Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/127/tobi-300-mg-5-ml-nebulizor-ile-inhalasyon-cozel
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/J01GB01

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TOBI 300 mg/5 ml nebülizör için inhalasyon çözeltisi içeren ampul

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde :
Tobramisin 300 mg (5 ml'lik her ampulde)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Nebülizör ile inhalasyon çözeltisi içeren tek kullanımlık ampul
Sulu çözelti (berrak ve hafif sarı renkli)

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Kontrollü Klinik Çalışmalarda TOBI Doz Rejimi

Döngü 1		Döngü 2		Döngü 3	
28 Gün	28 Gün	28 Gün	28 Gün	28 Gün	28 Gün
Günde 2 kere TOBI 300 mg tedavisi + standart bakım	Standart bakım	Günde 2 kere TOBI 300 mg tedavisi + standart bakım	Standart bakım	Günde 2 kere TOBI 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_1'i (1. saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Hacim) <%25 veya >%75 olan hastalarda veya *Burkholderia cepacia* kolonizasyonu olan hastalarda güvenlilik ve etkililik gösterilmemiştir.

Tedaviye kistik fibroz tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlanmalıdır. TOBI tedavisine, hekim hastanın TOBI 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:
TOBI, folyo ambalaj içinde yer alan, her biri 300 mg tobramisin içeren tek dozluk, kullanıma hazır ampuller şeklinde satılır. Bir TOBI ampulünün içeriği nebülizöre boşaltılır, sonra elle kullanılan PARI LC PLUS tekrar kullanılabilir tip nebülizör ve uygun bir kompresör ile yaklaşık 15 dakika solunur. Kompresörün uygun sayılması için PARI LC PLUS nebülizöre takıldığında 4 – 6 litre/dakika akış hızı ve/veya 110 – 227 kPa geri basınç sağlaması gerekir. Üreticilerin nebülizör ve kompresör bakımına ve kullanımına ilişkin talimatları yerine getirilmelidir. TOBI'nin PARI LC PLUS dışındaki nebülizörlerle birlikte kullanılması yeterince araştırılmamıştır.

Hastalar dik otururken veya ayakta dururken ve nebülizörün ağızlığından normal nefes alırken TOBI 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) inhalasyonla kullanılan diğer tıbbi ürünler,
4) son olarak TOBI.

TOBI 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 TOBI ampulünü çıkarın; alt kısmından hafifçe çekerek bağlı olduğu diğer ampullerden ayırın.
4. PARI LC PLUS™ nebülizörü temiz kuru kâğıt veya bez bir havlu üzerine serin.
5. Nebülizörün üst kısmını çevirerek alt kısmından ayırın ve temiz bir kâğıt veya bez bir havlunun üzerine koyun. Nebülizörün alt kısmını havlunun üzerine dik olarak koyun.
6. Ampulü bir elinize alın, diğer elinizle ampulün üstünü çevirerek açın. İçeriğini nebülizörün alt kısmına boşaltana dek ampulü sıkmamaya dikkat edin.
7. Ampul 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.

TOBI 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 olmasına yardımcı olabilir. Hava akışını dilinizle bloke etmeyin.
5. TOBI çözeltisi nebülize olana ve artık buhar çıkmayıncaya kadar tedaviye devam edin. Nebülizörün alt kısmı boşaldığında bir fışkırma sesi duyulabilir. TOBI 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:
TOBI'nin 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 TOBI'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: TOBI, 6 yaşın altındaki hastalarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon (≥65 yaş): Bu popülasyonda bir doz ayarlaması yapılması yönünde veya aleyhine öneriyi destekleyen veriler yetersizdir. Yaşlı hastalarda TOBI kullanımı sırasında böbrek fonksiyonları göz önüne alınmalıdır (bkz Bölüm 4.4. nefrotoksisite bölümü).

