



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vantobra® 170 mg
Lösung für einen Vernebler

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Einzeldosis-Ampulle mit 1,7 ml enthält 170 mg Tobramycin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung für einen Vernebler

Eine klare bis leicht gelbe Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vantobra ist angezeigt für die Behandlung einer chronischen Infektion der Lunge mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Patienten im Alter von 6 Jahren und älter mit Mukoviszidose.

Die allgemein anerkannten Richtlinien zur bestimmungsgemäßen Anwendung antibiostischer Arzneimittel sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung von Vantobra ist für alle Patienten in den zugelassenen Altersgruppen gleich, unabhängig vom Alter oder Gewicht. Die empfohlene Dosis beträgt eine Ampulle (170 mg/1,7 ml) zweimal täglich (d. h. die tägliche Gesamtdosis entspricht 2 Ampullen), über einen Zeitraum von 28 Tagen. Das Dosisintervall sollte nach Möglichkeit 12 Stunden betragen, darf aber nicht weniger als 6 Stunden betragen. Vantobra wird in alternierenden Zyklen von 28 Tagen angewendet. Ein Zyklus von 28 Tagen mit aktiver Therapie (Anwendungstage) und 28 Tage Pause von der Behandlung (Anwendungspause) sollte beibehalten werden.

Ausgelassene Dosis

Im Fall einer ausgelassenen Dosis sollte der Patient diese sobald wie möglich inhalieren, falls die nächste Dosis frühestens in 6 Stunden ansteht. Wenn weniger als 6 Stunden bis zur nächsten geplanten Dosis verbleiben, sollte der Patient warten bis zur nächsten Dosis und nicht mehr inhalieren, um die ausgelassene Dosis nachzuholen.

Dauer der Anwendung

Die zyklische Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie der Patient nach ärztlicher Einschätzung aus der Behandlung einen klinischen Nutzen gewinnt. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass für Vantobra keine Daten zur Langzeitsicherheit zur Verfügung stehen. Falls eine klinische Verschlechterung des Lungenzustandes erkennbar wird, sollte eine gegen *Pseudomonas* gerichtete zusätzliche oder alternative Therapie in Betracht gezogen werden. Siehe auch die Informationen zum klinischen Nutzen und zur Verträglichkeit in den Abschnitten 4.4, 4.8 und 5.1.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Es liegen keine ausreichenden Daten zu dieser Patientengruppe vor, sodass keine Empfehlung bezüglich einer Dosisanpassung gegeben werden kann.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es liegen keine Daten zu dieser Patientengruppe vor, sodass keine Empfehlung bezüglich einer Dosisanpassung von Vantobra gegeben werden kann. Bitte beachten Sie auch die Informationen zur Nephrotoxizität in Abschnitt 4.4 und die Informationen zur Ausscheidung in Abschnitt 5.2.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurden keine Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Da Tobramycin nicht metabolisiert wird, ist eine Auswirkung auf die beeinträchtigte Leberfunktion durch die Tobramycin-Exposition nicht zu erwarten.

Patienten nach einer Organtransplantation

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von inhalativem Tobramycin bei Patienten nach einer Organtransplantation vor. Es kann keine Empfehlung bezüglich einer Dosisanpassung für Patienten nach einer Organtransplantation gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Vantobra bei Kindern unter 6 Jahren.

Art der Anwendung

Zur Inhalation

Vantobra wird mit Hilfe des in der Packung bereitgestellten Tolero® Verneblers inhaliert. Detaillierte Hinweise zur Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Vantobra darf nur auf diesem Weg und nur mit dem in der Packung bereitgestellten Vernebler angewendet werden. Die Verwendung eines alternativen ungeprüften Verneblersystems könnte die pulmonale Exposition mit dem Wirkstoff verändern. Und dies wiederum kann die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels verändern.

Patienten, die mehrere zu inhalierende Arzneimittel und eine Atemphysiotherapie erhalten, sollten Vantobra zum Schluss anwenden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und andere Aminoglykoside oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ototoxizität

In Zusammenhang mit parenteral angewendeten Aminoglykosiden wurde über Ototoxizität berichtet, die sich sowohl als auditorische Toxizität (Gehörverlust) als auch als vestibuläre Toxizität manifestiert. Vestibuläre Toxizität kann sich durch Vertigo, Ataxie oder Schwindelgefühl äußern. Tinnitus kann ein begleitendes Symptom der Ototoxizität sein, weshalb beim Auftreten dieses Symptoms zur Vorsicht geraten wird.

