ust ali žrela, kot je ustni oprh (gobice)
- otekle bezgavke
- zaspanost
- bolečine v ušesih, težave z ušesi
- hiperventilacija, nizke ravni kisika v krvi, sinusitis
- driska, bolečine v želodcu in okoli njega
- rdeče pustule, papule na koži
- koprivnica, srbenje
- bolečine v hrbtu
- splošno slabo počutje

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Vantobra

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ampuli ali vrečici ali škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Če hladilnik ni na voljo (na primer med transportom zdravila), lahko škatlo z zdravilom (tudi če so vrečice odprte) do 4 tedne shranjujete pri temperaturi do 25 °C. Zdravilo, ki ste ga pri sobni temperaturi shranjevali dlje kot 4 tedne, zavržite v skladu z lokalnimi zahtevami.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je raztopina motna ali da so v njej delci.

Odprte ampule nikoli ne shranite. Odprto ampulo uporabite takoj, preostalo zdravilo pa zavržite.

Zdravila ne smete odvreči med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Vantobra

- Učinkovina je tobramicin. Ena ampula vsebuje 170 mg tobramicina kot enkratni odmerek.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so: natrijev klorid, kalcijev klorid, magnezijev sulfat, voda za injekcije, žveplova kislina in natrijev hidroksid za uravnavanje pH.

Izgled zdravila Vantobra in vsebina pakiranja

Zdravilo Vantobra inhalacijska raztopina za nebulator je raztopina v ampuli, pripravljena na uporabo.

Zdravilo Vantobra je bistra do rahlo rumenkasta raztopina, ki je lahko tudi bolj temno rumena. To ne vpliva na način delovanja zdravila Vantobra, če je bilo shranjeno po navodilih za shranjevanje.

Ampule so pakirane v vrečice, ena vrečica vsebuje 8 ampul, kar ustreza štirim dnevom zdravljenja.

Zdravilo Vantobra je na voljo skupaj z nebulatorjem Tolero. Na voljo je v škatli, ki vsebuje dve notranji škatli, eno z zdravilom (56 ampul z inhalacijsko raztopino za nebulator v 7 vrečicah), in eno z nebulatorjem. Pakiranje zadošča za en 28-dnevni cikel zdravljenja.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Nemčija

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Priloga IV

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za tobramicin (inhalacijska raztopina za nebulator) (samo za zdravila odobrena po centraliziranem postopku) je odbor PRAC sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Glede na razpoložljive podatke o nefrotoksičnosti iz literature, vključno z nekaj primeri s tesno časovno povezavo in pozitivnim odzivom po ukinitvi zdravila (positive de-challenge) odbor PRAC meni, da je vzorčna povezava med tobramicinom (inhalacijska raztopina za nebulator) (samo za zdravila odobrena po centraliziranem postopku) in akutno okvaro ledvic vsaj razumno možna.

PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo tobramicin (inhalacijska raztopina za nebulator) (samo za zdravila odobrena po centraliziranem postopku), ustrezno spremeniti.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) strinja s splošnimi zaključki odbora PRAC ter njihovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom(i)

Na podlagi znanstvenih zaključkov za tobramicin (inhalacijska raztopina za nebulator) (samo za zdravila odobrena po centraliziranem postopku) odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo tobramicin (inhalacijska raztopina za nebulator) (samo za zdravila odobrena po centraliziranem postopku) nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom(i).