Organ transplantasyonu yapılmış hastalar: Organ transplantasyonu yapılmış hastalarda TOBI kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

TOBI 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 TOBI tedavisi sırasında işitme kaybı şikâyeti veya odyometrik incelemelerle saptanan ototoksisite gözlenmemiştir. Pazarlama sonrası deneyimlerde, TOBI 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 TOBI reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Hekimler, aminoglikozitlerin vestibüler veya kohlear toksisiteye yol açma potansiyelini dikkate almalı ve TOBI tedavisi sırasında işitme ile ilgili işlevleri uygun şekilde ölçmelidirler. Önceden uzun süreli sistemik aminoglikozit tedavisine bağlı olarak risk bulunan hastalarda, TOBI tedavisine başlanmadan önce odyolojik değerlendirme yapılması gerekebilir.

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 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 TOBI ile yapılan klinik çalışmalar sırasında nefrotoksisite kanıtına rastlanmamıştır. TOBI, 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 TOBI tedavi devresinin ardından (180 günlük nebülizör ile uygulanan aminoglikozit tedavisi) üre ve kreatinin değerleri tekrar değerlendirilmelidir. Nefrotoksisiteyi gösteren bir kanıt bulunursa, serum konsantrasyonları 2 μg/mL'nin altına düşene kadar tüm tobramisin tedavisi durdurulmalıdır. Daha sonra hekimin görüşüne göre TOBI tedavisine devam edilebilir. TOBI 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. TOBI kullanan hastalarda ototoksisite veya nefrotoksisite görülmesi halinde serum konsantrasyonları 2 µg/ml'nin altında düşene kadar tobramisin tedavisinin kesilmesi gerekir.

Böbrek fonksiyonları normal olan ve TOBI tedavisi gören hastalarda serum tobramisin konsantrasyonlarının doz uygulamasından bir saat sonra yaklaşık 1 µg/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 örneklemesi ile değil, sadece ven ponksiyonu ile kan örneklemesi ile takip edilmelidir. Parmak derisi ile tobramisinin 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 nebülizör ile uygulanmasında bronkospazm meydana geldiği bildirilmiştir. İlk TOBI dozu gözetim altında verilmeli ve eğer hastanın mevcut doz rejiminin bir parçası ise ön-nebülizasyon ile bronkodilatör ilaç kullanılmalıdır. Nebülizasyondan önce ve sonra FEV_1 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 yanıttan şüphelenilirse TOBI kullanımına son verilmelidir. Bronkospazm uygun bir tıbbi yöntemle tedavi edilmelidir.

Nöromüsküler bozukluklar:

Miyastenia gravis veya Parkinson hastalığı gibi bilinen veya şüpheli bir nöromüsküler bozukluğu olan hastalara TOBI 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 TOBI, sadece tedavinin faydalarının kanamayı artırma riskinden fazla olması durumunda uygulanmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

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

Parental olarak uygulanan aminoglikozitlerin olası toksisitesini artırdığı bildirilen diğer ilaçlar aşağıda belirtilmiştir:

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Tobramisinin gebe kadınlarda inhalasyon yoluyla kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Aminoglikozitler gebe kadınlarda yüksek sistemik konsantrasyonlara ulaştıklarında fetusta hasara yol açabilirler (örn. konjenital sağırlık).

Gebelik dönemi
TOBI, 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 TOBI 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).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti
TOBI'nin güvenlilik 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 TOBI veya plasebo ile tedavi gruplarına randomize edilmiştir. Açık etiketli çalışmalarda tüm hastalara TOBI 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 TOBI 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 TOBI 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 (TOBI'ye 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 TOBI grubunda anlamlı olarak daha sık bildirilen tek advers ilaç reaksiyonu disfoni (TOBI 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 TOBI ve plasebo gruplarında benzer bulunmuştur. Ayrıca TOBI ile yapılan çift kör çalışmalarda, 8000 Hz'e kadarki işitmenin değerlendirildiği odyometrik testlerde işitme kaybı saptanmamıştır. Pazarlama sonrası deneyimde, TOBI 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.

