

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vantobra 170 mg lösning för nebulisator

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En endosampull med 1,7 ml innehåller 170 mg tobramycin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Lösning för nebulisator.

En klar till svagt gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vantobra är avsett för hantering av kronisk lunginfektion på grund av *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter i åldern 6 år och äldre med cystisk fibros (CF).

Officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel bör beaktas.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosen av Vantobra är densamma för alla patienter inom det godkända åldersintervallet, oavsett ålder eller vikt. Rekommenderad dos är en ampull (170 mg/1,7 ml) administrerad två gånger dagligen (dvs. en total daglig dos på 2 ampuller) i 28 dagar. Dosintervallet ska så nära som möjligt motsvara 12 timmar och inte understiga 6 timmar.

Vantobra tas i alternerande cykler på 28 dagar. En cykel på 28 dagar med aktiv behandling (behandlingsperiod) och 28 dagars vila från behandling (period utan behandling) ska upprätthållas.

Missade doser

Om en dos missas och det är minst 6 timmar till nästa dos, ska patienten inhalera dosen snarast möjligt. Om det är mindre än 6 timmar kvar till nästa planerade dos, ska patienten vänta tills det är dags för nästa dos och inte inhalera mer för att kompensera för glömd dos.

Behandlingens längd

Behandling ska fortsätta cykliskt så länge läkaren anser att patienten har klinisk nytta av behandlingen, med beaktande av att det inte finns några långsiktiga säkerhetsdata tillgängliga för Vantobra. Om det är uppenbart att lungstatusen är kliniskt försämrad ska ytterligare eller alternativ antipseudomonal behandling övervägas. Se även information om klinisk nytta och tolerabilitet i avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1.

Särskilda populationer

Äldre patienter (≥ 65 år)

Det finns inte tillräckligt med data i denna population för att stödja en rekommendation för eller emot dosjustering.

Nedsatt njurfunktion

Det finns inga data i denna population för att stödja en rekommendation för eller emot dosjustering med Vantobra. Se även information om nefrotoxicitet i avsnitt 4.4 och information om eliminering i avsnitt 5.2.

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom tobramycin inte metaboliseras förväntas ingen effekt i form av nedsatt leverfunktion vid exponering för tobramycin.

Patienter efter organtransplantation

Det finns inga adekvata data för användningen av inhalerat tobramycin till patienter efter organtransplantation. Ingen rekommendation kan utfärdas för eller emot dosjustering för patienter efter organtransplantation.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Vantobra för barn under 6 års ålder.

Administreringssätt

Användning för inhalation.

Vantobra administreras genom inhalation med användning av Tolero nebulisatorhandset som medföljer förpackningen.

Det finns en utförlig bruksanvisning i avsnitt 6.6.

Vantobra får inte administreras via någon annan väg eller med någon annan enhet än den som medföljde förpackningen. Om ett annat otestat nebulisatorsystem används kan det förändra lungdepositionen av den aktiva substansen. Detta kan i sin tur förändra produktens effekt och säkerhet.

Om patienter får flera inhalerade läkemedel och andningsgymnastik rekommenderas att Vantobra används sist.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot någon annan aminoglykosid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Ototoxicitet

Ototoxicitet, manifesterat både som auditorisk toxicitet (nedsatt hörsel) och vestibulär toxicitet har rapporterats med parenterala aminoglykosider. Vestibulär toxicitet kan manifesteras som vertigo, ataxi eller yrsel. Tinnitus kan vara ett varningstecken på ototoxicitet, och därför måste försiktighet iaktas om detta symptom uppstår.

Auditorisk toxicitet, uppmätt genom klagomål om nedsatt hörsel eller med hörselmätningar, har observerats med parenterala aminoglykosider och kan eventuellt även beaktas vid administrering genom inhalation. I

öppna studier och rapporter efter godkännande för försäljning har vissa patienter med tidigare långvarig eller samtidig användning av intravenösa aminoglykosider drabbats av nedsatt hörsel. Läkare bör beakta potentialen hos aminoglykosider att orsaka vestibulär och cochleär toxicitet och utföra lämpliga bedömningar av hörselfunktionen under Vantobra-behandling.

Det finns en ökad risk för ototoxicitet hos patienter med mutationer i mitokondrie-DNA (särskilt nukleotid A till G-substitution av nukleotid 1555 i 12S rRNA-genen), även om serumnivåer av aminoglykosid ligger inom det rekommenderade intervallet under behandlingen. Alternativa behandlingsmöjligheter ska övervägas för dessa patienter.

Hos patienter med en familjeanamnes på mödernet av relevanta mutationer eller aminoglykosidinducerad dövhet ska alternativa behandlingar eller genetisk testning övervägas före administrering.

När det gäller patienter med en predisponerande risk på grund av tidigare, långvarig, systemisk behandling med aminoglykosider kan det vara nödvändigt att göra en hörselbedömning innan behandling med Vantobra inleds. Om en patient rapporterar tinnitus eller nedsatt hörsel under behandling med aminoglykosid bör läkaren överväga att remittera patienten till hörselbedömning.

Nefrotoxicitet

Nefrotoxicitet har associerats med parenteral aminoglykosidbehandling. Det fanns ingen evidens för nefrotoxicitet under kliniska prövningar med inhalerat tobramycin och Vantobra. Akut njurskada (AKI) har dock rapporterats efter godkännandet för försäljning vid användning av inhalerat tobramycin (se avsnitt 4.8). Försiktighet bör iaktas när Vantobra förskrivs till patienter med känd eller misstänkt renal dysfunktion. Enligt nuvarande klinisk praxis ska njurfunktionen vid baslinjen bedömas. Urea- och kreatininnivåer ska bedömas på nytt efter var sjätte slutförd omgång av Vantobra-behandling (180 dagars behandling med nebuliserad aminoglykosid).