Eine auditorische Toxizität, die anhand von Beschwerden von Hörverlust oder audiometrischen Untersuchungen gemessen wurde, wurde mit parenteralen Aminoglykosiden beobachtet und sollte auch bei der inhalativen Anwendung berücksichtigt werden. In offenen Studien und Berichten seit der Markteinführung haben einige Patienten mit vorausgegangener längerer oder gleichzeitiger Anwendung von intravenösen Aminoglykosiden über Gehörverlust berichtet. Ärzte sollten das Potenzial von Aminoglykosiden, vestibuläre und Cochlea-Toxizität zu verursachen, berücksichtigen und während der Therapie mit Vantobra Hörtests durchführen.

Bei Patienten mit einem Prädispositionsrisiko aufgrund einer vorangegangenen, längeren systemischen Aminoglykosid-Therapie kann es notwendig sein, vor der Einleitung der Therapie mit Vantobra eine audilogische Untersuchung in Betracht zu ziehen. Wenn ein Patient während der Aminoglykosid-Therapie über Tinnitus oder Gehörverlust berichtet, sollte der Arzt eine Überweisung zur audilogischen Untersuchung erwägen.

Bei Patienten mit mitochondrialen DNA-Mutationen (insbesondere der Nukleotid-1555-A- zu-G-Substitution im 12S-rRNA-Gen) besteht ein erhöhtes Risiko für Ototoxizität, selbst, wenn die Aminoglykosid-Serumspiegel während der Behandlung innerhalb des empfohlenen Bereichs liegen. Bei diesen Patienten sollten alternative Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit auffälliger Familienanamnese mütterlicherseits bezüglich entsprechender Mutationen oder Aminoglykosid-induzierter Taubheit sollten alternative Behandlungen oder Gentests vor der Anwendung in Erwägung gezogen werden.

Nephrotoxizität

Bei der parenteralen Anwendung von Aminoglykosiden wurde über Nephrotoxizität berichtet. In klinischen Studien mit inhalativem Tobramycin und Vantobra wurde keine Nephrotoxizität beobachtet. Vantobra sollte Patienten mit bekannter oder vermuteter renaler Dysfunktion mit Vorsicht verordnet werden. Die Ausgangsnierenfunktion sollte bestimmt werden. Nach jeweils 6 vollständigen Zyklen der Therapie mit Vantobra (180 Tage inhalative Aminoglykosid-Therapie) sollten die Harnstoff- und Kreatininwerte bestimmt werden.

Überwachung der Tobramycin-Serumkonzentrationen

Die Serumkonzentrationen von Tobramycin sollten bei Patienten mit bekannter oder vermuteter auditorischer oder renaler Dysfunktion überwacht werden. Wird bei einem mit Vantobra behandelten Patienten eine Oto- oder Nephrotoxizität festgestellt, sollte die Tobramycin-Therapie unterbrochen werden, bis die Serumkonzentration unter 2 µg/ml abfällt.

Serumkonzentrationen von mehr als 12 µg/ml stehen in Zusammenhang mit Tobramycin-Toxizität. Wenn die Konzentrationen diesen Wert übersteigen, sollte die Behandlung abgesetzt werden.



Die Tobramycin-Serumkonzentration sollte nur mit validierten Methoden überwacht werden. Aufgrund des Risikos der Probenkontamination wird die Blutentnahme durch Stechen in die Fingerkuppe nicht empfohlen.

Bronchospasmus

Bei der Inhalation von Arzneimitteln kann es zu Bronchospasmen kommen, die mit inhalativem Tobramycin berichtet wurden. Bronchospasmen sollten nach medizinischem Ermessen behandelt werden.

Die erste Dosis Vantobra sollte unter ärztlicher Überwachung angewendet werden, nach Anwendung eines Bronchodilatators, wenn dieser Teil des aktuellen Behandlungsregimes des Patienten ist. Vor und nach der Inhalation sollte die FEV₁ gemessen werden.