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 (≥1/10); yaygın (≥1/100, <1/10); yaygın olmayan (≥1/1,000, <1/100); seyrek (≥1/10,000, <1/1,000); çok seyrek (<1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın:
Larenjit

Çok seyrek:
Oral kandidiyazis, mantar enfeksiyonu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Çok seyrek:
Lenfadenopati

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Çok seyrek:
Aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok yaygın:
Anoreksiya

Sinir sistemi hastalıkları
Seyrek:
Baş ağrısı, baş dönmesi, afoni

Çok seyrek:
Uyuklama

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın:
Kulak çınlaması

Seyrek:
İşitme kaybı

Çok seyrek:
Kulak rahatsızlığı, kulak ağrısı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Çok yaygın:
Akciğer hastalığı, rinit, ses değişikliği, balgamda renk değişikliği, farenjit, öksürük, balgamlı öksürük, rinit, dispne, astım, kan tükürme

Seyrek:
Bronkospazm, göğüste rahatsızlık hissi, burun kanaması

Çok seyrek:
Hiperventilasyon, hipoksi, sinüzit

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın:
Kusma, bulantı, kilo kaybı, karın ağrısı

Seyrek:
Tat algısında değişiklik, ağızda ülserasyon

Çok seyrek:
Diyare

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Seyrek:
Döküntü

Çok seyrek:
Ürtiker, kaşıntı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın:
Miyalji

Çok seyrek:
Sırt ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın:
Keyifsizlik, asteni, ateş, göğüs ağrısı

Seyrek:
Ağrı

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 TOBI 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, TOBI'ye 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 TOBI'ye maruziyetin artmasıyla azalmıştır: Solunum, göğüs bozuklukları ve mediasten hastalıklar, Gastrointestinal hastalıklar ve 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.

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

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

Tobramisinin gastrointestinal sistemden emilimi çok az olduğundan, TOBI'nin yanlışlıkla oral yoldan alınması halinde sistemik toksisite beklenmez.

TOBI'nin yanlışlıkla intravenöz yoldan uygulanması halinde baş dönmesi, tinnitus, vertigo, yüksek tonda işitme keskinliği kaybı, solunum sıkıntısı, nöromüsküler 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 aminoglikozitler
ATC kodu: J01GB01

Etki mekanizması:
Tobramisin, *Streptomyces tenebrarius* tarafından üretilen bir aminoglikozit 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 balgamın nebülize 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 TOBI kullanan hastaların %97'sinde (300 mg bid) hastadan kültürü yapılan en yüksek *P. aeruginosa* MİK değerinin 10 katı balgam konsantrasyonlarına ve TOBI 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. Klinik çalışmalar bölümü).

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

TOBI ile yapılan klinik çalışmalarda, başlangıçta >128 µg/mL'lik tobramisin MIC'leri ile *P. aeruginosa* izolatlarına sahip çoğu hasta TOBI ile tedaviyi takiben akciğer fonksiyonunda iyileşme göstermiştir. Başlangıçta ≥128 µg/mL'lik bir MIC ile *P. aeruginosa* izolatına sahip hastaların klinik bir yanıt gösterme olasılığı daha düşüktür. Bununla birlikte, plasebo kontrollü çalışmalarda TOBI kullanırken ≥128 µg/mL MIC ile izolat edinmiş 13 hastadan yedisi (%54) pulmoner fonksiyonda iyileşme göstermiştir.

İn vitro ve/veya klinik çalışma deneyimine dayalı olarak, CF'de pulmoner enfeksiyonlarla ilişkili organizmaların TOBI tedavisine aşağıdaki şekilde yanıt vermesi beklenebilir.

Duyarlı	*Pseudomonas aeruginosa* *Haemophilus influanzae* *Staphylococcus aureus*
Duyarlı değil	*Burkholderia cepacia* *Stenotrophomonas maltophilia* *Alcaligenes xylosoxidans*

Klinik çalışmalarda TOBI 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 CF hastalarından izole edilen *P. aeruginosa*'da tespit edilen en baskın aminoglikozidaz direnç mekanizması, tüm aminoglikozidlere genel bir duyarlılık eksikliği olarak tanımlanan impermeabilitedir. CF 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 FEV_1 değeri ön görülen normal değerin %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 TOBI uygulanmıştır (bkz Tablo 1).