Kontroller av serumkoncentrationer av tobramycin

Patienter med känd eller misstänkt auditorisk eller renal dysfunktion ska kontrolleras avseende koncentrationerna av tobramycin i serum. Om oto- eller nefrotoxicitet uppkommer hos en patient som får Vantobra, ska behandlingen med tobramycin avbrytas tills serumkoncentrationen är lägre än 2 µg/ml.

Serumkoncentrationer över 12 µg/ml associeras med tobramycintoxicitet och behandling ska avbrytas om koncentrationerna överstiger denna nivå.

Serumkoncentrationen av tobramycin ska endast kontrolleras med validerade metoder. Blodprovstagning i fingret rekommenderas inte på grund av risken för att provet kontamineras.

Bronkialspasm

Bronkialspasm kan uppkomma vid inhalation av läkemedel och har rapporterats vid användning av nebuliserat tobramycin. Bronkialspasm bör behandlas så som är medicinskt lämpligt.

Den första dosen av Vantobra bör användas under överinseende av en läkare, efter användning av en bronkvidgare om det ingår i patientens pågående regim. FEV₁ ska mätas före och efter nebulisering.

Om det finns evidens för behandlingsinducerad bronkialspasm bör läkaren noga bedöma om nyttan med fortsatt användning av Vantobra överväger riskerna för patienten. Om en allergisk reaktion misstänks ska Vantobra sättas ut.

Neuromuskulära sjukdomar

Vantobra bör användas med stor försiktighet till patienter med neuromuskulära sjukdomar som t.ex. parkinsonism eller andra tillstånd som kännetecknas av myasteni, inklusive myasthenia gravis, eftersom aminoglykosider kan förvärra muskelsvaghet på grund av en potentiell curareliknande effekt på den neuromuskulära funktionen.

Hemoptys

Inhalation av nebuliserade tobramycinlösningar kan inducera en hostreflex. Behandlingen med Vantobra till patienter med aktiv, svår hemoptys ska sättas in endast om nyttan med behandling anses överväga riskerna för att inducera ytterligare blödning.

Utveckling av resistens

Utvecklingen av antibiotikaresistent *P. aeruginosa* och superinfektion med andra patogener utgör potentiella risker i samband med antibiotikabehandling. Utveckling av resistens under inhaled tobramycinbehandling kan begränsa behandlingsalternativen under akuta exacerbationer; detta ska övervakas.

Övriga försiktighetsåtgärder

Patienter som samtidigt behandlas med parenterala aminoglykosider (eller ett läkemedel som påverkar renal utsöndring, t.ex. diuretika) ska övervakas så som är kliniskt lämpligt med tanke på risken för kumulativ toxicitet. Detta innefattar kontroller av serumkoncentrationer av tobramycin.

Säkerhet och effekt har inte studerats för patienter som koloniserats med *Burkholderia cepacia*.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Baserat på interaktionsprofilen för tobramycin efter administrering intravenöst och via aerosoler, rekommenderas inte samtidig och/eller sekventiell användning av Vantobra och andra läkemedel med nefrotoxisk eller ototoxisk potential, till exempel:

- amfotericin B, cefalotin, ciklosporin, takrolimus, polymyxiner (risk för ökad nefrotoxicitet)
- platinaföreningar (risk för ökad nefrotoxicitet och ototoxicitet)

Samtidig användning av Vantobra och diuretikaföreningar (t.ex. etakrynsyra, furosemid, urea eller mannitol) rekommenderas inte. Sådana föreningar kan förstärka aminoglykosidtoxicitet genom att förändra antibiotikakoncentrationer i serum och vävnad (se avsnitt 4.4).

Övriga läkemedel som har rapporterats öka den potentiella toxiciteten för parenteralt administrerade aminoglykosider innefattar:

- antikolinesteraser, botulinumtoxin (neuromuskulära effekter).

I kliniska studier fortsatte patienter som använde inhaled tobramycin att ta dornas alfa, bronkvidgare, inhaled kortikosteroider och makrolider. Ingen evidens för läkemedelsinteraktioner med dessa läkemedel identifierades.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av parenteralt tobramycin till gravida kvinnor. Det finns inga adekvata data från användningen av tobramycin som administrerats genom inhalation till gravida kvinnor. Djurstudier visar ingen teratogen effekt av tobramycin (se 5.3). Aminoglykosider kan emellertid orsaka fosterskador (t.ex. kongenital dövhet och nefrotoxicitet) när höga systemiska koncentrationer uppnås i en gravid kvinna. Systemisk exponering efter inhalation av Vantobra är mycket låg (se avsnitt 5.2). Om

Vantobra används under graviditet, eller om patienten blir gravid medan hon tar Vantobra, måste hon informeras om den potentiella risken för fostret.

Vantobra ska inte användas under graviditet såvida inte nyttan för modern överväger riskerna för fostret eller barnet.