Wenn Hinweise auf einen therapieinduzierten Bronchospasmus vorliegen, sollte der Arzt sorgfältig abwägen, ob der Nutzen einer Weiterbehandlung mit Vantobra das Risiko für den Patienten überwiegt. Bei Verdacht auf eine allergische Reaktion muss Vantobra abgesetzt werden.

Neuromuskuläre Erkrankungen

Vantobra sollte bei Patienten mit neuromuskulären Störungen wie Parkinson-Krankheit oder anderen Erkrankungen, die mit einer Muskelschwäche einhergehen, einschließlich Myasthenia gravis mit Vorsicht verordnet werden. Die Muskelschwäche kann durch die potenzielle Curare-ähnliche Wirkung der Aminoglykoside auf die neuromuskuläre Funktion verstärkt werden.

Hämoptyse

Die Inhalation von vernebelten Tobramycin-Lösungen kann einen Hustenreflex auslösen. Die Anwendung von Vantobra bei Patienten mit aktiver, klinisch signifikanter Hämoptyse sollte nur begonnen werden, wenn der Nutzen der Behandlung das Risiko, weitere Blutungen auszulösen, überwiegt.

Resistenzentwicklung

Die Entwicklung von antibiotikaresistenten *P. aeruginosa* und Superinfektion mit anderen Pathogenen stellt ein potenzielles Risiko einer Antibiotikatherapie dar. Eine Resistenzentwicklung während der Therapie mit inhalativem Tobramycin könnte bei einer akuten Exazerbation die Behandlungsoptionen limitieren; dies sollte überwacht werden.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Patienten, die eine Begleittherapie mit parenteral angewendeten Aminoglykosiden erhalten (oder Arzneimittel, die die renale Ausscheidung beeinflussen, wie z. B. Diuretika), sollten nach klinischem Ermessen unter Berücksichtigung des Risikos der kumulativen Toxizität überwacht werden. Dies schließt die Überwachung der Serumkonzentrationen von Tobramycin ein.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit wurden bei Patienten, die mit *Burkholderia cepacia* kolonisiert sind, nicht untersucht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Basierend auf dem Wechselwirkungsprofil von Tobramycin nach intravenöser und Aerosol-Gabe wird eine gleichzeitige und/oder aufeinanderfolgende Anwendung von Vantobra mit anderen potenziell nephrotoxischen oder ototoxischen Arzneimitteln nicht empfohlen, dazu gehören:

- Amphotericin B, Cefalotin, Ciclosporin, Tacrolimus, Polymyxine (Risiko erhöhter Nephrotoxizität);
- Platinverbindungen (Risiko erhöhter Nephrotoxizität und Ototoxizität)

Die gleichzeitige Anwendung von Vantobra mit diuretischen Substanzen (z. B. Etacrynsäure, Furosemid, Harnstoff oder Mannitol) wird nicht empfohlen. Solche Substanzen können die Aminoglykosid-Toxizität erhöhen, indem sie die Antibiotikakonzentrationen im Serum und Gewebe verändern (siehe Abschnitt 4.4).

Weitere Arzneimittel, von denen eine Verstärkung der potenziellen Toxizität parenteral angewendeter Aminoglykoside berichtet wurde, sind:

- Cholinesterasehemmer, Botulinumtoxin (neuromuskuläre Wirkungen).

In klinischen Studien ergaben sich bei Patienten, die neben inhalativem Tobramycin auch Dornase alpha, Bronchodilatoren, inhalative Kortikosteroide und Makrolide erhielten, keine Anhaltspunkte für Wechselwirkungen mit diesen Arzneimitteln.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von parenteral angewendetem Tobramycin bei schwangeren Frauen vor. Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von inhalativem Tobramycin bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien mit Tobramycin ergaben keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung (siehe Abschnitt 5.3). Aminoglykoside können allerdings den Fetus schädigen (z. B. angeborene Taubheit und Nephrotoxizität), wenn bei einer schwangeren Frau hohe systemische Konzentrationen erreicht werden. Die systemische Exposition nach Inhalation von Vantobra ist sehr gering (siehe Abschnitt 5.2). Patientinnen, die Vantobra während der Schwangerschaft anwenden oder während der Anwendung von Vantobra schwanger werden, müssen über die potenziellen Gefahren für den Fetus informiert werden.

Vantobra sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen für die Mutter übersteigt die Risiken für den Fetus oder das Baby.