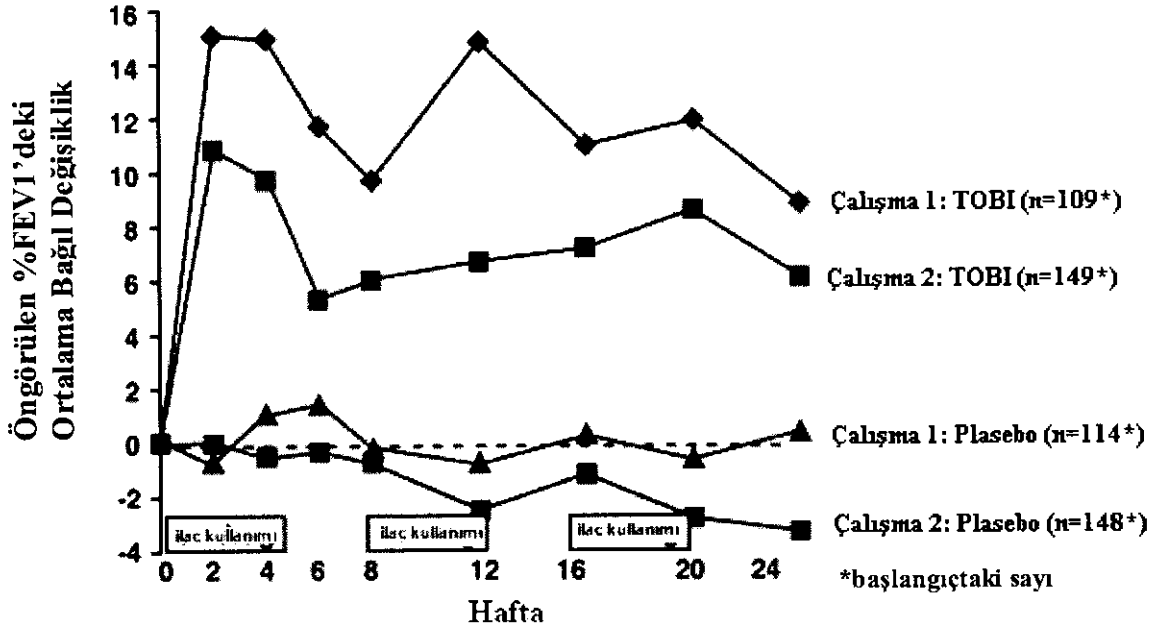
Tablo 1 Klinik çalışmalardaki doz rejimleri

	Siklus 1		**Siklus 2**		**Siklus 3**	
	28 gün	**28 gün**	**28 gün**	**28 gün**	**28 gün**	**28 gün**
TOBI rejimi n=258	TOBI 300 mg BID + standart bakım	standart bakım	TOBI 300 mg BID + standart bakım	standart bakım	TOBI 300 mg BID + standart bakım	standart bakım
Plasebo rejimi n=262	Plasebo BID + standart bakım	standart bakım	Plasebo BID + standart bakım	standart bakım	Plasebo BID + standart bakım	standart bakım

Tüm hastalara kistik fibroz hastaları için önerilen ve oral ve parenteral anti-psödomonal tedavi, β2 agonisti, kromolin, inhaler steroid ve hava yolu klirens yöntemlerini içeren standart tedaviye ek olarak TOBI veya plasebo (tatlandırıcı olarak 1.25 mg kinin) verilmiştir. Ayrıca hastaların yaklaşık %77'sine dornaz alfa (Pulmozyme®, Genentech) ile eş zamanlı tedavi uygulanmıştır.