Amning

Tobramycin utsöndras i bröstmjolk efter systemisk administrering. Mängden tobramycin som utsöndras i bröstmjolk efter administrering genom inhalation är inte känd, men den beräknas vara mycket låg med tanke på den låga systemiska exponeringen. På grund av risken för ototoxicitet och nefrotoxicitet hos spädbarn, måste ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med Vantobra efter att man tagit hänsyn till fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Ingen effekt på fertilitet hos hanar eller honor observerades i djurstudier efter subkutan administrering (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vantobra har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

I kontrollerade kliniska prövningar med Vantobra var hosta och dysfoni de mest frekventa biverkningarna hos patienter med cystisk fibros och infektion med *P. aeruginosa*. Andra kliniska prövningar med tobramycinlösning för nebulisator nämner dysfoni och tinnitus som de vanligaste biverkningarna som rapporterades hos signifikant fler patienter jämfört med dem som behandlades med placebo. Episoderna med tinnitus var övergående och läktes ut utan att behandlingen med tobramycin upphörde.

I öppna studier och erfarenheter efter marknadsintroduktionen har patienter med långvarig tidigare eller samtidig användning av intravenösa aminoglykosider i anamnesen fått nedsatt hörsel. Parenterala aminoglykosider har associerats med överkänslighet, ototoxicitet och nefrotoxicitet (se avsnitt 4.4).

Långsiktiga säkerhetsdata är inte tillgängliga för Vantobra (se även avsnitt 4.2 och 5.1).

Biverkningslista i tabellform

Läkemedelsbiverkningar som rapporterats för tobramycinlösning för nebulisator anges i tabell 1. Läkemedelsbiverkningar anges enligt organsystemklasserna i MedDRA. Inom varje organsystemklass anges biverkningarna enligt frekvens, med de vanligaste reaktionerna först. Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningar med minskande allvarlighetsgrad. Dessutom tillhandahålls motsvarande frekvenskategori enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 Biverkningar

Organsystemklass	Frekvenskategori	Biverkningar
Infektioner och infestationer		
	Sällsynta	Laryngit
	Mycket sällsynta	Svampinfektion Oral candidiasis
Blodet och lymfsystemet		
	Mycket sällsynta	Lymfadenopati
Immunsystemet		
	Mycket sällsynta	Överkänslighet
Metabolism och nutrition		
	Sällsynta	Anorexi
Centrala och perifera nervsystemet		
	Sällsynta	Yrsel Afon Huvudvärk
	Mycket sällsynta	Somnolens
Öron och balansorgan		
	Sällsynta	Nedsatt hörsel Tinnitus
	Mycket sällsynta	Öronsmärta Öronsjukdom
Blodkärl		
	Sällsynta	Hemoptys Epistaxis
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
	Mindre vanliga	Dyspné Dysfoni Faryngit Hosta
	Sällsynta	Astma Lungsjukdom Bröstbesvär Produktiv hosta Rinit Bronkialspasm
	Mycket sällsynta	Hypoxi Hyperventilation Sinuit
Magtarmkanalen		
	Sällsynta	Kräkning Sår i munnen Illamående Dysgeusi
	Mycket sällsynta	Diarré Buksmärta
Hud och subkutan vävnad		
	Sällsynta	Utslag
	Mycket sällsynta	Urtikaria Klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv		

	Mycket sällsynta	Ryggsmärta
Njurar och urinvägar		
	Ingen känd frekvens	Akut njurskada
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
	Sällsynta	Asteni Pyrex Smärta Bröstsmärta
	Mycket sällsynta	Allmän sjukdomskänsla
Undersökningar		
	Sällsynta	Sämre resultat i lungfunktionstest

Pediatrik population

Det fanns ingen skillnad i säkerhetsprofilen mellan pediatrik och vuxen patientpopulation som behandlats med Vantobra.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Administrering genom inhalation leder till låg systemisk biotillgänglighet av tobramycin. Symtom på aerosolöverdos kan innefatta svår heshet.

I händelse av oavsiktligt intag av Vantobra är toxicitet osannolik eftersom tobramycin absorberas dåligt från en intakt mag-tarmkanal.

I händelse av oavsiktlig administrering av Vantobra via den intravenösa vägen kan det uppkomma tecken och symtom på parenteral tobramycinöverdos, inklusive yrsel, tinnitus, vertigo, nedsatt hörselskärpa, andnöd och/eller neuromuskulär blockering och nedsatt njurfunktion.

Akut toxicitet ska behandlas med omedelbar utsättning av Vantobra och baslinjetester av njurfunktionen ska göras. Bedömning av serumkoncentrationerna av tobramycin kan vara till hjälp vid övervakning av överdos. I fall av en överdos ska risken för läkemedelsinteraktioner med förändringar i elimineringen av Vantobra eller andra läkemedel beaktas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, Antibakteriella aminoglykosider.
ATC-kod: J01GB01

Verkningsmekanism

Tobramycin är ett aminoglykosidantibiotikum framställt av *Streptomyces tenebrarius*. Det verkar främst genom att störa proteinsyntes vilket leder till förändrad permeabilitet hos cellmembran, progressiv upplösning av cellhöljet och slutligen celledöd. Det är bakteriedödande vid koncentrationer som är lika med eller något högre än inhibitoriska koncentrationer.

Brytpunkter

Vedertagna känslighetsbrytpunkter för parenteral administrering av tobramycin är olämpliga när det gäller aerosoladministrering av läkemedlet. Sputum från patienter med cystisk fibros uppvisar en hämmande verkan på den lokala biologiska aktiviteten hos nebuliserade aminoglykosider. Detta nödvändiggör sputumkoncentrationer efter behandling med tobramycin i aerosolform som är tio till tjugofem gånger så höga som MIC (Minimum Inhibitory Concentration) för såväl tillväxsuppression av *P. aeruginosa* som kontroll av bakteriedödande aktivitet. I kontrollerade kliniska prövningar uppnådde 97 % av patienterna som fick tobramycinlösning för nebulisator sputumkoncentrationer som var 10 gånger högre än den högsta MIC för *P. aeruginosa* som odlats från patienten, och 95 % av patienterna som fick tobramycinlösning för nebulisator uppnådde 25 gånger det högsta MIC-värdet.