Stillzeit

Systemisch angewendetes Tobramycin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Die Menge an Tobramycin, die nach Inhalation in die Muttermilch übergeht, ist nicht bekannt; es wird jedoch angenommen, dass sie angesichts der geringen systemischen Exposi-

tion sehr gering ist. Aufgrund des potenziellen Risikos von Ototoxizität und Nephrotoxizität bei Säuglingen muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Vantobra zu unterbrechen ist, wobei die Bedeutung der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen ist.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien konnte nach subkutaner Anwendung keine Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet werden (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vantobra hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In kontrollierten klinischen Studien mit Vantobra waren die bei Mukoviszidose-Patienten mit einer *P. aeruginosa*-Infektion am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Husten und Dysphonie. In anderen klinischen Studien mit Tobramycin-Vernebler-Lösung werden Dysphonie und Tinnitus als die häufigsten Nebenwirkungen genannt, die bei signifikant mehr Patienten als bei den mit Placebo behandelten Patienten berichtet wurden. Die Episoden von Tinnitus waren vorübergehend und verschwanden ohne Absetzen der Tobramycin-Therapie.

In Open-Label-Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung wurde bei einigen Patienten mit längerer vorheriger oder gleichzeitiger Anwendung von intravenösen Aminoglykosiden ein Hörverlust festgestellt. Bei parenteral angewendeten Aminoglykosiden wurden Überempfindlichkeit, Ototoxizität und Nephrotoxizität berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Es liegen keine Daten zur Langzeitsicherheit von Vantobra vor (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.1).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die berichteten Nebenwirkungen für Tobramycin-Vernebler-Lösung sind in Tabelle 1 auf Seite 3 aufgeführt.

Die Nebenwirkungen sind nach den Systemorganklassen (MedDRA) aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit aufgeführt, beginnend mit den am häufigsten auftretenden Wirkungen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Zusätzlich wird die entsprechende Häufigkeitskategorie gemäß der folgenden Konvention angegeben: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000).

Kinder und Jugendliche

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Sicherheitsprofilen bei Kindern und Jugendlichen und jenen von er-



Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Wirkungen/Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Selten	Laryngitis
	Sehr selten	Mykose, Orale Candidose
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Selten	Anorexie
Erkrankungen des Nervensystems	Selten	Schwindelgefühl, Aphonie, Kopfschmerzen
	Sehr selten	Schläfrigkeit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Selten	Gehörverlust, Tinnitus
	Sehr selten	Ohrenschmerzen, Ohrerkrankungen
Gefäßerkrankungen	Selten	Hämoptyse, Epistaxis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Dyspnoe, Dysphonie, Pharyngitis, Husten
	Selten	Asthma, Lungenfunktionsstörung, Beschwerden im Brustkorb, Husten mit Auswurf, Rhinitis, Bronchospasmus
	Sehr selten	Hypoxie, Hyperventilation, Sinusitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Selten	Erbrechen, Mundulcerationen, Übelkeit, Geschmacksstörung
	Sehr selten	Diarrhö, Bauchschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten	Hautausschlag
	Sehr selten	Urtikaria, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Sehr selten	Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Selten	Asthenie, Pyrexie, Schmerzen, Brustschmerzen
	Sehr selten	Unwohlsein
Untersuchungen	Selten	schlechtere Werte bei Lungenfunktionstests

wachsenen Patienten, die mit Vantobra behandelt wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland:
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
AT-1200 WIEN
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die Anwendung per Inhalation führt zu einer niedrigen systemischen Bioverfügbarkeit von Tobramycin. Die Symptome einer Überdosierung mit dem Aerosol können eine ausgeprägte Heiserkeit einschließen.

Wenn Vantobra versehentlich geschluckt wird, ist eine Toxizität unwahrscheinlich, da Tobramycin aus einem intakten Gastrointestinaltrakt schlecht resorbiert wird.