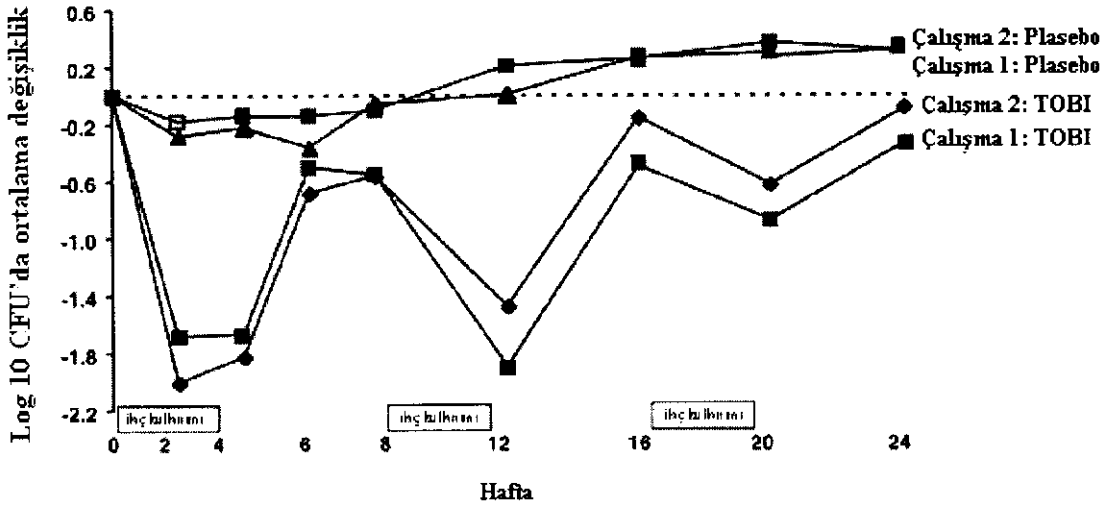
Her çalışmada TOBI ile tedavi edilen hastaların solunum fonksiyonlarında anlamlı düzeyde iyileşme gözlenmiştir. Çalışma 1'de 24 haftalık süre içerisinde TOBI grubunda FEV_1'de başlangıca göre yaklaşık %11'lik bir ortalama artış gözlenirken plasebo hastalarında ortalama değişiklik olmamıştır. Çalışma 2'de TOBI ile tedavi edilen hastalarda FEV_1'de yaklaşık %7 ortalama artış kaydedilirken plasebo ile tedavi edilen hastalarda yaklaşık %1 ortalama azalma kaydedilmiştir. Şekil 12-1 her iki çalışmada da 24 haftalık dönemde FEV_1'deki ortalama bağıl değişikliği göstermektedir. İlaç kullanılmayan 28 günlük dönemlerde ortalama FEV_1 başlangıcın üzerinde seyretmiş, fakat bazen tersine de dönebilmiştir.

Şekil 1 **Başlangıçtaki %FEV_1'e göre bağıl değişiklik**



Her çalışmada TOBI 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 1).

Şekil 2 **log_{10} CFU'larda başlangıca göre mutlak değişiklik**



TOBI ile tedavi edilen hastalar ortalama 5.1 gün hastanede yatarken bu oran plasebo ile tedavi edilen hastalarda 8.1 olmuştur. TOBI 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 TOBI 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 TOBI tedavilerini tamamlamıştır.

Akciğer fonksiyonundaki kaybın oranı çift kör randomize tedavi döneminde TOBI tedavisinin başlatılmasından sonra plasebo hastalarındakine kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ortalama akciğer fonksiyonu değerleri, TOBI tedavisinin başlangıcında kaydedilenlerden yüksek (ortalama FEV_1'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 TOBI tedavisi sırasında -%2.53 bulunmuştur (p=0.0001).

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Tobramisin içeren TOBI, katyonik polar bir molekül olup ve epitel membranlardan kolayca geçemez.