Känslighet

I frånvaro av konventionella känslighetsbrytpunkter för den nebuliserade administreringsvägen, måste försiktighet iaktas när det gäller att definiera organismer som känsliga eller okänsliga för nebuliserat tobramycin.

I kliniska studier med TOBI uppvisade de flesta patienter med *P. aeruginosa*-isolat, som hade tobramycin-MIC-värden på $< 128 \mu\text{g/ml}$ vid baslinjen, förbättrad lungfunktion efter behandling med TOBI. Det är mindre sannolikt att patienter med ett *P. aeruginosa*-isolat med $\text{MIC} \geq 128 \mu\text{g/ml}$ vid baslinjen visar något kliniskt svar. Sju av 13 patienter (54 %) i de placebokontrollerade prövningarna som fick isolat med MIC-värden på $\geq 128 \mu\text{g/ml}$ medan de använde TOBI hade dock förbättrad lungfunktion.

Baserat på *in-vitro*-data och/eller erfarenheter från klinisk prövning, kan organismerna som associeras med lunginfektioner vid CF förväntas svara på Vantobra-behandling på följande sätt:

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

Behandlingsregimen med 28 dagar med behandling och 28 dagar utan behandling i kliniska studier visade en liten men tydlig ökning av MIC-värden för tobramycin, amikacin och gentamicin för testade isolat av *P. aeruginosa*. Varje ytterligare 6 månaders behandling ledde till inkrementella ökningar som hade en likartad storleksordning som den som observerades under de 6 månaderna med kontrollerade studier. Den mest prevalenta mekanismen för aminoglykosidresistens som ses i *P. aeruginosa* som isolerats från kroniskt infekterade CF-patienter är impermeabilitet, definierad med en brist på känslighet mot alla aminoglykosider. *P. aeruginosa* som isolerats från CF-patienter har även visat sig uppvisa adaptiv aminoglykosidresistens som kännetecknas av en återgång till känslighet när antibiotikan tas bort.

Övrig information

Det saknas evidens för att patienter som behandlas i upp till 18 månader med tobramycinlösning för nebulisator löpte en större risk för att förvärva *B. cepacia*, *S. maltophilia* eller *A. xylosoxidans*, än vad som skulle förväntas för obehandlade patienter. *Aspergillus*-arter återfanns mer frekvent från sputum från behandlade patienter; men kliniska följdtilstånd som t.ex. allergisk bronkopulmonell aspergillos (ABPA) rapporterades sällan och hade likartad frekvens som i kontrollgruppen.

Tabell 2: Jämförande prestandadata för de kliniska test- och referensgrupperna: Vantobra/Tolero nebulisatorhandset¹ och TOBI/PARI LC PLUS².

Prestandaparameter/ Läkemedel/enhetskombination	Vantobra/Tolero	TOBI/PARI LC PLUS
Totalt tillfört läkemedel [mg±SD]	96 ± 4,4	101 ± 8,5
Respirabel dos < 5 µm [mg±SD]	72 ± 6,5	65 ± 7,1
Läkemedelstillförselns hastighet [mg/min]	27 ± 5,0	7 ± 0,9
Mass-median av aerodynamisk diameter [µm ± SD]	3,8 ± 0,3	3,6 ± 0,4
Geometrisk standardavvikelse ±SD	1,5 ± 0,0	2,3 ± 0,2
Nebuliseringstid [min]	3,9 ± 0,6	15,3 ± 0,6

* Resultat från andningssimulering och kaskadimpaktormätningar.

¹ ansluten till en eBase- eller eFlow *rapid*-kontrollenhet

² ansluten till en PARI Boy SX-kompressor

Läkemedelstillförselhastigheten för Vantobra är oberoende av andningsmönstret som appliceras, dvs. vuxen eller barn, i motsats till PARI LC PLUS jet-nebulisatorn.

Klinisk effekt och säkerhet

Begränsade data från en kontrollerad klinisk studie under en behandlingscykel indikerar att förbättringen av lungfunktion kvarstod över baslinjen under 28-dagarsperioden utan behandling.

Som ett resultat av studie 12012.101, ökade den predikterade förbättringen av lungfunktion FEV1 % i relation till baslinjen med 8,2 ± 9,4 % med Vantobra och med 4,8 ± 9,6 % med referensbehandling i den första behandlingscykeln vilket visade non-inferior (p=0,0005) effekt. CFU-reduktion som en indikator för suppression av *P. aeruginosa* var jämförbar för Vantobra och referensprodukten.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Den systemiska exponeringen för tobramycin efter inhalation av Vantobra förväntas komma främst från den inhälerade delen av läkemedlet eftersom tobramycin inte absorberas i någon uppskattbar omfattning via den orala vägen. Inhalation av nebuliserat tobramycin producerar höga sputumkoncentrationer och låga plasmanivåer.

När det gäller jämförande aerosoldata, se tabell 2 i avsnitt 5.1.