Im Falle einer versehentlichen intravenösen Gabe von Vantobra können Anzeichen und Symptome einer parenteralen Tobramycin-Überdosierung auftreten, wie Schwindel, Tinnitus, Drehschwindel, Hörverlust, Atemnot und/oder neuromuskuläre Blockade und eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

Bei akuter Toxizität sollte mit dem sofortigen Absetzen von Vantobra und einer Kontrolle der Nierenfunktion reagiert werden. Die Bestimmung der Tobramycin-Serumkonzentrationen kann bei der Überwachung von Überdosierung hilfreich sein. Im Falle einer Überdosierung sollte die Möglichkeit von Arzneimittelinteraktionen in Betracht gezogen werden, die die Elimination von Vantobra oder anderer Arzneimittel beeinflussen können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Aminoglykosid-Antibiotika, ATC-Code: J01GB01

Wirkmechanismus

Tobramycin ist ein Aminoglykosid-Antibiotikum, das von *Streptomyces tenebrarius* produziert wird. Es wirkt primär durch eine

Unterbrechung der Proteinsynthese und führt damit zu einer veränderten Permeabilität der Zellmembran, progressiver Zerstörung der Zellhülle und letztendlich zum Zelltod. In Konzentrationen, die den Hemmkonzentrationen entsprechen bzw. etwas höher liegen, wirkt es bakterizid.

Grenzwerte

Die für die parenterale Anwendung von Tobramycin etablierten Empfindlichkeitsschwellenwerte sind für die inhalative Anwendung des Arzneimittels ungeeignet. Mukoviszidose-Sputum übt eine Hemmwirkung auf die lokale biologische Aktivität inhalativer Aminoglykoside aus. Daher müssen die Sputumkonzentrationen von Tobramycin nach Inhalation um das 10–25-Fache über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) für *P. aeruginosa* liegen, um das Wachstum zu unterdrücken und um eine bakterizide Aktivität aufrechtzuerhalten. In kontrollierten klinischen Studien erreichten 97% der Patienten, die Tobramycin Vernebler-Lösung erhielten, Sputumkonzentrationen, die das 10-Fache der höchsten MHK für aus dem Patienten kultivierten *P. aeruginosa* betragen, und 95% der Patienten erreichten das 25-Fache der höchsten MHK.

Empfindlichkeit

Da es keine herkömmlichen Empfindlichkeitsschwellenwerte für die inhalative Anwendung gibt, muss die Einteilung von Organismen als empfindlich oder unempfindlich gegenüber inhalativem Tobramycin mit Vorsicht erfolgen.



In klinischen Studien mit inhalativer Tobramycin-Lösung (TOBI®) zeigten die meisten Patienten mit *P. aeruginosa*-Isolaten mit Tobramycin MHK < 128 µg/ml zu Studienbeginn eine verbesserte Lungenfunktion nach der Behandlung mit TOBI®. Patienten mit einem *P. aeruginosa*-Isolat mit MHK ≥ 128 µg/ml bei Studienbeginn zeigen seltener ein klinisches Ansprechen. Allerdings zeigten sieben der 13 Patienten (54 %) in den Placebo-kontrollierten Studien, bei denen Isolate mit MHK von ≥ 128 µg/ml festgestellt wurden, unter der Anwendung von TOBI® eine Verbesserung der Lungenfunktion.

Aufgrund der *In-vitro*-Daten und/oder Erfahrungen aus klinischen Studien ist zu erwarten, dass die Organismen, die bei Mukoviszidose Lungeninfektionen auslösen, auf eine Vantobra-Therapie wie folgt ansprechen:

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

Die Behandlung mit der 28-Behandlungstage- und 28-Tage-Behandlungspause-Therapie in klinischen Studien zeigte einen geringen, aber deutlichen Anstieg der minimalen Hemmkonzentration von Tobramycin, Amikacin und Gentamicin bei den getesteten *P. aeruginosa*-Isolaten. Jede zusätzliche 6-monatige Behandlungsphase führte zu einer inkrementellen Erhöhung in ähnlicher Größenordnung wie bei 6-monatiger Behandlung in den kontrollierten Studien. Der am weitesten verbreitete Aminoglykosid-Resistenzmechanismus, der in Isolaten aus chronisch mit *P. aeruginosa* infizierten Mukoviszidose-Patienten beobachtet wird, ist Impermeabilität, die durch eine allgemeine Unempfindlichkeit gegen alle Aminoglykoside gekennzeichnet ist. Die aus Mukoviszidose-Patienten isolierten *P. aeruginosa* weisen auch eine adaptive Aminoglykosid-Resistenz auf, die dadurch gekennzeichnet ist, dass die Erreger wieder empfindlicher werden, wenn das Antibiotikum nicht mehr vorhanden ist.