TOBI özel olarak inhalasyon yoluyla uygulanmak üzere formüle edilmiştir. TOBI'nin biyoyararlanımı nebülizör performansı ve hava yolu patolojisine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. TOBI uygulamasını takiben, tobramisin özellikle hava yolunda konsantre halde bulunur

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

Balgam konsantrasyonları:
İlk 300 mg TOBI dozunun inhalasyonundan on dakika sonra balgamdaki ortalama tobramisin konsantrasyonu 1,237 µg/g bulunmuştur (35 ila 7,414 µg/g aralığında). Tobramisin balgamda birikmez; 20 haftalık TOBI rejimi tedavisinden sonra tobramisinin inhalasyondan 10 dakika sonraki ortalama balgam konsantrasyonu 1,154 µg/g (aralık: 39 ila 8,085 µg/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 TOBI dozunun inhalasyonundan 1 saat sonraki ortalama serum tobramisin konsantrasyonu 0.95 µg/mL bulunmuştur (aralık: kantitasyon sınırının altında [BLQ] – 3.62 µg/mL). Yirmi haftalık TOBI tedavisinden sonra doz

uygulamasından 1 saat sonraki ortalama serum tobramisin konsantrasyonu 1.05 µg/mL bulunmuştur (aralık: BLQ - 3.41 µg/mL).

Dağılım:
TOBI 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 serumdan eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir. Tobramisinin %10'undan azı plazma proteinlerine bağlıdır.

TOBI 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:
TOBI, 6 yaşın altındaki hastalarda kullanılmamalıdır.

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Preklinik veriler güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite veya üreme toksisitesi çalışmaları ışığında insanlardaki başlıca tehlikenin renal toksisite ve ototoksisite olduğunu göstermiştir. Tekralanan 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.

TOBI'nin karsinojenik potansiyelini araştıran iki yıllık bir sıçan inhalasyon toksikolojisi çalışması tamamlanmıştır. Sıçanlar 95 hafta boyunca günde 1.5 saat süresince TOBI'ye maruz bırakılmıştır. Sıçanlarda 35 µg/mL'ye varan serum tobramisin düzeyleri bulunurken, klinik çalışmalarda kistik fibroz hastalarında maksimum 3.62 µg/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 (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
pH ayarlaması için sülfürik asit ve sodyum hidroksit
Nitrojen (işlem yardımcısı)

6.2. Geçimsizlikler

TOBI, nebülizör içinde diğer ilaçlarla seyreltilmemeli veya karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

Ampulun açılmasından hemen sonra tüm içeriği kullanılmalıdır (bkz. 6.6).

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2 – 8°C arasında buzdolabında ve orijinal kutusunda saklayınız. TOBI yoğun ışığa karşı hassastır.

Buzdolabından çıkartıldıktan sonra veya buzdolabının bulunmadığı ortamlarda, TOBI torbaları (kapalı veya açık), 25°C'nin altında en fazla 28 gün saklanabilir.

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

28 günden uzun süreyle oda sıcaklığında saklanmışsa kullanılmamalıdır. TOBI ampulleri yoğun ışığa maruziyetten korunmalıdır.

Buzdolabında saklanmaması halinde normalde hafif sarı renkli olan TOBI'nin zamanla rengi koyulaşabilir; fakat ürün önerilen saklama koşullarında saklandığı müddetçe renk değişikliği ürünün kalitesinde değişiklik olduğunu göstermez.
Açıldıktan sonra ampulün tüm içeriği kullanılmalıdır; açılmış ampuller asla yeniden kullanılmak üzere saklanmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

TOBI, 5 mL tek kullanımlık düşük yoğunluklu polietilen ampuller içinde bulunur. Bir dış karton kutu içinde plastik bölmelere dizili her biri 14 ampul içeren 4 kapalı folyo torba şeklinde toplam 56 ampul vardır.

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 ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri
34912 Kurtköy - İstanbul
Tel no: 0216 560 10 00
Faks no:0216 482 64 08

8. RUHSAT NUMARASI

123/31

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 10.10.2007
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

-