I slutet av en 4-veckors doseringscykel av Vantobra (170 mg/1,7 ml två gånger dagligen) till patienter med cystisk fibros, nåddes maximala tobramycinkoncentrationer i plasma (C_{max}) på 1,27 ± 0,81 µg/ml cirka en timme efter inhalation. Sputumkoncentrationer var högre och mer variabla med C_{max} på 1 951 ± 2 187 µg/g. Efter administrering av en engångsdos av Vantobra 170 mg till friska försökspersoner nåddes C_{max} på 1,1 ± 0,4 µg/ml efter en T_{max} på cirka 4 timmar.

Distribution

Mindre än 10 % av tobramycin är bundet till plasmaproteiner.

Metabolism

Tobramycin metaboliseras inte och utsöndras främst oförändrat i urinen.

Eliminering

Elimineringen av tobramycin som administreras via inhalation har inte studerats.

Efter intravenös administrering elimineras systemiskt absorberat tobramycin via glomerulär filtrering. Elimineringshalveringstiden för tobramycin från serum är cirka 2 timmar.

Icke absorberat tobramycin efter administrering via inhalation elimineras troligen främst i expektorerat sputum.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den huvudsakliga risken för människor, baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling, utgörs av renal toxicitet och ototoxicitet. I studier av allmäntoxicitet har det visats att målorgan för toxicitet är njurarna och vestibulära/cochleära funktioner. I allmänhet ses toxicitet vid högre systemiska nivåer av tobramycin än som kan uppnås genom inhalation av den rekommenderade kliniska dosen.

Inga studier av reproduktionstoxikologi har utförts med tobramycin som administreras genom inhalation. Subkutan administrering vid doser på 100 mg/kg/dag till råttor och den maximala tolererade dosen på 20 mg/kg/dag till kaniner under organogenes var inte teratogen. Teratogenicitet kunde inte bedömas vid högre parenterala doser till kaniner eftersom de inducerade toxicitet hos modern och abort. Baserat på tillgängliga data från djur kan man inte utesluta en risk för toxicitet (t.ex. ototoxicitet) vid prenatala exponeringsnivåer. Tobramycin påverkade inte fertiliteten hos han- eller honråttor vid subkutana doser på upp till 100 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Kalciumklorid
Magnesiumsulfat
Svavelsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel i nebulisatorn.

6.3 Hållbarhet

3 år

Innehållet i en endosampull ska användas omedelbart efter öppnandet (se avsnitt 6.6).

Stabilitet efter det att dospåsen öppnats: 4 veckor vid förvaring under 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vantobra tillhandahålls i ampuller av polyetylen (PE) som förpackas i dospåsar (8 ampuller per dospåse).

Ytterkartongen innehåller:

- En kartong med läkemedlet: 56 ampuller med lösning för nebulisator i 7 dospåsar.
- En kartong med Tolero nebulisatorhandset.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Innehållet i en ampull ska tömmas i läkemedelsbehållaren i Tolero nebulisatorhandset och administreras via inhalation tills det inte finns något läkemedel kvar i behållaren. Tolero nebulisatorhandset kan användas antingen med en eBase-kontrollenhet eller med eTrack-kontrollenheten. Prestandaparametrarna från *in vitro*-studierna av aerosolkarakterisering är identiska för de två kontrollenheterna.

- Nebulisering ska ske i ett välventilerat rum.
- Nebulisatorhandsetet måste hållas horisontellt under drift.
- Patienten ska sitta upprätt under inhalation. Inhalation ska utföras med ett normalt andningsmönster utan avbrott.
- Tolero nebulisatorhandset måste rengöras och desinficeras enligt bruksanvisningen till enheten.

Vantobra är en klar till lätt gulaktig lösning, men en viss variation i färgen kan observeras, vilket inte indikerar någon förlust av verkan om produkten förvaras enligt rekommendationerna.

Vantobra-lösning är ett sterilt, vattenhaltigt preparat för engångsbruk. Eftersom lösningen inte innehåller konserveringsmedel ska innehållet i hela ampullen användas omedelbart efter öppnande och all oanvänd lösning ska kasseras. Öppnad ampull ska aldrig förvaras för återanvändning.

Använd ett nytt Tolero nebulisatorhandset som medföljer läkemedlet för varje behandlingscykel (28 dagar med behandling).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Tyskland

Tfn: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10

Fax: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 30

E-post: info@paripharma.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1350/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 februari 2019
Datum för den senaste förnyelsen: 15 september 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverknings-sats

PARI Pharma GmbH
Lochhamer Schlag 21
D-82166 Graefelfing
TYSKLAND

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagda läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 12 månader efter godkännandet. Sedan ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vantobra 170 mg lösning för nebulisator
tobramycin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ampull med 1,7 ml innehåller 170 mg tobramycin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumklorid, kalciumklorid, magnesiumsulfat, vatten, svavelsyra och natriumhydroxid för pH-justering.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Förpackningen innehåller

- En kartong med 56 ampuller med lösning för nebulisator i 7 dospåsar.
- En kartong med ett Tolero nebulisatorhandset.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs både bipacksedeln till Vantobra och bruksanvisningen till Tolero nebulisatorhandset före användning.

Användning för inhalation.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1350/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Vantobra 170 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**INNERKARTONG SOM INNEHÅLLER LÄKEMEDLET****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Vantobra 170 mg lösning för nebulisator
tobramycin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ampull med 1,7 ml innehåller 170 mg tobramycin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumklorid, kalciumklorid, magnesiumsulfat, vatten, svavelsyra och natriumhydroxid för pH-justering.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Förpackningen innehåller 56 ampuller med lösning för nebulisator i 7 dospåsar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs både bipacksedeln till Vantobra och bruksanvisningen till Tolero nebulisatorhandset före användning.

