

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AİRFİBRO 300 mg/5 mL nebulizasyon çözeltisi  
Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Tobramisin 300 mg (5 mL'lik her flakonda)

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Nebülizasyon çözeltisi  
Berrak ve hafif sarı renkli 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

##### Genel Bilgiler

**AİRFİBRO solunum yoluyla kullanmak üzere hazırlanmıştır ve parenteral kullanım için uygun değildir.**

#### Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Kullanılacak AİRFİBRO 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 flakondur (tek kullanımlık 300 mg/5 mL'lik flakonlar). Doz aralığı mümkün olduğunca 12 saat olmalı ve 6 saatten az olmamalıdır. 28 günlük tedaviden sonra, hastalar AİRFİBRO tedavisine müteakip 28 gün ara vermelidir. 28 günlük aktif tedavi ve 28 günlük dinlenme devreleri tekrarlanmalıdır.

#### Kontrollü Klinik Çalışmalarda AİRFİBRO Doz Rejimi

| Döngü 1                                                |                | Döngü 2                                                |                | Döngü 3                                                |                |
|--------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------|----------------|
| 28 Gün                                                 | 28 Gün         | 28 Gün                                                 | 28 Gün         | 28 Gün                                                 | 28 Gün         |
| Günde 2 kere AİRFİBRO 300 mg tedavisi + standart bakım | Standart bakım | Günde 2 kere AİRFİBRO 300 mg tedavisi + standart bakım | Standart bakım | Günde 2 kere AİRFİBRO 300 mg tedavisi + standart bakım | Standart bakım |

\*Standart bakım: Kistik fibrozlu hastaların tedavisinde standart olarak kullanılan oral veya parenteral anti-psödomonal antibiyotikleri, beta 2 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 FEV<sub>1</sub>'i (1.saniyedeki 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. AİRFİBRO tedavisine, hekim hastanın AİRFİBRO tedavisinden klinik yarar sağladığını düşündüğü sürece belirtilen devreler şeklinde devam edilmelidir. Akciğerlerde klinik olarak kötüleşme söz konusuysa ayrıca anti-psödomonal tedavi uygulanmalıdır.

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

### Uygulama şekli:

AİRFİBRO, folyo saşe içinde yer alan, her biri 300 mg tobramisin içeren tek dozluk flakonlar şeklinde satılır. Bir AİRFİBRO flakonun içeriği nebulizöre boşaltılır, sonra elle kullanılan jet kompresörlü tekrar kullanılabilir uygun bir nebulizatör ile yaklaşık 15 dakika solunur. Kompresörün uygun sayılması için jet kompresörlü nebulizöre takıldığında 4 – 6 L/dk akış hızı ve/veya 110 – 227 kPa geri basınç sağlaması gerekir. Üreticilerin nebulizör ve kompresör bakımına ve kullanımına ilişkin talimatları yerine getirilmelidir.

Hastalar dik otururken veya ayakta dururken ve nebulizörün ağızlığından normal nefes alırken AİRFİBRO 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 AİRFİBRO.

AİRFİBRO kullanımına ilişkin temel talimatlar aşağıdaki gibidir:

### Hazırlanması

1. Ellerinizi su ve sabunla iyice yıkayın ve tam olarak kurulayın.
2. Tüpün ucunu kompresörün hava çıkışına bağlayın. Tüp buraya rahatça oturmalıdır. Kompresörü elektrik prizine takın.
3. Tek bir AİRFİBRO flakonu çıkarın; alt kısmından hafifçe çekerek bağlı olduğu diğer flakonlardan ayırın.