**Tabelle 2: Vergleichende Leistungsdaten aus den Chargen für die klinischen Tests und den Referenzchargen:
Vantobra/Tolero® Vernebler¹ und TOBI/PARI LC PLUS®².**

Leistungsparameter/Arzneimittel/ Gerätekombination*	Vantobra/ Tolero®	TOBI/ PARI LC PLUS®
Wirkstoffabgabe gesamt [mg ± SD]	96 ± 4,4	101 ± 8,5
Feinteilchenmasse < 5 µm [mg ± SD]	72 ± 6,5	65 ± 7,1
Wirkstoffabgaberate [mg/min]	27 ± 5,0	7 ± 0,9
Medianer aerodynamischer Massendurchmesser [µm ± SD]	3,8 ± 0,3	3,6 ± 0,4
Geometrische Standardabweichung ± SD	1,5 ± 0,0	2,3 ± 0,2
Vernebelungszeit [min]	3,9 ± 0,6	15,3 ± 0,6

* Ergebnisse aus Atemzugsimulation und Impaktormessungen

¹ angeschlossen an einen eBase® Controller oder eFlow®rapid Controller

² angeschlossen an einen PARI Boy SX® Kompressor

Weitere Angaben

Es gibt keine Hinweise, dass Patienten, die bis zu 18 Monate mit Tobramycin-Verneblerlösung behandelt wurden, ein höheres Risiko haben, sich mit *B. cepacia*, *S. maltophilia* oder *A. xylosoxidans* anzustecken, als dies bei unbehandelten Patienten erwartet werden würde. *Aspergillus*-Arten ließen sich häufiger aus dem Sputum der behandelten Patienten isolieren; klinische Erkrankungen wie allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) wurden jedoch selten und mit ähnlicher Häufigkeit wie in der Kontrollgruppe berichtet.

Aerosol-Eigenschaften

Siehe unten stehende Tabelle

Die Abgaberate von Vantobra mit dem Tolero Vernebler ist im Gegensatz zum PARI LC PLUS® Vernebler unabhängig vom Atemmuster, d. h. bei Erwachsenen oder Kindern gleich.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die vorliegenden Daten aus einer kontrollierten klinischen Studie über einen Behandlungszyklus zeigen, dass die Verbesserung der Lungenfunktion gegenüber dem Ausgangswert während der 28-tägigen Behandlungspause erhalten blieb. In der Studie 12012.101 verbesserte sich bei der Lungenfunktion die FEV₁ % im ersten Behandlungszyklus gegenüber dem Ausgangswert unter Vantobra um 8,2 ± 9,4 % und unter der Referenz-Therapie um 4,8 ± 9,6 %, wodurch die Nicht-Unterlegenheit bezüglich der Wirksamkeit (p = 0,0005) nachgewiesen wurde. Die Verringerung der KBE als Indikator für eine Unterdrückung von *P. aeruginosa* war bei Vantobra und dem Referenzprodukt vergleichbar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Die systemische Tobramycin-Exposition nach Inhalation von Vantobra ist primär auf die inhalierte Menge des Arzneimittels zurückzuführen, da Tobramycin nach oraler Anwendung nicht in nennenswertem Maß resorbiert wird. Die Inhalation von Tobramycin führt zu hohen Konzentrationen im Sputum und niedrigen Plasmaspiegeln.

Für weitere Informationen zum Vergleich der Aerosol-Daten siehe Tabelle 2 in Abschnitt 5.1.

Am Ende eines 4-wöchigen Behandlungszyklus mit Vantobra (170 mg/1,7 ml zweimal täglich) wurden bei Patienten mit Mukoviszidose etwa eine Stunde nach der Inhalation maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) von 1,27 ± 0,81 µg/ml Tobramycin erreicht. Die Konzentrationen im Sputum waren höher und variabler mit einer C_{max} von 1,951 ± 2,187 µg/g. Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 170 mg Vantobra an gesunde Probanden wurde nach einer t_{max} von etwa 4 Stunden eine C_{max} von 1,1 ± 0,4 µg/ml erreicht.

Verteilung

Weniger als 10 % des Tobramycins ist an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Tobramycin wird nicht metabolisiert und wird primär unverändert über den Urin ausgeschieden.

Elimination

Die Elimination von inhaliertem Tobramycin wurde nicht untersucht.