Användning för inhalation.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1350/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Vantobra 170 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vantobra 170 mg lösning för nebulisator

tobramycin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ampull med 1,7 ml innehåller 170 mg tobramycin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumklorid, kalciumklorid, magnesiumsulfat, vatten, svavelsyra och natriumhydroxid för pH-justering.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Innehåller 8 ampuller.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs både bipacksedeln till Vantobra och bruksanvisningen till Tolero nebulisatorhandset före användning.

Användning för inhalation.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1350/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELFÖRPACKNINGAR

AMPULL

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vantobra 170 mg lösning för nebulisator
tobramycin
Användning för inhalation.

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

PARI Pharma GmbH

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Vantobra 170 mg lösning för nebulisator Tobramycin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Vantobra är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Vantobra
3. Hur du använder Vantobra
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Vantobra ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Vantobra är och vad det används för

Vad Vantobra är

Vantobra innehåller ett antibiotiskt läkemedel som kallas tobramycin. Det tillhör en klass av antibiotiska läkemedel som kallas aminoglykosider.

Vad Vantobra används för

Vantobra används till patienter med cystisk fibros som är 6 år och äldre för att behandla lunginfektioner som orsakas av bakterien *Pseudomonas aeruginosa*.

Pseudomonas aeruginosa är en bakterie som ofta infekterar lungorna hos patienter med cystisk fibros någon gång i deras liv. Om infektionen inte behandlas på rätt sätt fortsätter den att skada lungorna, vilket orsakar ytterligare problem med andningen.

Hur Vantobra verkar

När du andas in Vantobra, kan antibiotikumet gå direkt in i lungorna för att bekämpa bakterierna som orsakar infektionen. Läkemedlet verkar genom att störa produktionen av proteiner som bakterierna behöver för att bygga upp sina cellväggar. Detta skadar bakterierna och dödar dem slutligen.

2. Vad du behöver veta innan du använder Vantobra

Använd inte Vantobra:

- om du är allergisk (överkänslig) mot tobramycin, någon typ av aminoglykosidantibiotika eller något annat innehållsämne i Vantobra (anges i avsnitt 6).

Om detta gäller dig ska du informera läkaren innan du använder Vantobra.

Varningar och försiktighet

Tala med läkaren om du har eller har haft något av följande tillstånd:

- problem med hörseln (inklusive störande ljud i öronen och yrsel);

- njurproblem;
- trånghet i bröstet;
- blod i sputum (slemmet du hostar upp);
- muskelsvaghet som är bestående eller förvärras med tiden, ett symtom som oftast har samband med sjukdomar som myasteni (muskelsvaghet) eller Parkinsons sjukdom.

Om något av detta gäller dig ska du informera läkaren innan du använder Vantobra.

Om du har problem med hörseln eller njurfunktionen, kan läkaren ta blodprov för att övervaka mängden av Vantobra i din kropp.

Om du eller någon av dina familjemedlemmar på din mors sida har en mitokondriell mutationssjukdom (ett genetiskt tillstånd) eller hörselnedsättning på grund av antibiotika, bör du informera din läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel; vissa mitokondriella mutationer kan öka risken för hörselnedsättning vid användning av detta läkemedel. Din läkare kan rekommendera genetisk testning före administrering av Vantobra.

Inandning av läkemedel kan göra att det känns trångt i bröstet eftersom luftvägarna drar ihop sig, och detta kan hända med Vantobra. Läkaren kan be dig att använda andra lämpliga läkemedel som vidgar luftvägarna innan du använder Vantobra.

Stammar av *Pseudomonas* kan med tiden bli resistenta mot behandling med antibiotika. Det betyder att Vantobra kanske inte verkar så bra som det borde efter en tid. Tala med läkaren om du är orolig för detta.

Om du även tar tobramycin eller ett annat aminoglykosidantibiotikum via injektion, kan det öka risken för biverkningar och läkaren kommer att övervaka detta på lämpligt sätt.

Barn

Läkemedlet är inte avsett för barn under 6 år.

Andra läkemedel och Vantobra

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, inklusive receptfria sådana.

Du bör inte ta följande läkemedel medan du använder Vantobra:

- furosemid, ett diuretikum ("vattendrivande medel");
- andra läkemedel som är vattendrivande, t.ex. urea eller mannitol;
- andra läkemedel som kan skada njurar eller hörsel:
 - amfotericin B, cefalotin, polymyxiner (används för att behandla mikrobiella infektioner), ciklosporin, takrolimus (används för att minska immunsystemets aktivitet). Dessa läkemedel kan skada njurarna;
 - platinaföreningar, t.ex. karboplatin och cisplatin (används för att behandla vissa cancerformer). Dessa läkemedel kan skada njurarna eller hörseln.

Följande läkemedel kan öka riskerna för skadliga effekter om de ges till dig medan du även tar tobramycin eller något annat aminoglykosidantibiotikum som ges via injektion:

- antikolinesteraser, t.ex. neostigmin och pyridostigmin (används för att behandla muskelsvaghet) eller botulinumtoxin. Dessa läkemedel kan göra att muskelsvaghet uppkommer eller blir värre.

Om du tar ett eller flera av ovanstående läkemedel ska du tala med din läkare innan du använder Vantobra.

Du får inte blanda eller späda Vantobra med något annat läkemedel i Tolero nebulisatorhandset som medföljer Vantobra.