4. Nebülizörü temiz kuru kağıt veya bez bir havlu üzerine serin.
5. Nebülizörün üst kısmını alt kısmından ayırın ve temiz bir kağıt veya bez bir havlunun üzerine koyun. Nebülizörün alt kısmını havlunun üzerine dik olarak koyun.
6. Flakonu bir elinize alın, diğer elinizle flakonun üstünü çevirerek açın. Flakonun içeriğini nebülizörün alt kısmına boşaltmaya hazır olana kadar flakonu sıkıkmaya dikkat edin.
7. Flakonun içeriğinin tamamını nebülizörün alt kısmına sıkın.
8. Nebülizörün üst kısmını geri takın.
9. Ağızlığı nebülizör çıkışına takın. İnspiratuvar valf başlığını nebülizör girişine sıkıca itin.
10. Kompresörün bağlantı borusunu nebülizörün altına bağlayın ve nebülizörü dik tutmaya dikkat edin. Boruyu sıkıca hava giriş yerine doğru bastırın.

### **AİRFİBRO Tedavisi**

1. Kompresörü çalıştırın.
2. Ağızlıktan buhar çıkışını kontrol edin. Buhar çıkışı yoksa tüm tüp bağlantılarını kontrol edin ve kompresörün doğru şekilde çalıştığından emin olun.
3. Normal şekilde nefes almanıza olanak tanıyacak şekilde dik olarak oturun veya ayakta durun.
4. Ağızlığı dişleriniz ile dilinizin üstü arasına yerleştirin ve sadece ağız yoluyla normal bir şekilde nefes alıp verin. Burun klipsi kullanılması burundan değil, ağızdan nefes alıp vermenize yardımcı olabilir. Hava akışını dilinizle bloke etmeyin.
5. AİRFİBRO çözeltisi nebülize olana ve artık buhar çıkmayınca kadar tedaviye devam edin. Nebülizörün alt kısmı boşaldığında bir fışkırma sesi duyulabilir. AİRFİBRO tedavisinin tamamı yaklaşık 15 dakika sürmelidir. Not: tedavi sırasında kesinti olması veya öksürme ya da dinlenme ihtiyacı duyulması halinde kompresörü kapatarak ilacın ziyan olmasını önleyin. Tedaviye yeniden başlamaya hazır olduğunuzda kompresörü yeniden çalıştırın.
6. Tedavi bittikten sonra nebülizörü üretici talimatlarına uygun olarak temizleyin ve dezenfekte edin.

### **Tolere edilebilir en yüksek günlük doz:**

AİRFİBRO'nun 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 AİRFİBRO'de doz değişikliği yapılması yönünde veya aleyhinde önerileri destekleyen veri mevcut değildir (Bkz Bölüm 4.4).



### **Karaciğer yetmezliği:**

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

### **Pediyatrik popülasyon:**

AİRFİBRO, 6 yaşın altındaki hastalarda kullanılmamalıdır.

### **Geriatrik popülasyon:**

Bu popülasyonda bir doz ayarlaması yapılması yönünde veya aleyhine öneriyi destekleyen veriler yetersizdir. Yaşlı hastalarda AİRFİBRO kullanımı sırasında böbrek fonksiyonları göz önüne alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

### **Organ transplantasyonu yapılmış hastalar:**

Organ transplantasyonu yapılmış hastalarda AİRFİBRO kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

## **4.3. Kontrendikasyonlar**

AİRFİBRO aminoglikozitlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

## **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

### **Ototoksisite:**

Parenteral yoldan aminoglikozit 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 AİRFİBRO tedavisi sırasında işitme kaybı şikayeti veya odyometrik incelemelerle saptanan ototoksisite gözlenmemiştir. Pazarlama sonrası deneyimlerde, AİRFİBRO kullanan hastalarda işitme kaybı bildirilmiştir. Bunlardan bazıları önceden veya eş zamanlı sistemik aminoglikozit tedavisi görmüş hastalarda bildirilmiştir. İşitme kaybı olan hastalarda tinnitus sıklıkla bildirilmiştir.

Bilinen veya şüpheli bir işitsel ya da vestibüler disfonksiyonu olan hastalara AİRFİBRO reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Hekimler, aminoglikozitlerin vestibüler veya kohlear toksisiteye yol açma potansiyelini dikkate almalı ve AİRFİBRO tedavisi sırasında işitme ile ilgili işlevleri uygun şekilde ölçmelidirler. Önceden uzun süreli sistemik aminoglikozit tedavisine bağlı olarak risk bulunan hastalarda, AİRFİBRO 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 şikayeti bildirirse hekim odyolojik inceleme yaptırmalıdır. Aynı zamanda parenteral aminoglikozit tedavisi gören hastalar, kümülatif toksisite riski dikkate alınarak klinik açıdan uygun şekilde gözlenmelidir. Serum tobramisin konsantrasyonlarının takibi ile ilgili olarak “Laboratuvar testi ve takibi” bölümüne bakınız.

### Nefrotoksisite:

Parenteral aminoglikozit tedavisinde nefrotoksisiteye rastlanmıştır, ancak AİRFİBRO ile yapılan klinik çalışmalar sırasında nefrotoksisite kanıtına rastlanmamıştır. AİRFİBRO, 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 AİRFİBRO tedavi devresinin ardından (180 günlük nebulizör ile uygulanan aminoglikozit 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 AİRFİBRO tedavisine devam edilebilir. AİRFİBRO ve beraberinde parenteral aminoglikozit 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. AİRFİBRO 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 AİRFİBRO tedavisi gören hastalarda serum tobramisin konsantrasyonlarının doz uygulamasından bir saat sonra yaklaşık 1 mcg/mL olması gerekir.

Eş zamanlı parenteral aminoglikozit 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. Tobramisin nebulizör ile uygulanmasında bronkospazm meydana geldiği bildirilmiştir. İlk AİRFİBRO dozu gözetim altında verilmeli ve eğer hastanın mevcut doz rejiminin bir parçası ise ön-nebulizasyon ile bronkodilatör ilaç kullanılmalıdır. Nebulizasyondan önce ve sonra FEV<sub>1</sub> 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 yanıtın şüphelenilirse AİRFİBRO kullanımına son verilmelidir. Bronkospazm uygun bir tıbbi yöntemle tedavi edilmelidir.

#### Nöromusküler bozukluklar:

Miyastenia gravis veya Parkinson hastalığı gibi bilinen veya şüpheli bir nöromusküler bozukluğu olan hastalara AİRFİBRO reçete ederken dikkatli olunmalıdır. Aminoglikozitler nöromusküler fonksiyon üzerindeki potansiyel kûrar benzeri etkileri ile kas zayıflığını artırabilir.

#### Hemoptizi (Kan tükürme):

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

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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



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

### **Etkileşim yokluğu**

AİRFİBRO ile yapılan klinik çalışmalarda AİRFİBRO ile eş zamanlı olarak dornaz alfa,  $\beta$  agonist, inhaler kortikosteroid, diğer anti-psödomonal antibiyotikleri veya parenteral aminoglikozitleri kullanan hastalarda gözlenen advers olay profilleri çalışma popülasyonunun geneli ile benzerlik göstermiştir.

Parenteral olarak uygulanan aminoglikozitlerin 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 AİRFİBRO'yu 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, AİRFİBRO ile kontraseptif ilaç/yöntemler arasında ilaç etkileşimine yönelik herhangi bir kanıt olduğu görünmemektedir.

### **Gebelik dönemi**

Tobramisin'in gebe kadınlarda inhalasyon yoluyla kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Aminoglikozitler gebe kadınlarda yüksek sistemik konsantrasyonlara ulaştıklarında fetusta hasara yol açabilirler (örn. konjenital sağırılık). AİRFİBRO, 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 AİRFİBRO tedavisinin sürdürülmesi konusunda bir karar verilmelidir.

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

Hayvanlarda subkutan tobramisin uygulamasına ilişkin veriler erkek veya dişilerde fertiliteye ilişkin bir soruna veya olası bir soruna işaret etmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3)

İnhalasyon yoluyla uygulanan tobramisin ile herhangi bir üreme toksikolojisi çalışması yapılmamıştır.





#### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Tobramisin'in 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 ( $\geq$ %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                  | %38,0'a 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              | %26,0'a 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                                | %14,0'a karşılık %22,1  |
| Karın ağrısı                         | %12,8'e karşılık %23,7  |
| Disfoni                              | %12,8'e karşılık %6,5   |
| Bulantı                              | %11,2'ye karşılık %16,0 |
| 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 aminoglikozit tedavisi görmüş hastalarda bildirilmiştir. İşitme kaybı olan hastalarda tinnitus sıklıkla bildirilmiştir.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre sınıflandırılır:

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 sıklığı tahmin edilemiyor).

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Larenjit

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın: Kulak çınlaması

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

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

### **Kas-iskelet bozuklukları, 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 AİRFİBRO 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, 4.4).

İki açık etiketli uzatma çalışmasında, AİRFİBRO'ya maruziyetin süresi arttıkça balgamlı öksürük ve akciğer fonksiyon testlerinde bozulma da artış; fakat disfoni insidansında düşüş gözlenmiştir. Genel olarak aşağıdaki MedDRA Sistem Organ Sınıfına (SOC) ilişkin advers olayların insidansı AİRFİBRO'ya maruziyetin artmasıyla azalmıştır: Solunum, göğüs bozuklukları ve mediasten hastalıklar, gastrointestinal hastalıklar, genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozuklukları

#### **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.

#### **Sinir sistemi bozuklukları**

Afoni, disgözi

#### **Kulak ve labirent bozuklukları**

İşitme kaybı

#### **Solunum, toraks ve mediasten bozuklukları**

Bronkospazm, orofaringeal ağrı, balgamda artış, göğüs ağrısı

#### **Deri ve subkutan doku bozuklukları**

Aşırı duyarlılık, kaşıntı, ürtiker, döküntü

#### **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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

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



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

Tobramisin'in gastrointestinal sistemden emilimi çok az olduğundan, AIRFİBRO'nun yanlılıkla oral yoldan alınması halinde sistemik toksisite beklenmez.

AIRFİBRO'nun 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 tobramisin'in vücuttan uzaklaştırılmasında yararlı olabilmektedir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antibakteriyeller – Diğer aminoglikozitler  
ATC kodu: J01GB01

Etki mekanizması:

Tobramisin, *Streptomyces tenebrarius* tarafından üretilen bir aminoglikozit antibiyotiktir. Etkisini esas olarak bakteri hücrelerinde protein sentezini bozarak gösterir. Protein sentezinin bozulması bakteri hücre membran geçirgenliğini değiştirir, bakteri hücre duvarını ileriye dönük bozar ve sonuçta bakteri hücrelerinin 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 nebulize aminoglikozitlerin 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 (300 mg bid) 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).



#### 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,  $\geq 16$  mcg/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.  $\geq 128$  mcg/mL'lik MİK değerlerine sahip *P. aeruginosa* izolatları ile klinik çalışmaya başlayan dört hasta FEV1'de artış veya balgamdaki bakteriyel yoğunlukta azalma göstermedi. Bununla birlikte, plasebo kontrollü çalışmalarda tobramisin kullanırken  $\geq 128$  mcg/mL MİK ile izolat edinmiş 13 hastadan yedisi (%54) pulmoner fonksiyonda iyileşme göstermiştir.

96 haftalık tedavi süresince, başlangıçta MİK değeri  $\geq 128$  mcg/mL olan *P. aeruginosa* izolatına sahip hastalarda, tobramisin MİK değerlerinin AIRFİBRO 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 MİK 50, 1'den 2 mcg/mL'ye ve MİK 90, 8'den 32 mcg/mL'ye yükselmiştir.

*In vitro* ve/veya klinik çalışma deneyimine dayalı olarak, kistik fibrozda pulmoner enfeksiyonlarla ilişkili organizmaların tobramisin tedavisine aşağıdaki şekilde yanıt vermesi beklenebilir.

|               |                                                                                                       |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Duyarlı       | <i>Pseudomonas aeruginosa</i><br><i>Haemophilus influenzae</i><br><i>Staphylococcus aureus</i>        |
| Duyarlı değil | <i>Burkholderia cepacia</i><br><i>Stenotrophomonas maltophilia</i><br><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 artışı göstermiştir. Her bir ilave 6 aylık tedavi, 6 aylık kontrollü çalışmalarda gözlenene benzer boyutta yükselen artışlarla sonuçlanmıştır. Kronik enfeksiyon görülen kistik fibroz hastalarından izole edilen *P. aeruginosa*'da tespit edilen en baskın aminoglikozidaz direnç mekanizması, tüm aminoglikozitlere genel bir duyarlılık eksikliği olarak tanımlanan impermeabiledir. Kistik fibroz hastalarından izole edilen *P. aeruginosa*'nın ayrıca antibiyotik uzaklaştırıldığında duyarlılığa geri dönme ile karakterize adaptif bir aminoglikozit 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 FEV<sub>1</sub> değeri ön görülen 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 Jet Kompresörlü Nebülizör ve 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            |
| <b>Tobramisin rejimi</b><br><b>n=258</b> | Tobramisin<br>300 mg<br>BID +<br>standart<br>bakım | Standart<br>bakım | Tobramisin<br>300 mg<br>BID +<br>standart<br>bakım | Standart<br>bakım | Tobramisin<br>300 mg<br>BID +<br>standart<br>bakım | Standart<br>bakım |
| <b>Plasebo rejimi</b><br><b>n=262</b>    | Plasebo<br>BID +<br>standart<br>bakım              | Standart<br>bakım | Plasebo<br>BID +<br>standart<br>bakım              | Standart<br>bakım | Plasebo<br>BID +<br>standart<br>bakım              | Standart<br>bakım |

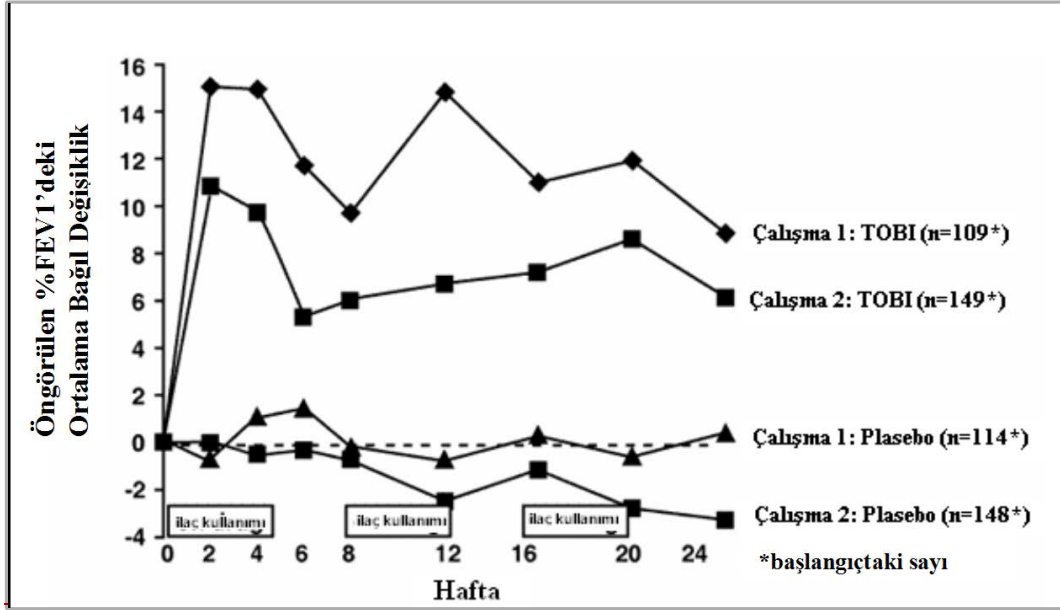
Tüm hastalara kistik fibroz hastaları için önerilen ve oral ve parenteral anti-psödomonal tedavi,  $\beta_2$  agonisti, kromolin, inhaler steroid ve hava yolu klirens yöntemlerini içeren standart tedaviye ek olarak Tobramisin veya plasebo (tatlandırıcı olarak 1,25 mg kinin) verilmiştir. Ayrıca hastaların yaklaşık %77'sine dornaz alfa 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 FEV<sub>1</sub>'de başlangıca göre yaklaşık %11'lik bir ortalama artış gözlenirken plasebo hastalarında ortalama değişiklik olmamıştır. Çalışma 2'de Tobramisin ile tedavi edilen hastalarda FEV<sub>1</sub>'de yaklaşık %7 ortalama artış kaydedilirken plasebo ile tedavi edilen hastalarda yaklaşık %1 ortalama azalma kaydedilmiştir. Şekil 1-2 her iki çalışmada da 24 haftalık dönemde FEV<sub>1</sub>'deki



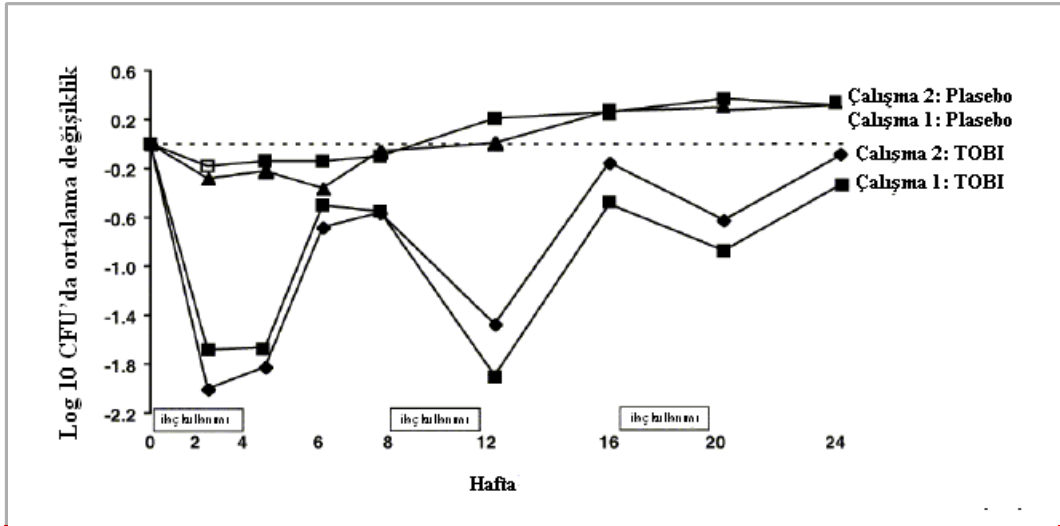
ortalama bağıl değişikliği göstermektedir. İlaç kullanılmayan 28 günlük dönemlerde ortalama FEV<sub>1</sub> başlangıcın üzerinde seyretmiş, fakat bazen tersine de dönebilmiştir.

**Şekil 1 - Başlangıçtaki %FEV<sub>1</sub>'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<sub>10</sub> 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 anti-psödomonal 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 anti-psödomonal 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 FEV<sub>1</sub>'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 nebulizör 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.

Tobramisin kullanımı 6 yaşından küçük çocuklarda endike değildir (Bkz. Bölüm 4.2).





## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler:

Tobramisin içeren AİRFİBRO, katyonik polar bir molekül olup ve epitel membranlardan kolayca geçemez.

AİRFİBRO özel olarak inhalasyon yoluyla uygulanmak üzere formüle edilmiştir. AİRFİBRO uygulamasını takiben, tobramisin özellikle hava yolunda konsantre halde bulunur.

### Emilim:

AİRFİBRO inhalasyonu sonrasında tobramisine sistemik maruziyetin akciğerlere ulaştırılan doz fraksiyonunun pulmoner emiliminden kaynaklanması beklenir; çünkü tobramisin oral yoldan uygulandığında dikkate değer düzeyde emilmez. AİRFİBRO'nun biyoyararlanımı nebulizör performansı ve hava yolu patolojisindeki bireysel farklılıklara bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir.

### Balgam konsantrasyonları:

İlk 300 mg AİRFİBRO 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 AİRFİBRO 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 AİRFİBRO 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 AİRFİBRO tedavisinden sonra doz uygulamasından 1 saat sonraki ortalama serum tobramisin konsantrasyonu 1.05 mcg/mL bulunmuştur (aralık: BLQ - 3.41 mcg/mL).

### Dağılım:

AİRFİBRO 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. 300 mg'lık tek doz AİRFİBRO'nun inhalasyonu sonrasında tobramisinin serumdan eliminasyon yarılanma ömrü kistik fibroz hastalarında yaklaşık 3 saattir.

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

### **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:

AİRFİBRO, 6 yaştan 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 karsinogenik 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 genotoksikite 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  $\geq 40$  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 (örn. 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  
Enjeksiyonluk su  
Sülfürik asit (pH ayarlaması için)  
Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

### 6.2. Geçimsizlikler

AİRFİBRO, nebulizör içinde diğer ilaçlarla seyreltilmemeli veya karıştırılmamalıdır.

### 6.3. Raf ömrü

24 ay  
Flakonun açılmasından hemen sonra tüm içeriği kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 6.6).

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8°C arasında buzdolabında ve orijinal kutusunda saklayınız. AİRFİBRO yoğun ışığa karşı hassastır.

Buzdolabından (2-8°C) çıkartıldıktan sonra veya buzdolabının bulunmadığı ortamlarda, AİRFİBRO'nun 3 katmanlı (PET/Alu/LDPE) folyo şaşeleri (kapalı veya açık), 25°C altında en fazla 28 gün saklanabilir.

AİRFİBRO'nun buzdolabında saklandığında (2-8°C) flakon üzerinde basılı olan son kullanma tarihinden sonra veya oda sıcaklığında saklandığında (25°C) 28 günden uzun süre kullanılmaması gerekir. Flakonlar bulanıksa, çözelti içerisinde parçacıklar varsa veya 28



günden uzun süreyle oda sıcaklığında saklanmışsa kullanılmamalıdır. AİRFİBRO flakonları yoğun ışığa maruziyetten korunmalıdır.

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

Açıldıktan sonra flakonun tüm içeriği kullanılmalıdır; açılmış flakonlar asla yeniden kullanılmak üzere saklanmamalıdır.

#### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, 3 katmanlı (PET / Alu / LDPE) folyo saşe içerisinde 5 mL'lik, tek dozluk, düşük yoğunluklu polietilen (LDPE) toplam 56 adet flakon içermektedir.

#### 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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

AİRFİBRO, sadece tek kullanımlık, steril, pirojenik olmayan sulu bir preparattır. İçeriğinde koruyucu madde olmadığı için açıldıktan sonra tüm flakon içeriği hemen kullanılmalı ve kullanılmamış çözelti çöpe atılmalıdır. Açılan flakonlar hiçbir zaman tekrar kullanım için saklanmamalıdır.

#### 7. RUHSAT SAHİBİ

POLİFARMA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Vakıflar OSB Mahallesi,

Sanayi Caddesi, No:22/1

Ergene/TEKİRDAĞ

Tel : 0282 675 14 04

Faks : 0282 675 14 05

#### 8. RUHSAT NUMARASI

2024/190

#### 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.06.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

#### 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

