

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TOBLAİR 300 mg/5 ml nebülizasyon çözeltisi

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 5 ml'lik şişede;

Tobramisin.....300 mg

Tobramisin ipek böceği ve balıktan elde edilmektedir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Nebülizasyon çözeltisi

Berrak ve hafif sarı renkli sulu çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

6 yaş ve üstündeki kistik fibroz (KF) hastalarında *Pseudomonas aeruginosa*'ya bağlı kronik akciğer enfeksiyonunun tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

TOBLAİR solunum yoluyla kullanılmak üzere hazırlanmıştır ve parenteral kullanım için uygun değildir.

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Kullanılacak TOBLAİR dozu yaş ve kiloya bakılmaksızın tüm hastalarda aynıdır. Yetişkinler ve çocuklar (6 yaş ve üzeri) için önerilen doz, 28 gün boyunca günde iki kez bir şişedir (tek kullanımlık 5 ml'lik şişeler). Doz aralığı mümkün olduğunca 12 saat olmalı ve 6 saatten az

olmamalıdır. 28 günlük tedaviden sonra, hastalar TOBLAİR tedavisine müteakip 28 gün ara vermelidir. 28 günlük aktif tedavi ve 28 günlük dinlenme devreleri tekrarlanmalıdır.

Kontrollü klinik çalışmalarda tobramisin doz rejimi

Döngü 1		Döngü 2		Döngü 3	
28 Gün	28 Gün	28 Gün	28 Gün	28 Gün	28 Gün
Günde 2 kere tobramisin tedavisi + standart bakım	Standart bakım	Günde 2 kere tobramisin tedavisi + standart bakım	Standart bakım	Günde 2 kere tobramisin tedavisi + standart bakım	Standart bakım

*Standart bakım: Kistik fibrozlu hastaların tedavisinde standart olarak kullanılan oral veya parenteral antipsödomonal antibiyotikleri, beta₂ agonistleri, kromolini, inhale kortikosteroidleri, hava yollarını temizlemeye yönelik teknikleri içermektedir. Ek olarak hastaların yaklaşık %77'si dornaz alfa kullanmaktadır.

Altı yaşından daha küçük hastalarda, beklenen FEV₁'i (1 saniyede zorlu ekspiratuvar hacim) <%25 veya >%75 olan hastalarda veya *Burkholderia cepacia* kolonizasyonu olan hastalarda güvenlik ve etkililik gösterilmemiştir.

Tedaviye kistik fibroz tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlanmalıdır. TOBLAİR tedavisine, hekim hastanın TOBLAİR tedavisinden klinik yarar sağladığını düşündüğü sürece belirtilen devreler şeklinde devam edilmelidir. Akciğerlerde klinik olarak kötüleşme söz konusuysa ayrıca antipsödomonal tedavi uygulanmalıdır.

Klinik çalışmalar, ilaca karşı *in vitro* direnç gösterildiğini belirten mikrobiyolojik raporlar bulunsa bile hastaların klinik açıdan fayda görebildiğini göstermektedir.

Uygulama şekli:

TOBLAİR, her biri 300 mg tobramisin içeren tek dozluk, kullanıma hazır şişeler şeklinde satılır. Bir TOBLAİR şişesinin içeriği nebulizöre boşaltılır, sonra elle kullanılan PARI LC PLUS tekrar kullanılabilir tip nebulizör ve uygun bir kompresör ile yaklaşık 15 dakika solunur. Kompresörün uygun sayılması için PARI LC PLUS nebulizöre takıldığında 4-6 litre/dakika

akış hızı ve/veya 110-217 kPa geri basınç sağlaması gerekir. Üreticilerin nebulizör ve kompresör bakımına ve kullanımına ilişkin talimatları yerine getirilmelidir. Tobramisinin PARI LC PLUS dışındaki nebulizörlerle birlikte kullanılması yeterince araştırılmamıştır.

Hastalar dik otururken veya ayakta dururken ve nebulizörün ağızlığından normal nefes alırken TOBLAİR solunmalıdır. Hastaların ağızlarından nefes almasına yardımcı olması için burun klipsleri kullanılabilir. Hastalar kendi standart göğüs fizyoterapisi doz rejimlerine devam etmelidir. Klinik açıdan gerekli görüldüğü takdirde uygun bronkodilatörler kullanmaya devam edilmelidir. Hastalar solunum sistemine doğrudan etkili birden fazla tedavi görüyorsa bunların aşağıda belirtilen sıraya göre uygulanması tavsiye edilir:

- 1) Bronkodilatör,
- 2) Göğüs fizyoterapisi,
- 3) İnhalasyonla kullanılan diğer tıbbi ürünler,
- 4) Son olarak TOBLAİR.

TOBLAİR kullanımına ilişkin temel talimatlar aşağıdaki gibidir:

Hazırlanması

- Ellerinizi sabun ve suyla iyice yıkayınız ve tam olarak kurulayınız.
- Her bir kutuda 56 adet TOBLAİR bulunmaktadır. Kutudan bir adet TOBLAİR şişesini çıkarınız. Kalan şişeleri buzdolabında muhafaza ediniz.
- Nebulizörünüzün (PARI LC PLUS) tüm parçalarını; yani nebulizörün üst kısmını ve alt kısmını, solunum valfi kapağını, valfli ağızlığı ve bağlantı borularını temiz bir kağıt veya bez havlu üzerine seriniz.
- Uygun bir kompresörünüzün ve nebulizör ile kompresörü bağlamak için uygun bir borunuzun olduğundan emin olunuz.
- Kullandığınız nebulizör tipine ilişkin talimatlara uymaya özen gösteriniz, üreticinin nebulizör ile birlikte verdiği broşürü okumanız gerekir. İlacınızı kullanmaya başlamadan önce nebulizör ve kompresörün üretici talimatlarına uygun olarak doğru şekilde çalıştığından emin olunuz.

TOBLAİR'in PARI LC PLUS nebülizör ile kullanımı

Nebülizörün kullanımı ve bakımı hakkında ayrıntılı bilgi için lütfen PARI LC PLUS ile birlikte verilen broşürü okuyunuz.

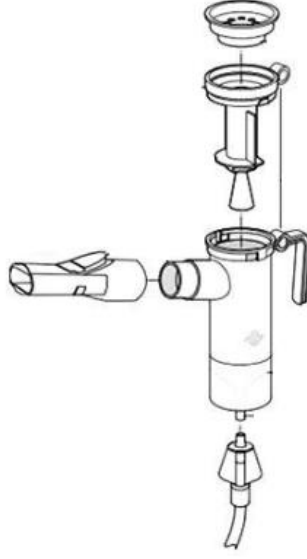
1. Nebülizörün üst kısmını, saatin aksi yönünde çevirip çıkararak nebülizörün alt kısmından ayırınız. Üst kısmı, havlunun üzerine koyup, nebülizörün alt kısmını havlu üzerinde dik bir şekilde tutunuz.
2. Bağlantı borusunun bir ucunu kompresörün hava çıkışına bağlayınız. Bağlantı borusunun rahat bir şekilde oturduğundan emin olunuz. Kompresörü elektrik prizine takınız.
3. Bir elinizle altını tutarak ve diğer elinizle şişenin üstünü çevirerek TOBLAİR şişesini açınız.



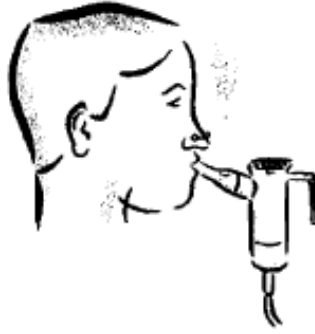
4. Şişenin tüm içeriğini nebülizörün alt kısmına boşaltınız.



5. Nebülizörün üst kısmını geri takınız, ağızlığı ve solunum valfi başlığını nebülizördeki yerlerine yerleştiriniz, daha sonra kompresörü PARI LC PLUS nebülizör kullanım kılavuzunda anlatıldığı şekilde bağlayınız.



6. Kompresörü çalıştırınız. Ağızlıktan buhar çıkışını kontrol ediniz. Buhar çıkışı yoksa tüm boru bağlantılarını kontrol ediniz ve kompresörün doğru şekilde çalıştığından emin olunuz.
7. Normal bir şekilde nefes alıp verebileceğiniz dik bir konumda oturunuz ya da ayakta durunuz.
8. Ağızlığı, dişleriniz ile dilinizin üst kısmı arasına yerleştiriniz. Sadece ağzınızdan olmak kaydıyla normal nefes alınız (doktorunuzun uygun görmesi halinde burun klipsi kullanabilirsiniz). Hava akışını dilinizle engellememeye çalışınız.



9. Tüm TOBLAIR bitene ve artık buhar çıkmayıncaya kadar bu işleme devam ediniz. Tedavinin uygulanması 15 dakika kadar sürer. Nebülizörün alt kısmı boşaldığında bir fışkırma sesi duyabilirsiniz.
10. Tedaviden sonra nebülizörünüzü üretici talimatlarına uygun olarak temizlemeyi ve dezenfekte etmeyi unutmayınız. Asla kirli veya tıkalı bir nebülizör kullanmamalısınız. Nebülizörünüzü başkalarıyla paylaşmamalısınız.

Tedaviniz sırasında öksürmeniz halinde ya da ara vermeniz veya dinlenmeniz gerekirse, kompresörü kapatarak ilacınızın ziyan olmasını önleyiniz.

Tedaviye yeniden başlamaya hazır olduğunuzda kompresörü yeniden çalıştırınız.

Nebülizörünüzün temizlenmesi

- Püskürtme başlığı tıkalı olan bir nebülizörü kesinlikle kullanmayınız (buhar çıkışının olmayışından, püskürtme başlığının tıkalı olduğunu anlayabilirsiniz.) Tıkanma varsa nebülizörünüzü değiştiriniz.
- Her uygulamanın ardından nebülizörünüzün tüm parçalarını fizyoterapi uzmanınız veya doktorunuzun talimatları doğrultusunda iyice temizlemeniz son derece önemlidir. Aksi takdirde, nebülizöre mikropların yerleşme riski nedeniyle (kontaminasyon) enfeksiyon ve hastalık riskiyle karşı karşıya kalırsınız.

1. Nebülizördeki tüm boruları çıkartınız ve nebülizörü bir kenara koyunuz.
2. Tüm parçaları (bağlantı borusu hariç) ılık su ve sıvı sabunla yıkayınız.
3. Ilık suyla güzelce durulayınız.

Kullanılmamış TOBLAİR çözeltisini, kullanımdan hemen sonra nebülizörünüzden temizlemelisiniz. Nebülizörün iç kısmında TOBLAİR kuruyup kalırsa, temizlemek oldukça güç olacaktır.

4. Nebülizörün parçalarını kurumaya bırakınız veya temiz, liflenmeyen bir bezle siliniz. Tüm parçalar kurduğunda, tekrar bir araya getirip nebülizörünüzü kaldırınız.
5. İsterseniz nebülizörün tüm parçalarını (bağlantı borusu hariç) bulaşık makinesinde yıkayabilirsiniz. Nebülizör parçalarını bulaşık makinesinin üst rafına yerleştiriniz. İşlem tamamlandıktan sonra parçaları çıkartıp kurutunuz.

Nebülizörünüzün dezenfekte edilmesi

- Nebülizörünüzü kesinlikle başka kişilerle paylaşmayınız.
 - Ayrıca nebülizörünüzü, şu yöntemlerden birini kullanarak her tedavi gününde düzenli olarak dezenfekte etmeniz son derece önemlidir.
1. Nebülizörünüzü belirtilen şekilde temizleyiniz. Her tedavi gününde tüm parçaları (bağlantı borusu hariç) karıştırdığınız 1 hacim sirke ile 3 hacim sıcak su içinde bir saat bekletiniz.

Nebülizörün tüm parçalarını sıcak suyla güzelce durulayıp temiz liflenmeyen bir bezle kurulayınız. İşiniz bittiğinde sirkeli suyu atınız.

2. Nebülizörün parçaları (bağlantı borusu hariç) 10 dakika süreyle suda kaynatarak da dezenfekte edilebilir. İşiniz bittiğinde parçaları temiz, liflenmeyen bir bezle kurulayınız.

Kompresörünüzün bakımı

Kompresörünüzün bakımı ve kullanımı ile ilgili olarak lütfen üreticinin talimatlarını izleyiniz.

Tolere edilebilir en yüksek günlük doz:

Tobramisin tolere edilebilir en yüksek günlük dozu saptanmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Tobramisin büyük oranda idrar yoluyla, değişmemiş olarak atılır ve böbrek fonksiyonunun tobramisine maruziyeti etkilemesi beklenir. Serum kreatinini 2 mg/dl veya üstünde olan ya da kan üre azotu (BUN) 40 mg/dl veya üstünde olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemişlerdir ve bu popülasyonda TOBLAİR’de doz değişikliği yapılması yönünde veya aleyhinde önerileri destekleyen veri mevcut değildir. (bkz. Bölüm 4.4. Nefrotoksisite bölümü).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Tobramisin metabolize edilmediğinden, karaciğer yetmezliğinin tobramisin maruziyetini etkilemesi beklenmez (bkz. Bölüm 5.2.).

Pediyatrik popülasyon:

TOBLAİR, 6 yaşın altındaki hastalarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon (≥65 yaş):

Bu popülasyonda bir doz ayarlaması yapılması yönünde veya aleyhine öneriyi destekleyen veriler yetersizdir. Yaşlı hastalarda TOBLAİR kullanımı sırasında böbrek fonksiyonları göz önüne alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Organ transplantasyonu yapılmış hastalar:

Organ transplantasyonu yapılmış hastalarda tobramisin kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

TOBLAİR aminoglikozidlerden herhangi birine veya içeriğinde bulunan yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Ototoksisite:

Parenteral yoldan aminoglikozid uygulanan hastalarda hem işitsel (işitme kaybı) hem de vestibüler toksisite olarak ortaya çıkan ototoksisite bildirilmiştir. Vestibüler toksisite belirtileri arasında vertigo, ataksi veya sersemlik bulunabilir. Tinnitus, ototoksisitenin başlangıç bulgusu olabilir ve bu nedenle bu semptomun ortaya çıkması önlem alınmasını gerektirir.

Klinik çalışmalarda tobramisin tedavisi sırasında işitme kaybı şikâyeti veya odyometrik incelemelerle saptanan ototoksisite gözlenmemiştir. Pazarlama sonrası deneyimlerde, tobramisin kullanan hastalarda işitme kaybı bildirilmiştir. Bunlardan bazıları önceden veya eş zamanlı sistemik aminoglikozid tedavisi görmüş hastalarda bildirilmiştir. İşitme kaybı olan hastalarda tinnitus sıklıkla bildirilmiştir.

Bilinen veya şüpheli bir işitsel ya da vestibüler disfonksiyonu olan hastalara TOBLAİR reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Hekimler, aminoglikozidlerin vestibüler veya kohlear toksisiteye yol açma potansiyelini dikkate almalı ve TOBLAİR tedavisi sırasında işitme ile ilgili işlevleri uygun şekilde ölçmelidirler. Önceden uzun süreli sistemik aminoglikozid tedavisine bağlı olarak risk bulunan hastalarda, TOBLAİR tedavisine başlanmadan önce odyolojik değerlendirme yapılması gerekebilir.

Mitokondriyal DNA Varyantlarına Bağlı Ototoksisite Riski:

Mitokondriyal olarak kodlanan 12S rRNA geninde (MT-RNR1), özellikle m.1555A>G varyantı olmak üzere, belirli varyantlara sahip hastalarda aminoglikozitlerle birlikte ototoksisite vakaları gözlenmiştir. Bazı hastalarda aminoglikozit serum seviyeleri tavsiye edilen aralıkta olsa dahi ototoksisite meydana gelmiştir. Mitokondriyal DNA varyantları, genel ABD

popülasyonunun %1'inden daha azında mevcuttur ve ototoksisite şiddetinin yanı sıra ototoksisite geliştirebilecek varyant taşıyıcılarının oranı bilinmemektedir. Aminoglikozit kullanımı nedeniyle annede bilinen ototoksisite öyküsü veya hastada bilinen bir mitokondriyal DNA varyantı olması durumunda, kalıcı işitme kaybının artan riski, enfeksiyonun şiddeti ve güvenli ve etkili bir alternatif tedavi eksikliğinden daha fazla değilse, aminoglikozitler dışındaki alternatif tedaviler düşünülmelidir.

Kulak çınlamasının başlaması önemli bir uyarıdır, çünkü ototoksisitenin uyarıcı belirtilerinden biridir. Eğer bir hasta aminoglikozit tedavisi sırasında kulak çınlaması veya işitme kaybı şikâyeti bildirirse hekim odyolojik inceleme yaptırmalıdır. Aynı zamanda parenteral aminoglikozid tedavisi gören hastalar, klinik açıdan uygun şekilde gözlenmelidir. Serum tobramisin konsantrasyonlarının takibi ile ilgili olarak “Laboratuvar testi ve takibi” bölümüne bakınız.

Nefrotoksisite:

Parenteral aminoglikozid tedavisinde nefrotoksisiteye rastlanmıştır, ancak tobramisin ile yapılan klinik çalışmalar sırasında nefrotoksisite kanıtına rastlanmamıştır. TOBLAİR, böbrek fonksiyon bozukluğu bilinen veya şüphelenilen hastalarda dikkatli kullanılmalıdır ve tobramisin serum konsantrasyonları gözlenmelidir. Serum tobramisin konsantrasyonlarının takibi ile ilgili olarak “Laboratuvar testi ve takibi” bölümüne bakınız.

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar, örneğin serum kreatinini 2 mg/dL (176,8 µmol/L)’nin üzerinde olanlar, klinik çalışmalara dahil edilmemiştir.

Mevcut klinik uygulamalara göre, böbrek fonksiyonunun alt sınırı incelenmelidir. Tamamlanan her altı TOBLAİR tedavi devresinin ardından (180 günlük nebülizör ile uygulanan aminoglikozid tedavisi) üre ve kreatinin değerleri tekrar değerlendirilmelidir. Nefrotoksisiteyi gösteren bir kanıt bulunursa, serum konsantrasyonları 2 mcg/ml’nin altına düşene kadar tüm tobramisin tedavisi durdurulmalıdır. Daha sonra hekimin görüşüne göre TOBLAİR tedavisine devam edilebilir. TOBLAİR ve beraberinde parenteral aminoglikozid tedavisi gören hastalar kümülatif toksisite riski dikkate alınarak klinik açıdan uygun şekilde gözlenmelidir.

Klinik olarak gerekli görüldüğünde de böbrek fonksiyonuna ilişkin laboratuvar testleri yapılmalıdır.

Laboratuvar testleri ve takibi - serum konsantrasyonları:

Bilinen veya şüpheli işitsel veya renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda serum tobramisin konsantrasyonlarının takip edilmesi gerekir. TOBLAİR kullanan hastalarda ototoksisite veya nefrotoksisite görülmesi halinde serum konsantrasyonları 2 mcg/ml'nin altında düşene kadar tobramisin tedavisinin kesilmesi gerekir.

Böbrek fonksiyonları normal olan ve TOBLAİR tedavisi gören hastalarda serum tobramisin konsantrasyonlarının doz uygulamasından bir saat sonra yaklaşık 1 mcg/ml olması gerekir.

Eş zamanlı parenteral aminoglikozid tedavisi (veya böbrek atılımı etkileyebilecek diğer ilaçları kullanan) gören hastalarda serum tobramisin konsantrasyonlarının takip edilmesi gerekir. Bu hastalar klinik olarak gerekli görüldüğünde takip edilmelidir.

Serum tobramisin konsantrasyonu, parmak ucundan kan örnekleme ile değil, sadece ven ponsiyonu ile kan örnekleme ile takip edilmelidir. Parmak derisi ile tobramisin temas etmesi ilacın serum düzeylerinde yanlış yüksek sonuçlar elde edilmesine yol açabilir. Bu bulaşma, testten önce ellerin yıkanmasıyla bütünüyle önlenemez.

Bronkospazm:

Tıbbi ürünler inhalasyon yolu ile alındığında bronkospazm meydana gelebilir. Tobramisinin nebulizör ile uygulanmasında bronkospazm meydana geldiği bildirilmiştir. İlk TOBLAİR dozu gözetim altında verilmeli ve eğer hastanın mevcut doz rejiminin bir parçası ise ön nebulizasyon ile bronkodilatör ilaç kullanılmalıdır. Nebulizasyondan önce ve sonra FEV₁ değeri ölçülmelidir. Eğer bronkodilatör ilaç almayan bir hastada tedavinin bronkospazma yol açtığı saptanırsa, test başka bir zamanda bronkodilatör kullanarak tekrar yapılmalıdır. Bronkodilatör ilaç tedavisi sırasında bronkospazmın meydana gelmesi alerjik bir yanıtı belirtiyor olabilir. Alerjik bir yanıtı şüphelenilirse TOBLAİR kullanımına son verilmelidir. Bronkospazm uygun bir tıbbi yöntemle tedavi edilmelidir.

Nöromüsküler hastalıklar:

Myastenia gravis veya Parkinson hastalığı gibi bilinen veya şüpheli bir nöromüsküler hastalığı olan hastalara TOBLAİR reçete ederken dikkatli olunmalıdır. Aminoglikozidler nöromüsküler fonksiyon üzerindeki potansiyel kürar benzeri etkileri ile kas zayıflığını artırabilir.

Hemoptizi (Kan tükürme):

Nebülizör ile uygulanan çözeltilerin teneffüs edilmesi, öksürük refleksini artırabilir. Aktif, şiddetli hemoptizisi olan hastalarda TOBLAİR, sadece tedavinin faydalarının kanamayı artırma riskinden fazla olması durumunda uygulanmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tobramisin ile yapılmış klinik ilaç etkileşimi çalışması bulunmamaktadır. Bazı diüretikler serum ve dokudaki antibiyotik konsantrasyonlarını değiştirerek aminoglikozid toksisitesini artırabilmektedir. TOBLAİR'in etakrinik asit, furosemid, üre veya intravenöz mannitol ile eş zamanlı kullanılmaması gerekir.

TOBLAİR'in nörotoksik, nefrotoksik veya ototoksik potansiyele sahip diğer ilaçlarla eş zamanlı ve/veya ardışık kullanımından kaçınılmalıdır.

Etkileşim yokluğu:

Tobramisin ile yapılan klinik çalışmalarda tobramisin ile eş zamanlı olarak dornaz alfa, beta agonist, inhaler kortikosteroid, diğer antipsödomonal antibiyotikleri veya parenteral aminoglikozidleri kullanan hastalarda gözlenen advers olay profilleri çalışma popülasyonunun geneli ile benzerlik göstermiştir.

Parenteral olarak uygulanan aminoglikozidlerin olası toksisitesini artırdığı bildirilen diğer ilaçlar aşağıda belirtilmiştir:

- Amfoterisin B, sefalotin, siklosporin, takrolimus, polimiksin (nefrotoksisiteyi artırma riski)
- Platin bileşikler (nefrotoksisiteyi ve ototoksisiteyi artırma riski)
- Antikolinesterazlar, botulinum toksinleri (nöromusküler etkiler)

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar TOBLAİR'i kullanmadan önce hekime danışmalıdır. Hekimler, hastanın durumunu, altta yatan hastalığı, mevcut durumu, birlikte

kullanılan ilaçları ve anneye yararları ile fetüs üzerindeki riskleri göz önünde bulundurmalıdır. Mevcut verilere dayanarak, tobramisin ile kontraseptif ilaç/yöntemler arasında ilaç etkileşimine yönelik herhangi bir kanıt olduğu görünmemektedir.

Gebelik dönemi

Tobramisinin gebe kadınlarda inhalasyon yoluyla kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Aminoglikozidler gebe kadınlarda yüksek sistemik konsantrasyonlara ulaştıklarında fetüste hasara yol açabilirler (ör. konjenital sağırılık).

TOBLAİR, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İnhalasyon yoluyla uygulama sonrasında anne sütüne geçen tobramisin miktarı bilinmemektedir. Bebeklerde ototoksisite ve nefrotoksisite potansiyeli nedeniyle, ilacın anne açısından olan önemi de dikkate alınarak emzirmenin sonlandırılması veya TOBLAİR tedavisinin sürdürülmesi konusunda bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnhalasyon yoluyla uygulanan tobramisin ile herhangi bir üreme toksikolojisi çalışması yapılmamıştır. Hayvanlarda subkutan tobramisin uygulamasına ilişkin veriler erkek veya dişilerde fertiliteye ilişkin bir soruna veya olası bir soruna işaret etmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bildirilen advers etki reaksiyonlarına göre, TOBLAİR'in araç ve makine kullanma üzerine etkisi olmadığı tahmin edilmektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Tobramisinin güvenlik profili iki randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada (paralel olarak yürütülmüş) ve iki ardışık açık etiketli takip çalışmasında değerlendirilmiştir. Dört çalışmanın tümünde de hastalara 28 gün ilaç kullanılan ve 28 gün ilaç kullanılmayan sikluslar halinde günde iki kez çalışma ilacı verilmiştir. Çift kör çalışmalarda hastalar tobramisin veya

plasebo ile tedavi gruplarına randomize edilmiştir. Açık etiketli çalışmalarda tüm hastalara tobramisin verilmiştir.

Plasebo kontrollü çalışmalarda 24 haftalık tedavi dönemleri uygulanmış ve çalışma serilerinin açık etiketli izlem çalışmalarını da içeren toplam süresi 96 hafta olmuştur. 24 haftalık iki çift kör çalışmayı tamamlayan 464 hastanın 396'sı açık etiketli uzatma çalışmalarına katılmıştır. Toplamda 313, 264 ve 120 hasta sırasıyla 48, 72 ve 96 haftalık tobramisin tedavilerini tamamlamıştır.

Bu çalışma serileri boyunca tüm hastalara çalışma ilacının yanı sıra doktorlarının takdirine göre kistik fibroza yönelik standart bakım verilmiştir.

İki paralel 24 haftalık plasebo kontrollü klinik çalışmada tobramisin yaşları 6 ila 48 arasındaki 258 kistik fibroz hastasında genel olarak iyi tolere edilmiştir.

En yaygın (≥ 10) bildirilen advers olaylar (çalışma ilacı ile ilişkisine bakılmaksızın) ve bunların plasebo kontrollü çalışmalardaki sıklıkları (tobramisine karşılık plasebo) şu şekildedir:

Advers olay	Sıklık
Öksürük	%46,1'e karşılık %47,3
Farenjit	%38'e karşılık %39,3
Balgamlı öksürük	%37,6'ya karşılık %39,7
Asteni	%35,7'ye karşılık %39,3
Rinit	%34,5'e karşılık %33,6
Dispne	%33,7'ye karşılık %38,5
Pireksi	%32,9'a karşılık %43,5
Akciğer hastalığı	%31,4'e karşılık %31,3
Baş ağrısı	%26,7'ye karşılık %32,1
Göğüs ağrısı	%26'ya karşılık %29,8
Balgamda renk değişikliği	%21,3'e karşılık %19,8
Hemoptizi	%19,4'e karşılık %23,7
Anoreksi	%18,6'ya karşılık %27,9
Akciğer fonksiyon testlerinde azalma	%16,3'e karşılık %15,3
Astım	%15,9'a karşılık %20,2
Kusma	%14'e karşılık %22,1
Karın ağrısı	%12,8'e karşılık %23,7

Disfoni	%12,8'e karşılık %6,5
Bulantı	%11,2'ye karşılık %16
Kilo kaybı	%10,1'e karşılık %15,3

Plasebo grubuna kıyasla tobramisin grubunda anlamlı olarak daha sık bildirilen tek advers ilaç reaksiyonu disfoni (tobramisin ve plasebo tedavi gruplarında sırasıyla %12,8 ve %6,5) ve tinnitus (sırasıyla %3,1 ve %0) olmuştur. Disfoni genel olarak hafif olmuştur ve ilaç kullanılan dönemlerde daha sık görülmüştür.

Tüm tinnitus olayları geçici karakterde olmuş ve tedavinin bırakılması ile düzelmiş, işitme kaybına yol açmamıştır. Baş dönmesi gibi vestibüler advers deneyimler bildiren hastaların sayısı tobramisin ve plasebo gruplarında benzer bulunmuştur. Ayrıca tobramisin ile yapılan çift kör çalışmalarda, 8000 Hz'e kadarki işitmenin değerlendirildiği odyometrik testlerde işitme kaybı saptanmamıştır. Pazarlama sonrası deneyimde, tobramisin kullanan hastalarda işitme kaybı bildirilmiştir. Bu raporlardan bazıları önceden ve eş zamanlı sistemik aminoglikozid tedavisi görmüş hastalarda bildirilmiştir. İşitme kaybı olan hastalarda tinnitus sıklıkla bildirilmiştir.

İlacın piyasaya verilmesinden sonra meydana gelen aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları, MedDRA sistem organ sınıfına göre sıralanmıştır. Advers reaksiyonlar her bir sistem organ sınıfı içinde aşağıdaki kategoriler altında azalan sıklık sırasına göre dizilmiştir (CIOMS III):

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Larenjit

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Kulak çınlaması

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Akciğer hastalığı, rinit, ses değişikliği, balgamda renk değişikliği

Kas-iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Keyifsizlik

Araştırmalar

Çok yaygın: Akciğer fonksiyon testlerinde bozulma

Açık etiketli çalışmalarda ve ürün piyasaya çıktıktan sonra elde edilen deneyimlere göre, daha önceden uzun süreli intravenöz aminoglikozit kullanım öyküsü olan hastalarda veya tobramisin ile beraber intravenöz aminoglikozit kullanan hastalarda işitme kaybı meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Parenteral aminoglikozitler; aşırı duyarlılık, ototoksisite ve nefrotoksisite ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.3 ve bölüm 4.4.).

İki açık etiketli uzatma çalışmasında, tobramisine maruziyetin süresi arttıkça balgamlı öksürük ve akciğer fonksiyon testlerinde bozulmada artış; fakat disfoni insidansında düşüş gözlenmiştir. Genel olarak aşağıdaki MedDRA Sistem Organ Sınıfına (SOC) ilişkin advers olayların insidansı tobramisine maruziyetin artmasıyla azalmıştır: Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar, gastrointestinal hastalıklar ve genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar.

Spontan bildirimlerden elde edilen advers ilaç reaksiyonları

Aşağıda yer alan spontan bildirilen advers reaksiyonlar gönüllü olarak bildirilmiştir ve sıklık veya ilaca maruziyet ile nedensel ilişkinin kurulması her zaman için mümkün değildir. Bu sebeple “bilinmiyor” olarak sınıflandırılmıştır.

Kulak ve labirent bozuklukları

İşitme kaybı

Deri ve subkutan doku bozuklukları

Aşırı duyarlılık, kaşıntı, ürtiker, döküntü

Sinir sistemi bozuklukları

Afoni, disgözi

Solunum, toraks ve mediasten bozuklukları

Bronkospazm, orofaringeal ağrı, balgamda artış, göğüs ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

İştahta azalma

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Tobramisin tolere edilebilen maksimum dozu belirlenmemiştir. Tobramisin serum konsantrasyonları doz aşımının takibinde yararlı olabilmektedir.

Akut toksisite, TOBLAİR derhal kesilerek tedavi edilmeli ve temel renal fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Tobramisinin gastrointestinal sistemden emilimi çok az olduğundan, TOBLAİR’in yanlılıkla oral yoldan alınması halinde sistemik toksisite beklenmez.

TOBLAİR’in yanlılıkla intravenöz yoldan uygulanması halinde baş dönmesi, tinnitus, vertigo, yüksek tonda işitme keskinliği kaybı, solunum sıkıntısı, nöromusküler blokaj ve böbrek bozukluğu gibi parenteral tobramisin doz aşımı belirti ve semptomları ortaya çıkabilir. Hemodiyaliz tobramisinin vücuttan uzaklaştırılmasında yararlı olabilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antibakteriyeller; diğer aminoglikozidler

ATC kodu: J01GB01

Etki mekanizması:

Tobramisin, *Streptomyces tenebrarius* tarafından üretilen bir aminoglikozid antibiyotiktir. Etkisini esas olarak bakteri hücresinde protein sentezini bozarak gösterir. Protein sentezinin bozulması bakteri hücre membran geçirgenliğini değiştirir, bakteri hücre duvarını ileriye dönük bozar ve sonuçta bakteri hücresinin ölümüne sebep olur. İnhibitör konsantrasyonlarına eşit veya biraz daha yüksek konsantrasyonlarda bakterisit etki gösterir.

Duyarlılık testi:

Parenteral tobramisin tedavisinde kullanılan *in vitro* antimikrobiyal duyarlılık test yöntemleri kistik fibroz hastalarından izole edilen *P. aeruginosa* duyarlılığının takibinde kullanılabilir.

Tobramisin parenteral uygulaması için bilinen duyarlılık kırılma noktaları inhaler tobramisin uygulaması için geçerli değildir.

Kistik fibrozda balgamin nebülize aminoglikozidlerin lokal biyolojik etkisi üzerinde inhibitör etkisi vardır. Bu balgamdaki aerosol tobramisin konsantrasyonlarının, *P. Aeruginosa* üzerine büyümeyi baskılayıcı ve bakterisit etkisi için Minimum İnhibitör Konsantrasyonların (MİK) sırasıyla on ve yirmi beş kat üzerinde olmasını gerektirir. Kontrollü klinik çalışmalarda tobramisin kullanan hastaların %97'sinde hastadan kültürü yapılan en yüksek *P. aeruginosa* MİK değerinin 10 katı balgam konsantrasyonlarına ve tobramisin kullanan hastaların %95'inde en yüksek MİK değerinin 25 katına ulaşılmıştır. MİK değerleri parenteral kırılma noktasının üzerinde kültür suşları olan hastaların çoğunda da klinik yarar sağlanmaktadır (bkz. Bölüm 5.1. Klinik çalışmalar bölümü).

Farmakodinamik özellikler - mikrobiyoloji:

İki klinik çalışmada tobramisin ile 6 aylık tedavi, test edilen *P. aeruginosa* izolatlarının çoğunun duyarlılığını etkilememiştir; ancak bazı hastalarda artan MİK kaydedilmiştir. Tobramisin MİK değerleri, ≥ 16 mg/mL olan *P. aeruginosa* izolatlı hastaların yüzdesi başlangıçta %13,4 ve aralıklı tobramisin tedavisinin 6. ayının sonunda %23,2 olmuştur.

Bu verinin klinik anlamı, kistik fibroz hastalarında *P. aeruginosa*'nın tedavisinde net olarak belirlenmemiştir. *In vitro* duyarlılık test sonuçları ile tobramisin tedavisinin klinik sonucu arasındaki ilişki net değildir.

Nebülize uygulama yolu için konvansiyonel duyarlılık sınır değerlerinin yokluğunda, organizmaları nebülize tobramisine duyarlı ve duyarlı değil şeklinde tanımlarken dikkat edilmelidir.

Tobramisin klinik çalışmalar, ilaca karşı *in vitro* direnç gösterildiğini belirten mikrobiyolojik raporlar bulunsa bile hastaların klinik açıdan fayda görebildiğini göstermektedir. Tobramisin ile yapılan klinik çalışmalarda, başlangıçta <128 mcg/mL'lik tobramisin MİK'leri ile *P. aeruginosa* izolatlarına sahip çoğu hasta tobramisin ile tedaviyi takiben akciğer fonksiyonunda iyileşme göstermiştir. Başlangıçta ≥128 mcg/mL'lik bir MİK ile *P. aeruginosa* izolatları ile klinik çalışmaya başlayan dört hasta FEV1'de artış veya balgamdaki bakteriyel yoğunlukta azalma göstermemiştir. Bununla birlikte, plasebo kontrollü çalışmalarda tobramisin kullanırken ≥128 mcg/mL MİK ile izolat edinmiş 13 hastadan yedisi (%54) pulmoner fonksiyonda iyileşme göstermiştir.

96 haftalık tedavi süresince, başlangıçta MİK değeri ≥128 µg/mL olan *P. aeruginosa* izolatına sahip hastalarda, tobramisin MİK değerlerinin tobramisin tedavisinin her 3 ilave siklusu ile çok az arttığı, ancak bu değişikliğin akciğer fonksiyon yanıtına yönelik zayıf bir prediktör olduğu kaydedilmiştir. 96 haftalık çalışmanın tamamı süresince, *P. aeruginosa* için tobramisin MİK50, 1'den 2 µg/mL'ye ve MİK90, 8'den 32 µg/mL'ye yükselmiştir.

In vitro ve/veya klinik çalışma deneyimine dayalı olarak, KF'de pulmoner enfeksiyonlarla ilişkili organizmaların tobramisin tedavisine aşağıdaki şekilde yanıt vermesi beklenebilir.

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

Klinik çalışmalarda tobramisin rejimi ile tedavi test edilen *P. aeruginosa* izolatları için tobramisin, amikasin ve gentamisin Minimum İnhibe Edici Konsantrasyonlarında küçük ancak net bir artış göstermiştir. Her bir ilave 6 aylık tedavi, 6 aylık kontrollü çalışmalarda gözlenen benzer boyutta yükselen artışlarla sonuçlanmıştır. Kronik enfeksiyon görülen KF hastalarından izole edilen *P. aeruginosa*'da tespit edilen en baskın aminoglukozidaz direnç mekanizması, tüm aminoglikozidlere genel bir duyarlılık eksikliği olarak tanımlanan impermeabilitedir. KF hastalarından izole edilen *P. aeruginosa*'nın ayrıca antibiyotik uzaklaştırıldığında duyarlılığa geri dönme ile karakterize adaptif bir aminoglikozid direnci sergilediği gösterilmiştir.

Klinik çalışmalar:

P. aeruginosa'lı kistik fibroz hastalarında eş tasarımlı, çift kör, randomize, plasebo kontrollü, paralel grup, 24 haftalık iki klinik çalışma (Çalışma 1 ve Çalışma 2) yapılmıştır. Bu çalışmalara başlangıçtaki FEV₁ değeri öngörülen normal değerlerin %25 ve %75'i arasında olan 520 olgu katılmıştır. Altı yaşın altında olan veya başlangıçtaki kreatinin düzeyi >2 mg/dL olan veya balgamından *Burkholderia cepacia* izole edilen hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Bu klinik çalışmalarda 258 hastaya elle kullanılan PARI LC PLUS™ Tekrar Kullanılabilir Nebülizör ve DeVilbiss® Pulmo-Aide® kompresör aracılığıyla ayaktan tedavi şeklinde tobramisin uygulanmıştır (bkz. Tablo 1).

Tablo 1. Klinik çalışmalardaki doz rejimleri

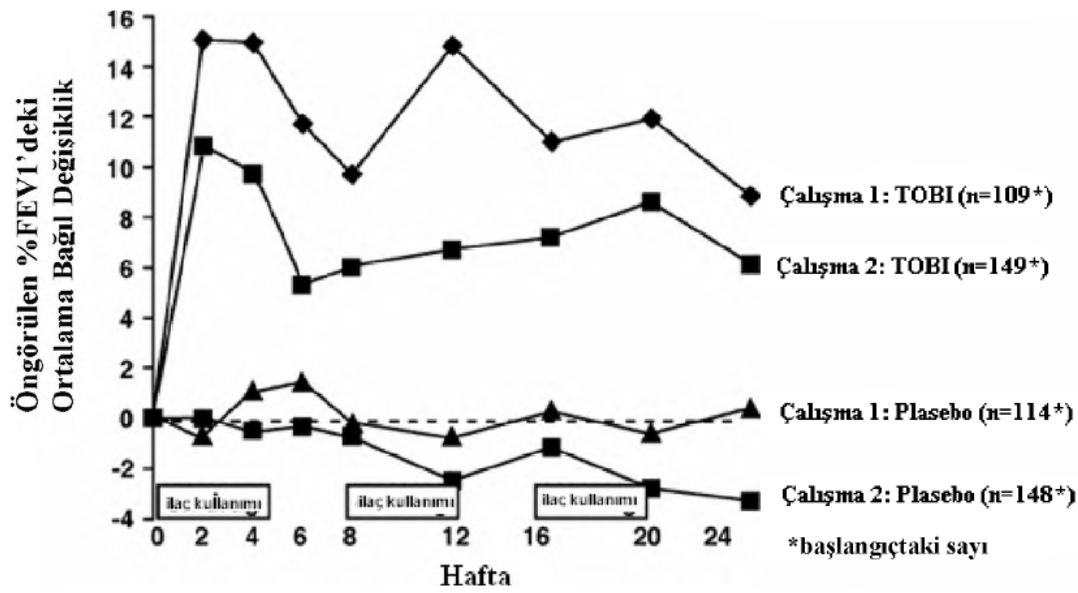
	Siklus 1		Siklus 2		Siklus 3	
	28 gün	28 gün	28 gün	28 gün	28 gün	28 gün
Tobramisin rejimi n=258	Tobramisin + standart bakım	Standart bakım	Tobramisin + standart bakım	Standart bakım	Tobramisin + standart bakım	Standart bakım
Plasebo rejimi n=262	Plasebo + standart bakım	Standart bakım	Plasebo + standart bakım	Standart bakım	Plasebo + standart bakım	Standart bakım

Tüm hastalara kistik fibroz hastaları için önerilen ve oral ve parenteral antipsödomonal tedavi, beta₂ agonisti, kromolin, inhaler steroid ve hava yolu klirens yöntemlerini içeren standart

tedaviye ek olarak tobramisin veya plasebo (tatlandırıcı olarak 1,25 mg kinin içeren salin) verilmiştir. Ayrıca hastaların yaklaşık %77'sine dornaz alfa (Pulmozyme®, Genentech) ile eş zamanlı tedavi uygulanmıştır.

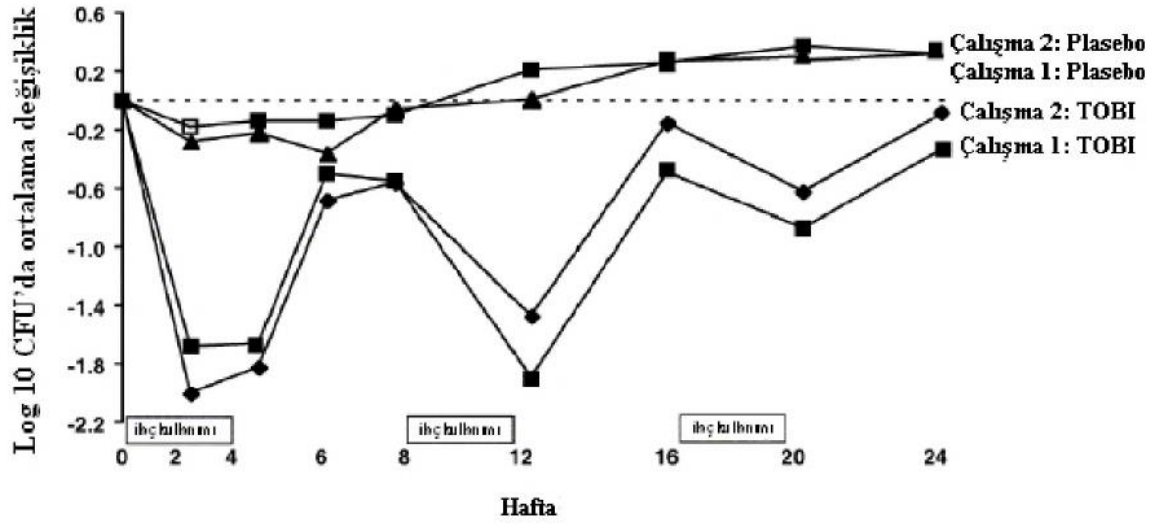
Her çalışmada tobramisin ile tedavi edilen hastaların solunum fonksiyonlarında anlamlı düzeyde iyileşme gözlenmiştir. Çalışma 1'de 24 haftalık süre içerisinde tobramisin grubunda FEV₁'de başlangıca göre yaklaşık %11'lik bir ortalama artış gözlenirken plasebo hastalarında ortalama değişiklik olmamıştır. Çalışma 2'de tobramisin ile tedavi edilen hastalarda FEV₁'de yaklaşık %7 ortalama artış kaydedilirken plasebo ile tedavi edilen hastalarda yaklaşık %1 ortalama azalma kaydedilmiştir. Şekil 1 her iki çalışmada da 24 haftalık dönemde FEV₁'deki ortalama bağıl değişikliği göstermektedir. İlaç kullanılmayan 28 günlük dönemlerde ortalama FEV₁ başlangıcın üzerinde seyretmiş, fakat bazen tersine de dönebilmiştir.

Şekil 1. Başlangıçtaki %FEV₁'e göre bağıl değişiklik



Her çalışmada tobramisin tedavisi, ilaç kullanılan dönemlerde balgamın gramı başına düşen *P. aeruginosa* CFU ("colony forming unit") sayısında anlamlı azalmaya (Çalışma 1'de log -1,17 ve Çalışma 2'de log -0,99) yol açmıştır. İlaç kullanılmayan dönemlerde balgamın bakteriyel yoğunluğu başlangıçtaki düzeylerine dönmüştür. Balgamdaki bakteriyel yoğunluktaki azalma ardışık her siklusta giderek azalmıştır (bkz. Şekil 2).

Şekil 2. $\log_{10}$ CFU’larda başlangıca göre mutlak değişiklik



Tobramisin ile tedavi edilen hastalar ortalama 5,1 gün hastanede yatarken bu oran plasebo ile tedavi edilen hastalarda 8,1 olmuştur. Tobramisin ile tedavi edilen hastalarda ortalama 9,6 gün parenteral antipsödomonal antibiyotik tedavisi uygulanması gerekirken plasebo ile tedavi edilen hastalarda bu süre 14,1 gün olmuştur. Altı aylık tedavi döneminde tobramisin hastalarının %40'ı ve plasebo hastalarının %53'ü parenteral antipsödomonal antibiyotik ile tedavi edilmiştir.

24 haftalık iki çift kör çalışmaları tamamlayan 464 hastanın 396'sı açık etiketli uzatma çalışmalarına katılmıştır. Toplamda 313, 264 ve 120 hasta sırasıyla 48, 72 ve 96 haftalık tobramisin tedavilerini tamamlamıştır.

Akciğer fonksiyonundaki kaybın oranı çift kör randomize tedavi döneminde tobramisin tedavisinin başlatılmasından sonra plasebo hastalarındakine kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ortalama akciğer fonksiyonu değerleri, tobramisin tedavisinin başlangıcında kaydedilenlerden yüksek (ortalama FEV₁'de başlangıca göre %4,7 bağıl değişiklik) ve 96 haftaya kadar plasebo ile tedavi edilen hastalarda regresyon modelinde hesaplanandan yüksek seyretmiştir. Akciğer fonksiyonundaki kaybın regresyon modelinde hesaplanan eğimi körleştirilmiş plasebo tedavisinde -%6,52 ve tobramisin tedavisi sırasında -%2,53 bulunmuştur (p=0,0001).

Diğer Bilgiler – Pediatrik klinik çalışma

18 aya kadar tobramisin ile tedavi edilen hastaların *B. cepacia*, *S. maltophilia* veya *A. xylosoxidans* edinme açısından tobramisin ile tedavi edilmeyen hastalarda beklenenden daha büyük bir risk taşıdıklarına dair bir kanıt yoktur. *Aspergillus* türleri tobramisin kullanan hastaların balgamından daha sık olarak geri kazanılmıştır; ancak, Alerjik Bronkopulmoner Aspergilloz (ABPA) gibi klinik sekel nadiren ve kontrol grubundaki benzer bir sıklıkta bildirilmiştir.

Çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, kistik fibroz tanısı konulmuş ve *P. aeruginosa* ile erken kolonizasyonu (genel olarak ilk pozitif kültür veya en az 1 yıllık negatif kültür öyküsünden sonra ilk pozitif kültür şeklinde tanımlanan) olan 3 ay ila 7 yaşından küçük 51 hasta, tobramisin veya plasebo ile, bir nebülizör (PARI LC Plus®) yoluyla 28 gün boyunca günde iki kez inhale edilerek tedavi edilmiştir. Bir önceki yılda anti-psödomonal tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Birincil sonuç, 28 günlük bir tedavi süresinin tamamlanmasının ardından balgam/boğaz sürüntü kültürü ile değerlendirilen *P. aeruginosa* kolonizasyonu olmayan hasta oranı olup, tobramisin ve plasebo grupları için sırasıyla %84,6 ve %24 ($p<0,001$)’dir. 7 yaşından küçük çocuklarda gözlenen advers olayların sıklığı, tipi ve şiddeti, tobramisinin bilinen güvenlik profili ile tutarlı olmuştur.

TOBLAİR kullanımı 6 yaşından küçük çocuklarda endike değildir (bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Tobramisin içeren TOBLAİR, katyonik polar bir molekül olup epitel membranlardan kolayca geçemez. TOBLAİR özel olarak inhalasyon yoluyla uygulanmak üzere formüle edilmiştir.

TOBLAİR uygulamasını takiben, tobramisin özellikle hava yolunda konsantre halde bulunur.

Emilim:

TOBLAİR inhalasyonu sonrasında tobramisine sistemik maruziyetin akciğerlere ulaştırılan doz fraksiyonunun pulmoner emiliminden kaynaklanması beklenir; çünkü tobramisin oral yoldan uygulandığında dikkate değer düzeyde emilmez. TOBLAİR’in biyoyararlanımı nebülizör

performansı ve hava yolu patolojisindeki bireysel farklılıklara bağılı olarak değişiklik gösterebilmektedir.

Balgam konsantrasyonları:

İlk 300 mg tobramisin dozunun inhalasyonundan on dakika sonra balgamdaki ortalama tobramisin konsantrasyonu 1,237 mcg/g bulunmuştur (35 ila 7,414 mcg/g aralığında). Tobramisin balgamda birikmez; 20 haftalık tobramisin rejimi tedavisinden sonra tobramisinin inhalasyondan 10 dakika sonraki ortalama balgam konsantrasyonu 1,154 mcg/g (aralık: 39 ila 8,085 mcg/g'a kadar) bulunmuştur. Balgam tobramisin konsantrasyonlarında yüksek değişkenlik de gözlenmiştir. İnhalasyondan iki saat sonra balgam konsantrasyonları inhalasyondan sonraki 10. dakikada ölçülen tobramisin düzeylerinin yaklaşık %14'üne düşmüştür.

Serum konsantrasyonları:

Kistik fibroz hastalarında tek bir 300 mg'lık tobramisin dozunun inhalasyonundan 1 saat sonraki ortalama serum tobramisin konsantrasyonu 0,95 mcg/mL bulunmuştur (aralık: kantitasyon sınırının altında [BLQ] – 3,62 mcg/mL). Yirmi haftalık tobramisin tedavisinden sonra doz uygulamasından 1 saat sonraki ortalama serum tobramisin konsantrasyonu 1,05 mcg/ml bulunmuştur (aralık: BLQ – 3,41 mcg/mL).

Dağılım:

TOBLAİR uygulamasından sonra tobramisin primer olarak hava yollarında konsantre olur. Tobramisinin serum proteinlerine bağlanması ihmal edilebilir düzeydedir.

Biyotransformasyon:

Tobramisin metabolize edilmez ve büyük oranda idrarla değişmemiş halde atılır.

Eliminasyon:

İnhalasyon yolu ile uygulanan tobramisinin eliminasyonu araştırılmamıştır.

İntravenöz uygulamayı takiben, sistematik olarak emilen tobramisin başlıca glomerüler filtrasyonu yoluyla atılır. Tobramisinin kistik fibroz hastalarında serumdan eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 3 saattir.

TOBLAİR uygulamasını takiben emilmemiş tobramisin muhtemelen başlıca çıkartılmış balgamda elimine edilir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Tobramisin metabolize edilmediğinden, karaciğer yetmezliğinin tobramisin maruziyetine etkisinin olması beklenmez (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği:

Tobramisin büyük oranda idrar yoluyla, değişmemiş olarak atılır ve böbrek fonksiyonunun tobramisine maruziyeti etkilemesi beklenir.

Pediyatrik popülasyon:

TOBLAİR, 6 yaşın altındaki hastalarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Bu popülasyonda bir doz ayarlaması yapılması yönünde veya aleyhine öneriyi destekleyen veriler yetersizdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Preklinik veriler güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksikite veya üreme toksisitesi çalışmaları ışığında insanlardaki başlıca tehlikenin renal toksisite ve ototoksikite olduğunu göstermiştir. Tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarında, hedef toksisite organları böbrekler ve vestibüler/koklear fonksiyonlardır. Genel olarak önerilen klinik dozda inhalasyon ile elde edilebilecek olandan daha yüksek sistemik tobramisin düzeylerinde toksisite gözlenmiştir.

Tobramisinin karsinojenik potansiyelini araştıran iki yıllık bir sıçan inhalasyon toksikolojisi çalışması tamamlanmıştır. Sıçanlar 95 hafta boyunca günde 1,5 saat süresince tobramisine maruz bırakılmıştır. Sıçanlarda 35 mcg/mL'ye varan serum tobramisin düzeyleri bulunurken, klinik çalışmalarda kistik fibroz hastalarında maksimum 3,62 mcg/mL düzeyi gözlenmiştir. Herhangi bir tümör türünün insidansında ilaca bağlı artış gözlenmemiştir.

Ayrıca tobramisin bir dizi *in vitro* ve *in vivo* testte genotoksisite yönünden de değerlendirilmiştir. Beş test suşu üzerinde gerçekleştirilen Ames bakteriyel reversiyon testinde hiç bir suşta metabolik aktivasyonlu veya aktivasyonsuz olarak revertanlarda anlamlı bir artış gösterilmemiştir. Tobramisin için “fare lenfoma ileriye dönük mutasyon deneyi” negatif bulunmuş; Çin hamsteri over hücrelerinde kromozomal sapmaları tetiklememiş ve fare mikronükleus testinde negatif bulunmuştur.

İnhalasyon yoluyla uygulanan tobramisin ile üreme toksikolojisi çalışması yapılmamıştır. Fakat tobramisinin organogenez sırasında 100 (sıçan) veya 20 (tavşan) mg/kg/gün dozlarında subkutan yoldan uygulanması teratojen bulunmamıştır. Tobramisinin ≥ 40 mg/kg/gün dozları dişi tavşanlarda ağır derecede maternal toksisiteye neden olmuş (spontan abort ve ölüme yol açan nefrotoksisite) ve teratojenite değerlendirmesine engel olmuştur. Tobramisin ile yapılan klinik dışı üreme toksisitesi çalışmalarında yavrularda ototoksisite değerlendirilmemiştir. Hayvanlardan elde edilmiş mevcut veriler doğrultusunda prenatal maruziyet düzeylerinde toksisite (ör. ototoksisite) riski dışlanamaz.

Tobramisinin 100 mg/kg’a kadar subkutan yoldan uygulanması erkek veya dişi sıçanlarda çiftleşme davranışını etkilememiş veya fertilitede bozulmaya yol açmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Sülfürik asit ve sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

TOBLAİR, nebulizör içinde diğer ilaçlarla seyreltilmemeli veya karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Şişenin açılmasından hemen sonra tüm içeriği kullanılmalıdır. TOBLAİR, sadece tek kullanımlıdır. İçeriğinde koruyucu madde olmadığı için açıldıktan sonra tüm şişe içeriği hemen

kullanılmalı ve kullanılmamış çözelti çöpe atılmalıdır. Açılan şişeler hiçbir zaman tekrar kullanım için saklanmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8°C arasında buzdolabında ve orijinal kutusunda saklayınız. TOBLAİR yoğun ışığa karşı korunmalıdır.

Buzdolabından çıkartıldıktan sonra veya buzdolabının bulunmadığı ortamlarda, TOBLAİR 25°C altında en fazla 28 gün saklanabilir.

TOBLAİR'in buzdolabında saklandığında (2-8°C) şişe üzerinde basılı olan son kullanma tarihinden sonra veya oda sıcaklığında saklandığında (25°C) 28 günden uzun süre kullanılmaması gerekir. Çözelti bulanıksa ve içerisinde parçacıklar varsa veya 28 günden uzun süreyle oda sıcaklığında saklanmışsa kullanılmamalıdır.

Buzdolabında saklanmaması halinde normalde hafif sarı renkli olan TOBLAİR'in zamanla rengi koyulaşabilir; fakat ürün önerilen saklama koşullarında saklandığı müddetçe renk değişikliği ürünün kalitesinde değişiklik olduğunu göstermez.

Açıldıktan sonra şişenin tüm içeriği kullanılmalıdır; açılmış şişeler asla yeniden kullanılmak üzere saklanmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

TOBLAİR, 5 ml çözelti içeren 5 ml'lik LDPE şişelerde bulunur. Bir karton kutu içerisinde 56 adet şişe bulunmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İlaç San. ve Tic. A.Ş

Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak

42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134

Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2023/280

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.07.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