Om du tar flera olika behandlingar för cystisk fibros, ska du ta dem i följande ordning:

1. Bronkvidgande behandling, t.ex. salbutamol
2. Andningsgymnastik
3. Övriga inhalede läkemedel
4. Vantobra

Kontrollera den här ordningsföljden med din läkare.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Det är inte känt om det kan uppstå några biverkningar om du inhalerar detta läkemedel medan du är gravid. När de ges via injektion kan tobramycin och andra aminoglykosidantibiotika skada ett ofött barn, t.ex. i form av problem med hörsel och njurar.

Om du ammar ska du tala med läkare innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

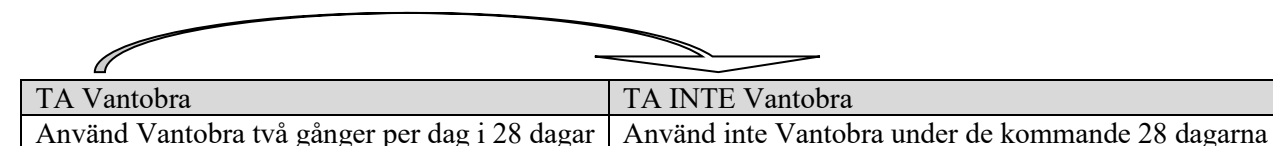
Vantobra förväntas inte påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

3. Hur du använder Vantobra

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Rekommenderad dos är två ampuller per dag (en på morgonen och en på kvällen) i 28 dagar.

- Dosen är densamma för alla personer som är 6 år och äldre.
- Varje morgon och kväll ska hela innehållet i en ampull andas in genom munnen, med användning av Tolero nebulisatorhandset.
- Det bästa är att ha ett intervall så nära 12 timmar som möjligt mellan doserna, men detta intervall måste vara minst 6 timmar.
- När du har använt läkemedlet i 28 dagar gör du ett uppehåll i 28 dagar. Då ska du inte inhalera Vantobra. Sedan börjar du med en ny omgång efter uppehållet (så som visas).
- Det är viktigt att du fortsätter att använda läkemedlet två gånger varje dag under de 28 behandlingsdagarna, och att du följer cykeln med 28 dagar med behandling/28 dagar utan behandling.



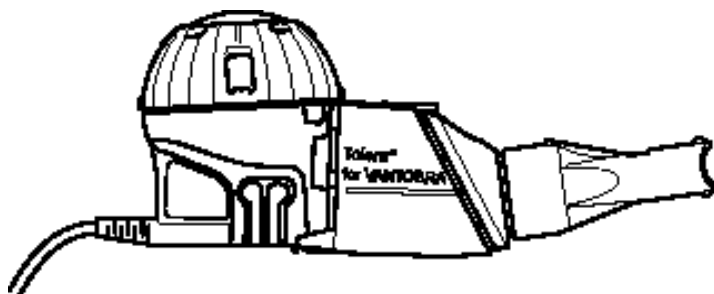
TA Vantobra	TA INTE Vantobra
Använd Vantobra två gånger per dag i 28 dagar	Använd inte Vantobra under de kommande 28 dagarna

Upprepa cykeln

Fortsätt att använda Vantobra på det här cykliska sättet så länge läkaren säger att du ska göra det. Om du har frågor om hur länge du ska använda Vantobra, tala med läkare eller apotekspersonal.

Förbereda Vantobra för inhalation

- Använd endast Vantobra med Tolero nebulisatorhandset som visas på bilden nedan för att försäkra dig om att du andas in rätt dos. Använd inte Tolero nebulisatorhandset för något annat läkemedel.
- Läs bruksanvisningen som medföljer handsetet före användning.



- Se till att du har en eTrack- eller eBase-kontrollenhet att ansluta till Tolero nebulisatorhandset. Respektive kontrollenhet kan förskrivas av din läkare eller köpas separat.
- Tvätta händerna noga med tvål och vatten.
- Ta ut en ampull med Vantobra från dospåsen av aluminiumfolie strax före inhalation.
- Förvara resten av läkemedlet i kylskåpet i originalkartongen.
- Lägg ut alla delarna till Tolero nebulisatorhandset på en ren, torr handduk av papper eller tyg. Ditt nebulisatorhandset ska ligga på en plan, stabil yta.
- Montera Tolero nebulisatorhandset enligt bilderna i bruksanvisningen till handsetet.
- Håll ampullen upprätt och knacka lätt innan du vrider av toppen för att undvika spill. Töm innehållet i en ampull i läkemedelsbehållaren i ditt nebulisatorhandset.
- När du börjar behandlingen ska du sitta upprätt i ett väl ventilerat rum. Håll ditt nebulisatorhandset vågrätt och andas normalt genom munnen. Undvik att andas genom näsan. Fortsätt att andas in och andas ut bekvämt tills behandlingen är klar. När allt läkemedel har tillförts hör du tonen som anger ”behandling slutförd”.
- Om du av någon anledning måste avbryta behandlingen, håller du på/av-knappen intryckt i en sekund. Du startar om behandlingen genom att återigen hålla på/av-knappen intryckt i en sekund.
- Tolero nebulisatorhandset måste rengöras och desinficeras enligt bruksanvisningen till enheten.
- Använd ett nytt Tolero nebulisatorhandset som medföljer läkemedlet för varje behandlingscykel (28 dagar med behandling).

Använd inte ett alternativt ej testat nebulisatorsystem eftersom det kan förändra mängden läkemedel som når lungorna. Detta kan i sin tur förändra hur väl läkemedlet verkar och dess säkerhet.

Om du har använt för stor mängd av Vantobra

Om du andas in för mycket Vantobra kan du bli väldigt hes. Tala om det för läkaren snarast möjligt. Om du sväljer Vantobra är det osannolikt att det skulle orsaka några allvarliga problem eftersom tobramycin tas upp mycket dåligt från magsäcken, men du bör ändå tala om det för läkaren snarast möjligt.

Om du har glömt att använda Vantobra

Om du har glömt att använda Vantobra och det är minst 6 timmar till nästa dos, använder du dosen snarast möjligt. Annars väntar du tills det är dags för nästa dos. Använd inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att använda Vantobra

Sluta inte att använda Vantobra om inte läkaren har sagt åt dig att göra det, eftersom din lunginfektion kanske inte hålls tillräckligt under kontroll och kan förvärras.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga

- åtsnörning i bröstet med andningssvårigheter (sällsynta, förekommer hos upp till 1 av 1 000 personer)
- allergiska reaktioner inklusive nässelfeber och klåda (mycket sällsynta, förekommer hos upp till 1 av 10 000 personer).
- minskad urinnmängd, kräkningar, förvirring och svullnad i ben, vrist och fötter, eftersom detta kan vara tecken på plötsligt nedsatt njurfunktion (ingen känd frekvens).

Om du får någon av dessa ska du sluta att använda Vantobra och genast tala om det för din läkare.

Personer med cystisk fibros har många symtom på sjukdomen. Dessa kan fortfarande förekomma medan du använder Vantobra, men de bör inte vara lika ofta förekommande eller värre än förut.

Om din bakomliggande lungsjukdom verkar förvärras medan du använder Vantobra, ska du genast tala om det för din läkare.

Andra biverkningar kan innefatta:

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- andnöd
- förändrad röst (heshet)
- ökad hosta
- halsont

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- laryngit (inflammation i struphuvudet vilket kan orsaka förändrad röst, halsont och sväljsvårigheter)
- förlust av rösten
- huvudvärk, svaghet
- näsblod, rinnande näsa
- ringningar i öronen (normalt övergående), nedsatt hörsel, yrsel
- blodhosta, större produktion av sputum än normalt, obehag i bröstet, astma, feber
- störningar i smaksinnet, illamående, sår i munnen, kräkningar, förlorad aptit
- utslag
- bröstsmärta eller allmän smärta
- försämrade resultat i lungfunktionstest

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer)

- svampinfektioner i mun eller svalg, t.ex. torsk
- svullna lymfkörtlar
- sömnhet
- öronvärk, öronproblem
- hyperventilering, låga syrenivåer i blodet, bihåleinflammation
- diarré, smärta i och runt magen
- röda variga blåsor, blemmor på huden
- nässelutslag, klåda
- ryggsmärta
- allmän sjukdomskänsla

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella**

rapporteringsystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Vantobra ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ampullen eller dospåsen eller kartongen efter Utg. dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Om du inte har tillgång till kylskåp (t.ex. när du transporterar läkemedlet) kan du förvara kartongen med läkemedlet (även om dospåsarna är öppnade) under 25 °C i upp till 4 veckor. Om produkten har förvarats vid rumstemperatur längre än 4 veckor, måste den kasseras enligt gällande anvisningar.

Använd inte detta läkemedel om du märker att det har blivit grumligt eller om det finns partiklar i lösningen.

Förvara aldrig en öppnad ampull. När en ampull har öppnats ska den användas omedelbart, och eventuell återstående produkt ska kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är tobramycin. En ampull innehåller 170 mg tobramycin som en engångsdos.
- Övriga innehållsämnen (hjälpämne(n)) är: natriumklorid, kalciumklorid, magnesiumsulfat, vatten, svavelsyra och natriumhydroxid för pH-justerings.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Vantobra lösning för nebulisator tillhandahålls i en ampull som är klar att använda.

Vantobra är en klar till svagt gulaktig lösning som kan variera till mörkare gult. Detta förändrar inte hur Vantobra verkar förutsatt att förvaringsanvisningarna har följts.

Ampuller är förpackade i dospåsar, en dospåse innehåller 8 ampuller vilket motsvarar 4 dagars behandling.

Vantobra levereras tillsammans med ett Tolero nebulisatorhandset. Det tillhandahålls i en kartong som innehåller två innerkartonger, en med läkemedlet (56 ampuller med lösning för nebulisator i 7 dospåsar), och en med nebulisatorhandsetet. En förpackning räcker till en behandlingscykel på 28 dagar.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Tyskland

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDET (GODKÄNNANDENA) FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för tobramycin (lösning för nebulisator) (endast centralt godkänd produkt) är PRAC:s slutsatser följande:

Mot bakgrund av tillgängliga data om nefrotoxicitet i litteraturen, inklusive i vissa fall ett nära tidsmässigt samband och positiv dechallenge, anser PRAC att ett orsakssamband mellan tobramycin (lösning för nebulisator) (endast centralt godkänd produkt) och akut njurskada (AKI) åtminstone är rimligt möjligt.

PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för läkemedel som innehåller tobramycin (lösning för nebulisator) (endast centralt godkänt läkemedel) bör uppdateras i enlighet med detta.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för tobramycin (lösning för nebulisator) (endast centralt godkänd produkt) anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller tobramycin (lösning för nebulisator) (endast centralt godkänd produkt) är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.