Nach intravenöser Anwendung wird systemisch absorbiertes Tobramycin durch glomeruläre Filtration eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit von Tobramycin im Serum beträgt ca. 2 Stunden.

Nicht absorbiertes inhaliertes Tobramycin wird wohl in erster Linie über expektoriertes Sputum eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten für den Menschen vorwiegend eine Gefahr im Bereich der renalen Toxizität und Ototoxizität erkennen. Die Zielorgane in Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung sind die Nieren und die vestibulären/cochlearen Funktionen. Im Allgemeinen ist eine Toxizität mit höheren systemischen Tobramycin-Konzentrationen assoziiert, als nach Inhalation der empfohlenen klinischen Dosis zu erreichen ist.

Es wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität mit inhalativem Tobramycin durchgeführt. Die subkutane Verabreichung in einer Dosierung von 100 mg/kg/Tag erwies sich bei Ratten und in der maximal verträglichen Dosis von 20 mg/kg/Tag bei Kaninchen während der Organogenese nicht als teratogen. Bei Kaninchen konnte die Teratogenität nicht bei höheren parenteralen Dosen untersucht werden, da sie zu maternaler Toxizität und Fehlgeburten führten. In Anbetracht der vorliegenden Daten aus Tierstudien kann bei pränataler Exposition ein Toxizitätsrisiko (z. B. Ototoxizität) nicht ausgeschlossen werden. Tobramycin in subkutanen Dosen bis zu 100 mg/kg/Tag beeinträchtigte die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten nicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Natriumchlorid
- Calciumchlorid
- Magnesiumsulfat



Schwefelsäure (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel im Vernebler nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Der Inhalt einer Einzeldosis-Ampulle sollte unmittelbar nach dem Öffnen verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Stabilität nach dem Öffnen des Folienbeutels:
4 Wochen bei Aufbewahrung unter 25 °C.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Vantobra wird in Polyethylen (PE)-Ampullen geliefert, die in Folienbeuteln verpackt sind (8 Ampullen pro Folienbeutel).

Die äußere Schachtel enthält:

- Eine Schachtel mit dem Arzneimittel:
56 Ampullen mit Lösung für einen Vernebler in 7 Folienbeuteln.
- Eine Schachtel mit dem Tolero® Vernebler.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Inhalt einer Ampulle soll in das Arzneimittelreservoir des Tolero® Verneblers gefüllt und per Inhalation angewendet werden, bis das Reservoir leer ist. Der Tolero® Vernebler kann mit einem eBase® Controller oder mit dem eTrack® Controller verwendet werden. Die Leistungsparameter der beiden Controller erwiesen sich in *In-vitro*-Aerosolcharakterisierungsstudien als identisch.

- Die Vernebelung sollte in einem gut belüfteten Raum durchgeführt werden.
- Der Vernebler muss während des Betriebs waagrecht gehalten werden.
- Der Patient sollte während der Inhalation aufrecht sitzen. Die Inhalation sollte bei einem normalen Atemmuster ohne Unterbrechung durchgeführt werden.
- Der Tolero® Vernebler muss, wie in der Gebrauchsanweisung des Gerätes beschrieben, gereinigt und desinfiziert werden.

Vantobra ist eine klare bis leicht gelbe Lösung, es kann aber eine gewisse Variabilität in der Farbe beobachtet werden, die bei Einhaltung der empfohlenen Aufbewahrungsvorschriften nicht auf eine Beeinträchtigung schließen lässt.

Vantobra ist eine sterile, wässrige Lösung zur einmaligen Anwendung. Da es kein Konservierungsmittel enthält, muss der Inhalt der ganzen Ampulle sofort nach dem Öffnen verwendet werden und nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen. Geöff-

nete Ampullen dürfen nicht zur Wiederverwendung aufbewahrt werden.

Für jeden Zyklus (28 Tage Behandlung) muss der mit dem Arzneimittel mitgelieferte Tolero® Vernebler verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PARI Pharma GmbH
Moosstraße 3
D-82319 Starnberg
Deutschland

Tel.: +49 (0) 89–74 28 46-10

Fax: +49 (0) 89–74 28 46-30

E-Mail: info@paripharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1350/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

18. Februar 2019

Datum der Verlängerung der Zulassung:

15. September 2023

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt