

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KFİBROGEN 300 mg/4 ml nebulizasyon çözeltisi

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tobramisin 300 mg (5 ml'lik her ampulde)

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür 4,5 mg

Sodyum hidroksit (pH ayarı için) k.m.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Nebülizasyon İçin Çözelti İçeren Tek Kullanımlık BFS Ampul

Berrak renksiz veya hafif sarımsı renkli çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

KFİBROGEN, *Pseudomonas aeruginosa* kaynaklı kistik fibröz hastalarının tedavisinde endike olan inhalasyon yoluyla uygulanan bir aminoglikozid antibakteriyel ilaçtır. Altı yaşın altındaki hastalarda, bir saniyede tahmini zorlu ekspiratuar hacmi (FEV1) %40'tan az veya %80'den fazla olan hastalarda veya *Burkholderia cepacia* bakterisi bulaşmış hastalarda güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Altı yaş ve üzeri hastalar için önerilen KFİBROGEN dozu, ilacın 28 gün uygulandığı ve ardından 28 gün kesildiği tekrarlanan döngüler halinde günde iki kez oral inhalasyon yoluyla tek kullanımlık bir ampul (300 mg/4 mL) uygulamasıdır. Dozlar mümkünse 12 saatte bir ve en az 6 saat arayla alınmalıdır.

KFİBROGEN'in 300 mg/4 mL dozu hastanın yaşından veya kilosundan bağımsız olarak aynıdır. KFİBROGEN altı yaşından küçük hastalarda araştırılmamıştır.

Hastanın bir dozu atlaması durumunda, ilgili dozu planlanan bir sonraki dozdan en geç 6 saat öncesine kadar mümkün olan en kısa sürede alması gerekir. Sonraki doza 6 saatten az

kalmışsa, planlanan sonraki dozu beklemelidir.

Uygulama şekli:

KFİBROGEN, folyo ambalaj içinde yer alan, her biri 4 ml çözelti içerisinde 300 mg tobramisin içeren tek dozluk, kullanıma hazır ampuller şeklinde satılır. KFİBROGEN, PARI Vios Hava kompresörü bulunan elde taşınan PARI LC PLUS Yeniden Kullanılabilir Nebülizatör kullanılarak oral inhalasyon yoluyla uygulanır. Uygulama yaklaşık 15 dakika sürer ve nebülizatörün çıkışından en az bir dakika süreyle püskürtme meydana gelene kadar devam eder. KFİBROGEN, nebülizatör içinde dornaz alfa veya diğer ilaçlarla seyreltilmemeli veya karıştırılmamalıdır. KFİBROGEN subkutan, intravenöz veya intratekal uygulama için değildir.

KFİBROGEN'in nasıl uygulanacağı ile ilgili diğer hasta talimatları Kullanma Talimatında verilmiştir

KFİBROGEN bulanıksa, çözeltide partiküller varsa veya 28 günden uzun süre oda sıcaklığında saklanmışsa kullanılmamalıdır.

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 KFİBROGEN'de doz değişikliği yapılması yönünde veya aleyhinde önerileri destekleyen veri mevcut değildir. (bkz Bölüm 4.4. nefrotoksisite bölümü).

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda veya eşzamanlı parenteral tobramisin ile tedavi edilen hastalarda serum tobramisin konsantrasyonları tedavi eden doktorun kararı doğrultusunda izlenmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

Altı yaşın altındaki pediyatrik kistik fibröz hastalarında KFİBROGEN'in, güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır.

Geriatrik popülasyon (≥ 65 yaş): KFİBROGEN ile yapılan klinik çalışmalara 65 yaş ve üzeri hastalar dahil edilmemiştir. Tobramisinin büyük ölçüde böbrek yoluyla atıldığı bilinmektedir ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bu ilaca karşı advers reaksiyon riski artabilir. Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarının azalma olasılığı daha yüksek olduğundan, böbrek fonksiyonlarının izlenmesi yararlı olabilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

KFİBROGEN aminoglikozitlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen

hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Ototoksisite

KFİBROGEN kullanımına bağlı ototoksisite:

İşitsel veya vestibüler fonksiyon bozukluğu olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalara KFİBROGEN reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Kontrollü klinik çalışmalarda odyometrik değerlendirmeler ve işitsel advers olay bildirimleriyle belirlenen ototoksisite bulguları tobramisin ve plasebo arasında benzer bulunmuştur. Klinik çalışmalar sırasında tobramisin ile tedavi edilen iki hastada (%1,1) ve plasebo ile tedavi edilen bir hastada (%0,9) işitme kaybı bildirilmiştir. Buna ek olarak, tobramisin ve plasebo ile tedavi edilen benzer sayıda hastada baş dönmesi ve vertigo (her ikisi de vestibüler tipte ototoksisitenin belirtileri olabilir) gözlenmiştir. Klinik çalışmalarda baş dönmesi tobramisin ile tedavi edilen iki (%1,1) ve plasebo ile tedavi edilen bir hastada (%0,9) görülmüş; vertigo ise tobramisin ile tedavi edilen iki hastada (%1,1) görülürken plasebo ile tedavi edilen hastalarda görülmemiştir. Tobramisin hastalarının hiçbirisi işitme kaybı, baş dönmesi veya vertigo nedeniyle tedavilerini bırakmamıştır.

Kulak çınlaması ototoksisitenin öncü semptomu olabilir. tobramisin ile yapılan klinik çalışmalar sırasında hastalarda kulak çınlaması bildirilmemiştir, ancak inhale tobramisin çözeltileri ile gözleendiğinden (bkz. 4.8 İstenmeyen Etkiler), bu semptomun başlangıcına dikkat edilmelidir. Parenteral aminoglikozidlerle hem işitsel hem de vestibüler toksisite şeklinde seyreden ototoksisite bildirilmiştir. Vestibüler toksisite semptomları vertigo, ataksi veya baş dönmesi olabilir. İşitsel veya vestibüler fonksiyon bozukluğu olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalar tobramisin kullanırken yakından izlenmelidir. İzleme yöntemi odyometrik değerlendirmeleri ve serum tobramisin düzeylerinin ölçülmesini içerebilir. Ototoksisite gözlenirse, muhtemelen tobramisinin bırakılması da dahil olmak üzere hasta tıbbi olarak uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Mitokondriyal DNA Varyantlarına Bağlı Ototoksisite Riski

Başta m.1555A>G varyantı olmak üzere mitokondride kodlanan 12S rRNA geninde (MT-RNR1) belirli varyantlar taşıyan hastalarda aminoglikozid kullanımına bağlı ototoksisite olguları gözlenmiştir. Bazı hastalarda serum aminoglikozid düzeyleri önerilen aralıkta olsa bile ototoksisite meydana gelmiştir. Mitokondriyal DNA varyantları genel ABD nüfusunun %1'inden azında görülür ve ototoksisite gelişebilecek varyant taşıyıcılarının oranı ve ototoksisitenin şiddeti bilinmemektedir. Annede aminoglikozid kullanımına bağlı ototoksisite öyküsü veya hastanın bilinen bir mitokondriyal DNA varyantı taşıması durumunda, kalıcı işitme kaybı riskindeki artış enfeksiyonun şiddetinden ve güvenli ve etkili alternatif tedavilerin bulunmamasından daha önemli olmadıkça aminoglikozidler dışındaki alternatif tedaviler düşünülmelidir.

Nefrotoksisite

Renal fonksiyon bozukluğu olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalara KFİBROGEN reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Tobramisin klinik çalışmaları sırasında nefrotoksisite görülmemiştir ancak sınıf olarak aminoglikozidlerle ilişkilendirilmiştir. Renal fonksiyon bozukluğu olduğu bilinen veya şüphelenilen ya da tobramisin ile eşzamanlı nefrotoksik ilaç alan hastalarda, tedavi eden

doktorun kararına bağı olarak serum tobramisin konsantrasyonları ve böbrek fonksiyonuna ilişkin laboratuvar ölçümleri yapılmalıdır. Nefrotoksisite gelişirse, serum konsantrasyonları 2 mcg/mL'nin altına düşene kadar tobramisinin kesilme olasılığı da dahil olmak üzere hasta tıbbi olarak uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Yirmi altı (%14) tobramisin hastasında ve 15 (%13) plasebo hastasında serum kreatinin düzeylerinin başlangıç düzeyine göre en az %50 arttığı görülmüştür. Yirmi altı tobramisin hastasından 17'sinin takip değerleri kaydedilmiştir ve tüm hastaların serum kreatinin değerleri normal laboratuvar aralıklarına düşmüştür. Tobramisin ile tedavi sırasında serum kreatinin düzeyinde artış görülen hastaların böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir.

Nöromüsküler Bozukluklar

KFİBROGEN kas bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Nöromüsküler fonksiyon üzerindeki potansiyel kürar benzeri etkileri nedeniyle tobramisin de dahil olmak üzere aminoglikozidler kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilir. Nöromüsküler blokaj, solunum yetmezliği ve uzun süreli solunum felci, myastenia gravis veya Parkinson hastalığı gibi altta yatan nöromüsküler bozuklukları olan hastalarda daha yaygın görülebilir. Eşzamanlı nöromüsküler blokör ajanlar alan hastalarda da uzamış solunum felci meydana gelebilir. Nöromüsküler blokaj meydana gelirse, kalsiyum tuzları uygulanarak tersine çevrilebilir ancak mekanik yardım gerekebilir.

Bronkospazm

Tobramisin inhalasyonu ile bronkospazm bildirilmiştir. KFİBROGEN ile yapılan klinik çalışmalarda, tobramisin ile tedavi edilen bir hastada (%0,5) bronkospazm gözlenirken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda görülmemiştir. Hırıltılı solunum, KFİBROGEN ile tedavi edilen 10 (%5) hastada ve plasebo ile tedavi edilen 4 (%4) hastada meydana gelmiştir. Bronkospazm ve hırıltılı solunum tıbbi olarak uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Laboratuvar testleri

Odyogram

Tobramisin inhalasyon çözeltileri ile yapılan klinik çalışmalarda, işitme duyusunun 8000 Hz'e kadar değerlendirildiği odyometrik testlerde işitme kaybı tespit edilmemiştir. Hekimler, işitsel fonksiyon bozukluğuna dair herhangi bir bulgu gösteren veya işitsel fonksiyon bozukluğu açısından yüksek risk altında olan hastalar için odyogram istemelidir. Kulak çınlaması ototoksitenin öncü semptomu olabilir ve bu nedenle bu semptomun başlangıcı konusunda dikkatli olunmalıdır.

Serum Konsantrasyonları

Böbrek fonksiyonu normal olan ve tobramisin ile tedavi edilen hastalarda, serum tobramisin konsantrasyonları doz uygulamasından bir saat sonra yaklaşık 0,06-1,89 mcg/mL arasında değişir ve rutin izleme gerekmez. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan veya eşzamanlı parenteral tobramisin ile tedavi edilen hastalarda serum tobramisin konsantrasyonları tedavi eden hekimin kararına bağı olarak izlenmelidir.

Serum tobramisin konsantrasyonu parmaktan kan alma yöntemiyle değil, sadece damar yolu açılarak izlenmelidir. Parmak derisinin tobramisin ile kontaminasyonu, ilacın serum düzeylerinin ölçümünde yanlışlıkla artışa yol açabilir. Testten önce el yıkandığında bile bu kontaminasyon tamamen önlenemez.

Böbrek Fonksiyonu

Tobramisin ile yapılan klinik çalışmalarda, ne tobramisin grubunda (n=26, %14) ne de plasebo grubunda (n=15, %13) serum kreatinin düzeyinde başlangıca göre en az %50 artış olan hastaların yüzdesinde herhangi bir dengesizlik tespit edilmemiştir. İdrar ve böbrek fonksiyonlarına ilişkin laboratuvar testleri, tedaviyi yürüten doktorun kararı doğrultusunda yapılmalıdır.

Embriyo-Fetal Toksisite

Gebe kadınlara uygulandığında aminoglikozidler fetal hasara neden olabilir. Aminoglikozidler plasentayı geçer ve streptomisin, in utero maruz kalan pediatrik hastalarda tam, geri dönüşümsüz, bilateral konjenital sağırılık ile ilgili birkaç bildirimle ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, inhalasyon yoluyla uygulamayı takiben tobramisinin sistemik emiliminin minimum düzeyde olması beklenmektedir. Gebelik sırasında KFİBROGEN kullanan veya KFİBROGEN kullandığı sırada gebe kalan hastalar fetüs için taşıdığı potansiyel tehlike konusunda bilgilendirilmelidir.

Sistemik Aminoglikozidlerin Eşzamanlı Kullanımı

Eşzamanlı KFİBROGEN ve parenteral aminoglikozid tedavisi alan hastalar, sınıf olarak aminoglikozidlerle ilişkili toksisiteler açısından klinik açıdan uygun şekilde izlenmelidir. Serum tobramisin düzeyleri izlenmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Nörotoksik, Nefrotoksik veya Ototoksik Potansiyeli Olan İlaçlar

KFİBROGEN ile eşzamanlı ve/veya sıralı olarak nörotoksik, nefrotoksik veya ototoksik potansiyeli olan diğer ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.

Diüretikler

Bazı diüretikler serum ve doku antibiyotik konsantrasyonlarını değiştirerek aminoglikozid toksisitesini artırabilir. Bu nedenle KFİBROGEN etakrinik asit, furosemid, üre veya intravenöz mannitol ile eşzamanlı uygulanmamalıdır. İnhalasyon yoluyla alınan mannitol ile KFİBROGEN arasındaki etkileşim değerlendirilmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Herhangi bir veri yoktur.

Gebelik dönemi

Aminoglikozid fetüse zarar verebilir. Yayınlanmış literatürde gebe bir kadına uygulandığında bir aminoglikozid olan streptomisin kullanımının tam, geri dönüşümsüz, bilateral konjenital sağırlığa neden olabileceği bildirilmiştir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). KFİBROGEN'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin, ilaca bağlı majör doğum kusuru, düşük veya advers maternal veya fetal sonuç riski hakkında bilgi verebilecek veri bulunmamakla birlikte, inhalasyon uygulamasını takiben tobramisinin sistemik emiliminin minimum olması beklenir. Hamilelikte anne için kistik fibröz ile ilişkili riskler bulunmaktadır (bkz. Klinik Hususlar). Tobramisinin organogenez sırasında gebe sıçanlara ve tavşanlara deri altından

uygulandığı hayvan üreme çalışmalarında advers gelişimsel sonuçlar görülmemiştir; ancak bu çalışmalarda doğan yavrularda ototoksiste değerlendirilmemiştir. Gebe kadın, fetus için mevcut potansiyel risk konusunda bilgilendirilmelidir.

Endike olduğu popülasyonlarda arka planda tahmini majör doğum kusurları ve düşük riski bilinmemektedir. Tüm gebeliklerin arka planında doğum kusuru, düşük veya diğer advers sonuç riski bulunur. ABD genel popülasyonunda klinik olarak tanınan gebeliklerde majör doğum kusuru ve düşük oranlarına yönelik tahmini risk sırasıyla % 2 ila 4 ve %15 ila 20'dir.

Klinik Hususlar

Hastalıkla İlişkili Maternal ve/veya Embriyo/Fetal Risk

Kistik fibroz erken doğum riskini artırabilir.

Laktasyon dönemi

Oral inhalasyon yoluyla KFİBROGEN uygulamasını takiben tobramisin insan veya hayvan sütünde bulunduğu, emzirilen bebek üzerindeki etkilerine veya süt üretimi üzerindeki etkilerine dair herhangi bir veri bulunmamaktadır. Emziren kadınlarda tobramisin diğer formülasyonlarına ilişkin sınırlı sayıda yayınlanmış veri, tobramisin insan sütünde bulunduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, inhalasyon yoluyla uygulamayı takiben tobramisin sistemik emiliminin minimum düzeyde olması beklenmektedir. Tobramisin emzirilen bebeğin bağırsak florasında değişikliğe neden olabilir. Emzirmenin gelişimsel ve sağlık açısından faydalarının yanı sıra annenin KFİBROGEN'e olan klinik ihtiyacı ve KFİBROGEN'in veya annenin altta yatan rahatsızlığının emzirilen çocuk üzerindeki olası advers etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

Klinik Hususlar

Tobramisin bağırsak florasında değişikliğe neden olabilir. Anneye emzirdiği bebeğini sulu veya kanlı dışkı ve kandidiyaz (pamukçuk, bebek bezi döküntüsü) açısından izlemesi tavsiye edilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Inhalasyon yoluyla alınan tobramisin ile üreme toksikolojisi çalışmaları yapılmamıştır. Bununla birlikte, tobramisin organogenez sırasında 100 (sıçan) veya 20 (tavşan) mg/kg/gün'e kadar dozlarda subkütan uygulanması advers gelişimsel sonuçlarla ilişkilendirilmemiştir. Subkütan >40 mg/kg/gün dozlarda tobramisin anne tavşanlarda ciddi toksiste yaratmış ve advers gelişimsel sonuçların değerlendirilmesini engellemiştir. Tobramisin ile yapılan klinik dışı üreme toksisitesi çalışmalarında yavrularda ototoksiste değerlendirilmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik araştırmalar çok çeşitli koşullar altında yürütüldüğünden ilacın klinik araştırmalarında gözlemlenen advers reaksiyon oranları, başka bir ilacın klinik araştırmalarındaki oranlarla doğrudan karşılaştırılamaz ve pratikte gözlemlenen oranları yansıtmayabilir.

Aşağıda açıklanan veriler 305 kistik fibröz hastası ile yürütülen iki plasebo kontrollü çalışmadaki tobramisin maruziyeti ile ilgilidir. Tobramisin alan hastaların yaşları 6 ila 31 arasında değişmiştir.

Sekiz hafta süreli 1. çalışmada toplam dört hafta ilaç tedavisi ve dört hafta ilaca ara verilerek 29 hastaya tobramisin ve 30 hastaya plasebo uygulanmıştır. Tüm hastalar 30 yaşın altındadır (yaş ortalaması 12,6) ve %46'sı kadındır. Hastaların %52,5'i 6-12 yaş aralığında, %30,5'i ise 13-17 yaş aralığındadır. Hastaların yalnızca %16,5'i yetişkindir (>17 yaş). Hastaların %80'ine kronik olarak *Pseudomonas aeruginosa* bulaşmışken, %20,3'üne çalışma sırasında başlangıçta veya aralıklı olarak *Pseudomonas aeruginosa* bulaşmıştır.

Plasebo grubunda 1. çalışmayı bırakan hasta sayısı tobramisin grubuna kıyasla daha fazladır (sırasıyla %23 [7/30] ve %3,4 [1/29]). Plasebo grubunda beş hasta pulmoner alevlenmeler ve solunum bozuklukları gibi tedavi sırasında ortaya çıkan advers olaylar (TEAE'ler) nedeniyle çalışmayı bırakırken, tobramisin grubunda hiçbir hasta çalışmayı bırakmamıştır.

24 hafta süreli 2. çalışmada, dört haftalık ilaçlı-ilaçsız üç döngü halinde 161 hastaya tobramisin, 85 hastaya ise plasebo verilmiştir. Tüm hastalar 46 yaşın altındadır (yaş ortalaması 14,8) ve %45'i kadındır. Hastaların %41'i 6-12 yaş aralığında, %29'u ise 13-17 yaş aralığındadır. Hastaların yalnızca %30'u yetişkindir (>17 yaş). Hastaların %87'sinde kronik *P. aeruginosa* kolonizasyonu tespit edilmiştir. Çalışma sırasında sadece %13'ünde başlangıçta veya aralıklı olarak *P. aeruginosa* enfeksiyonu görülmüştür.

Plasebo grubunda 2. çalışmayı bırakan hasta sayısı tobramisin grubuna kıyasla daha fazladır (sırasıyla %9,4 [8/85] ve %4,3 [7/161]). Bu hastalardan tobramisin grubundaki 3 hasta (%1,9) ile plasebo grubundaki 2 hasta (%2,4) TEAE nedeniyle çalışmadan çekilmiştir. Hastaların çalışma ilacını bırakmasına neden olan en yaygın TEAE'ler solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklardır.

Bildirilen en yaygın advers olaylar, değerlendirilen hasta popülasyonunda altta yatan hastalıkla tutarlı olarak solunum bozukluklarıdır ve bunlar hem tobramisin hem de plasebo ile tedavi edilen hastalar arasında benzer oranda dağılmıştır. Tobramisin ile tedavi edilen hastaların en az %5'inde ve plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla %2'den fazla oranda bildirilen advers reaksiyonlar zorlu ekspiratuar hacimde azalma, raller, alyuvar sedimentasyon hızında artış ve disfonidir (Tablo 1).

Tablo 1: Tobramisin Hastalarının $\geq$ %2'sinde Görülen Seçilmiş Tedaviye Bağlı Gelişen Advers Reaksiyonları Olan Hastalar

Advers Reaksiyonlar	Tobramisin N = 190 (%)	Plasebo N=115 (%)
Azalmış zorlu ekspiratuar hacim	59 (%31)	33 (%29)
Raller	36 (%19)	18 (%16)
Alyuvar sedimentasyon hızında artış	16 (%8)	6 (%5)
Disfoni	11 (%6)	2 (%2)
Hırıltılı solunum	10 (%5)	4 (%4)
Epistaksi	6 (%3)	0
Faringolaringeal ağrı	5 (%3)	2 (%2)
Bronşit	5 (%3)	1 (%1)
Bademcik iltihabı	4 (%2)	0
Diyare	3 (%2)	1 (%1)
Eozinofili	3 (%2)	0

İmmünoglobulinlerde artış	3 (%2)	0
---------------------------	--------	---

Pazarlama Sonrası Deneyim

Tobramisin inhalasyon çözeltisinin onay sonrası kullanımı sırasında aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu reaksiyonların büyüklüğü bilinmeyen bir popülasyondan gönüllü olarak bildirilmiş olması nedeniyle, sıklığın güvenilir şekilde öngörülmesi veya ilaç maruziyetiyle nedensel bir ilişki oluşturulması her zaman mümkün değildir.

Kulak ve iç kulak hastalıkları: İşitme kaybı, Kulak çınlaması

Deri ve deri altı doku hastalıkları: Aşırı duyarlılık, kaşıntı, ürtiker, döküntü

Sinir sistemi hastalıkları: Afoni, disguzi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları: Bronkospazm, orofaringeal ağrı.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları: İştah kaybı

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

Klinik çalışmalarda KFİBROGEN ile doz aşımı bildirilmemiştir. İntravenöz tobramisin dozu aşımından kaynaklanan akut toksisite bulgu ve semptomları baş dönmesi, kulak çınlaması, vertigo, yüksek tonda işitme keskinliği kaybı, solunum yetmezliği, nöromusküler blokaj ve böbrek yetmezliği olabilir. İnhalasyon yoluyla uygulama sonrasında tobramisin sistemik biyoyararlanımı düşüktür. Oral uygulamayı takiben tobramisin önemli ölçüde emilmez. Serum tobramisin konsantrasyonları doz aşımının izlenmesinde yardımcı olabilir.

Doz aşımından şüphelenilen tüm olgularda, hekimler etkili tedavi hakkında bilgi almak için Bölgesel Zehir Kontrol Merkezi ile temasa geçmelidir.

Herhangi bir doz aşımı durumunda, ilaç dağılımındaki değişiklikler nedeniyle ilaç etkileşimleri olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

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

Etki Mekanizması

Bir aminoglikozid antibakteriyel ajan olan tobramisin, esas olarak bakteri hücreesindeki protein sentezini bozarak etki gösterir ve sonuçta hücrenin ölümüne yol açar. Tobramisin, *P. aeruginosa* da dahil olmak üzere çok çeşitli gram-negatif bakterilere karşı aktivite gösterir. Bakteri üremesini inhibe etmek için gereken minimum inhibitör konsantrasyonda (MİK) veya üzerinde bakterisidal etki gösterir.

Direnç Mekanizması

KF hastalarından izole edilen *P. aeruginosa*'nın tobramisine karşı direncinin baskın mekanizması geçirimsizliktir ve bunu daha az oranda enzimatik modifikasyon ve kümülatif olarak *P. aeruginosa*'nın tobramisine karşı duyarlılığının azalmasına yol açan diğer mekanizmalar izler.

Çapraz Direnç

Aminoglikozidler arasında çapraz direnç bulunmakla birlikte değişkendir.

Direnç Gelişimi

Bir klinik çalışmada altı ay boyunca tobramisin ile tedavi, test edilen *P. aeruginosa* izolatlarının çoğunun duyarlılığını etkilememiştir; ancak bazı hastalarda minimum inhibitör konsantrasyonlarda (MİK) artışlar kaydedilmiştir. Bu bilginin klinik önemi kistik fibröz hastalarının tedavisinde net olarak belirlenememiştir.

Duyarlılık Testi

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarı, yerel hastanelerde ve kliniklerde kullanılan antimikrobiyal ilaçların *in vitro* duyarlılık testi sonuçlarının kümülatif sonuçlarını, nozokomiyal ve toplum kökenli patojenlerin duyarlılık profilini tanımlayan periyodik raporlar halinde hekimlere iletmelidir. Bu raporlar, hekime en etkili antimikrobiyal ilacı seçmesinde yardımcı olmalıdır.

Duyarlılık Test Teknikleri

Seyreltme Teknikleri

Test edilen bakterinin üremesini inhibe edecek minimum tobramisin inhibitör konsantrasyonunu (MİK) belirlemek için kantitatif yöntemler kullanılabilir. MİK, bakterilerin tobramisine karşı duyarlılığının tahmin edilmesini sağlar. MİK, standartlaştırılmış bir prosedür kullanılarak belirlenmelidir. Standartlaştırılmış prosedürler standartlaştırılmış inokulum konsantrasyonları ve standartlaştırılmış tobramisin tozu konsantrasyonlarının kullanıldığı bir seyreltme yöntemi (besiyeri veya agar) veya eşdeğerine dayanır.

Yayılma Teknikleri

Bölge çaplarının ölçülmesini gerektiren kantitatif yöntemler de bakterilerin antimikrobiyal bileşiklere karşı duyarlılığının tekrarlanabilir şekilde tahmin edilmesini sağlar. Bu tür standartlaştırılmış prosedürlerden birinde standartlaştırılmış inokulum konsantrasyonlarının kullanılması gerekir. Bu prosedürde bakterilerin tobramisine duyarlılığını test etmek için 10 mcg tobramisin emdirilmiş kağıt diskler kullanılır.

Duyarlılık Testi Yorumlama Kriterleri

İnhalasyon yoluyla alınan tobramisin için *in vitro* duyarlılık testi yorumlama kriterleri belirlenmemiştir. *In vitro* MİK ve/veya disk yayılma duyarlılık testi sonuçlarının inhalasyon yoluyla uygulanan tobramisin test edilen bakterilere karşı klinik etkililiğiyle ilişkisi izlenmelidir.

Duyarlılık Testi Kalite Kontrol Parametreleri

Bakteriyel izolatların tobramisine duyarlılığını test eden laboratuvarların duyarlılık testinin doğru sonuç verip vermediğini belirleyebilmeleri için tobramisin için *in vitro* duyarlılık testi kalite kontrol parametreleri mevcuttur. Standartlaştırılmış dilüsyon teknikleri ve yayılma yöntemlerinde, laboratuvar prosedürlerinin teknik yönlerini izlemek için laboratuvar kontrol bakterilerinin kullanılması gerekir. Standart tobramisin tozu aşağıdaki MİK değerlerini sağlamalı ve 10 mcg tobramisin diski belirtilen kalite kontrol suşlarıyla aşağıdaki bölge

aplarını oluşturmalıdır (Tablo 2).

Tablo 2: Tobramisin için Kabul Edilebilir Kalite Kontrol Aralıkları

Bakteri	MİK Aralığı (mcg/mL)	Disk Yayılma Bölgesi apı (mm)
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i> ATCC 27853	0,25-1	19-25

Diğer

KFİBROGEN ile yapılan klinik çalışmalarda *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* veya *Staphylococcus aureus* gibi diğer bakteriyel solunum patojenlerinin tedavi kaynaklı izolasyonunda plaseboya göre herhangi bir eğilim gözlenmemiştir. Klinik alışmalarda KFİBROGEN tedavi döngüsünün sonunda balgamda *Candida spp* izolasyonunda hafif bir artış olmuştur.

Karsinogenez, Mutagenез, Fertilite Bozukluğu

Tobramisin inhalasyon çözeltisinin karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için yapılan iki yıllık bir sıçan inhalasyon toksikolojisi çalışması tamamlanmıştır. Sıçanlar 95 hafta boyunca günde 1,5 saate kadar tobramisine maruz bırakılmıştır. Sıçanlarda serum tobramisin düzeylerinin 35 mcg/mL'ye kadar çıktığı ölçölmüştür; bu değer klinik çalışmalarda kistik fibröz hastalarında gözlenen ortalama 1 mcg/mL maruziyet düzeyinin 35 katıdır. Herhangi bir tümör çeşidinin insidansında ilaca bağlı bir artış görölmemiştir.

Ayrıca, tobramisin bir dizi *in vitro* ve *in vivo* teste genotoksisite açısından değerlendirilmiştir. Beş test suşu ile yapılan Ames bakteriyel reversiyon testinde, tüm suşlarda metabolik aktivasyon olsun ya da olmasın ters evrim geçirenlerde önemli bir artış görölmemiştir. Fare lenfoma ileri mutasyon testinde Tobramisin negatif çıkmış, in hamster yumurtalık hücrelerinde kromozomal aberasyonları indöklememiş ve fare mikronökleus testinde negatif çıkmıştır.

Tobramisinin 100 mg/kg'a kadar subkütan uygulaması erkek veya dişi sıçanlarda çiftleşme davranışını etkilememiş veya fertilite bozukluğuna neden olmamıştır.

Klinik alışmalar

P. aeruginosa kaynaklı kistik fibröz hastalarında 306 hastanın randomize edildiği ve dozlandığı iki, çift kör, randomize, plasebo kontrollö, paralel grup klinik çalışması (1. Çalışma ve 2. Çalışma) yürötlölmüştür. Bu çalışmalarda kullanılan ilaç formölasyonunun ozmolalitesi piyasaya sürölecek üründen farklıdır. Plasebo kontrollö çalışmalarda belirlenen etkililik ve güvenliği desteklemek için, piyasaya sürölecek ilaca köprü olarak ek bir çalışma yürötlölmüştür. Köprü çalışmasında, 324 kistik fibröz hastasında 4 haftalık tedavi boyunca Tobramisine benzer ozmolalitede aerosol haline getirilmiş Tobramisin İnhalasyon özeltisinin etkililiği ve tolerabilitesi değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, çalışmada kullanılan Tobramisin İnhalasyon özeltisinin plasebo kontrollö çalışmalarda görölen etkililiğe benzer etkililik gösterdiğini ortaya koymuştur.

Plasebo kontrollö çalışmalardaki ve köprüleme çalışmasında kullanılan kompresörler Tobramisin ile kullanılacak olan PARI VIOS kompresöründen farklıdır. *In vitro* kademeli sıkışma çalışmaları, klinik çalışmalarda kullanılan farklı kompresörlerin, aynı nebölizatörle (PARI LC Plus Yeniden Kullanılabilir nebölizatör) kullanıldığında, piyasaya sürölecek kompresöre (PARI VIOS) eşdeğer dozlarda ve solunabilir fraksiyonlarda Tobramisin uyguladığını göstermiştir.

Her iki etkililik çalışmasına katılan tüm gönöllölerin başlangıç tahmini % FEV1 >%40 ve <%80 (ortalama başlangıç FEV1 değeri normalin %60'ı) olup *P.aeruginosa* ile enfektedir.

Altı yaşından küçük veya başlangıç kreatinin değeri $>1,5$ mg/dL olan veya balgamdan *Burkholderia cepacia* izole edilen gönüllüler çalışmanın dışında tutulmuştur. 1. çalışmada 29 ve 2. çalışmada 161 olmak üzere toplam 190 hasta tobramisin ile ayakta tedavi edilmiştir. Bu hastaların %55'i erkek ve %45'i kadındır. Seksen iki (%43,2) hasta 6 ile 12 yaş arasında, 54 (%28,4) hasta 13 ile 17 yaş arasında ve kalan 54 (%28,4) hasta 17 yaşından büyüktür. BETHKIS alan hastalardan 1. çalışmadaki hastaların yalnızca %89,7'sinin en az bir eşzamanlı ilaç kullandığı, 2. çalışmadaki tüm hastaların ise en az bir eşzamanlı ilaç aldığı bildirilmiştir. Söz konusu eşzamanlı ilaçlar arasında mukolitikler, steroid ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, bronkodilatörler, rehabilite edici fizyoterapiler ve gerektiğinde *P. aeruginosa* dışındaki bakteriyel enfeksiyonlar için antibiyotikler bulunmaktadır.

1. Çalışma

1. çalışma, 59 hastanın bir tedavi döngüsü (28 gün tedavi ve 28 gün tedavisiz) boyunca Tobramisin (n=29) veya plasebo (n=30) almak üzere randomize edildiği çift kör, tek döngülü bir çalışmadır. Tüm hastalar 30 yaşın altındadır (yaş ortalaması 12,6) ve %46'sı kadındır. Başlangıç bilgileri eksik olan bir hasta dışında tüm randomize hastalar primer analize dahil edilmiştir.

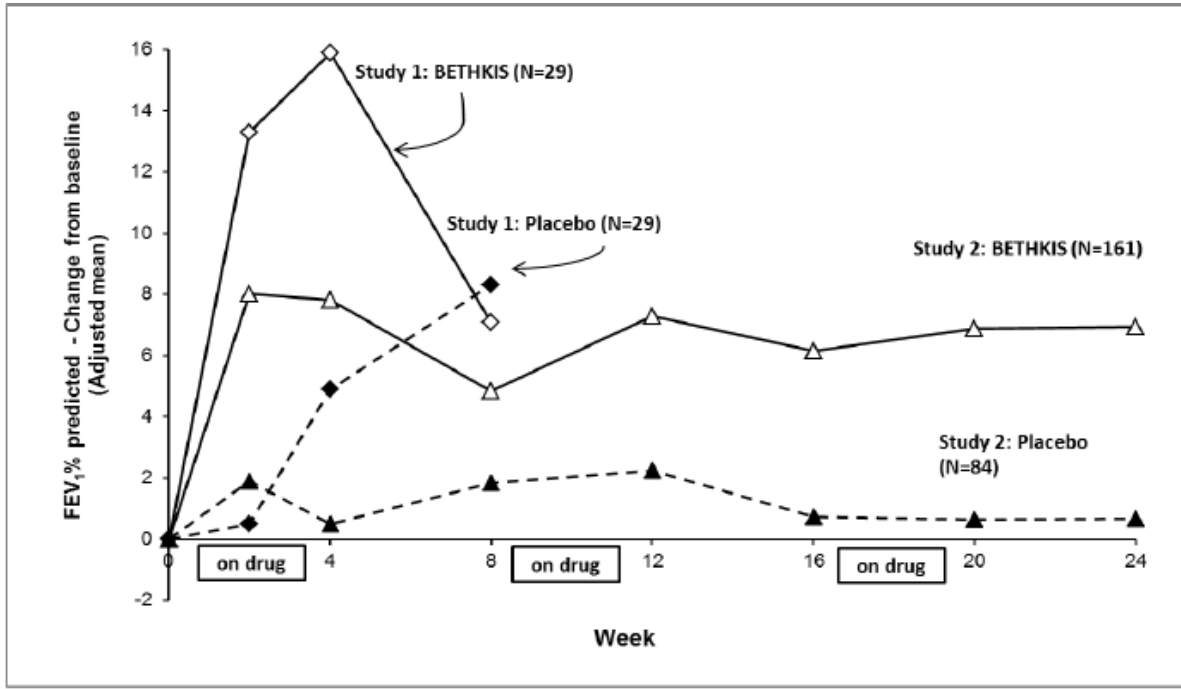
Tobramisin, primer analiz popülasyonunda 1. döngü dozunun sonunda tahmini % FEV1'de başlangıca göre mutlak değişim ile ölçülen akciğer fonksiyonunu plaseboya kıyasla anlamlı şekilde iyileştirmiştir. Tobramisin ve plasebo ile tedavi, tahmini % FEV1'de sırasıyla %16 ve %5'lik mutlak artışlara neden olmuştur (LS ortalama fark = %11; %95 GA: 3, 19; p=0,003). Bu analiz, eksik veriler için çoklu imputasyon uygulanarak başlangıçtaki tahmini % FEV1 eş değişkenine göre ayarlanmıştır. Sekiz hafta boyunca tahmini % FEV1 değerindeki ortalama değişim Şekil 1'de gösterilmiştir.

2. Çalışma

2. çalışma randomize, çift kör, 3 döngüden oluşan plasebo kontrollü bir çalışmadır. Toplam 247 uygun hasta üç döngü Tobramisin (n=161) veya plasebo (n=86) almak üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir. 1. çalışmada olduğu gibi, her bir döngü 28 gün tedaviyi takiben 28 gün tedavisiz dönemden oluşmuştur. Tüm hastalar 46 yaşın altındadır (yaş ortalaması 14,8) ve %44,9'u kadındır. Bu çalışmada, plasebo grubundaki iki randomize hasta primer etkililik analizine dahil edilmemiştir; biri herhangi bir çalışma ilacı almadan onamını geri çekmiş, diğeri ise advers ilaç reaksiyonu nedeniyle çalışmadan çekilmiştir.

Tobramisin, 3. döngünün "TEDAVİ" döneminin sonunda tahmini % FEV1'de başlangıca göre ölçülen mutlak değişikliğe göre akciğer fonksiyonunu plaseboya kıyasla önemli ölçüde iyileştirmiştir. Tobramisin ve plasebo ile tedavi, tahmini % FEV1'de sırasıyla %7 ve %1'lik mutlak artışlara neden olmuştur (LS ortalama farkı = %6; %95 GA: 3, 10; p<0,001). Bu analiz, eksik veriler için çoklu imputasyon uygulanarak başlangıçtaki tahmini % FEV1 eş değişkenine göre ayarlanmıştır. 2. çalışmada 24 hafta boyunca tahmini % FEV1 değerindeki ortalama değişiklik Şekil 1'de gösterilmiştir.

Şekil 1: Başlangıca göre Tahmini Normal- Mutlak %FEV1 Değişikliği (Düzeltilmiş ortalama) - ITT Popülasyonu



2. çalışmada, Tobramisin ile tedavi edilen hastaların %9,9'u ve plasebo alan hastaların %24,7'si hastalık nedeniyle plansız bir şekilde hastaneye yatırılmıştır.

Yine 2. çalışmada, Tobramisin ile tedavi edilen hastaların %6,2'si ve plasebo alan hastaların %16,5'i parenteral tobramisin kullanmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

KFİBROGEN 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:

Tobramisin metabolize olmaz. Tobramisinin serumdan eliminasyon yarılanma ömrü intravenöz (IV) uygulamadan sonra yaklaşık iki saattir. KFİBROGEN'in inhalasyonunu takiben eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 4,4 saattir. İnhalasyonu takiben tobramisin emiliminin intravenöz uygulamayı takiben tobramisin ile benzer olduğu varsayıldığında, sistemik olarak emilen tobramisin esas olarak glomerüler filtrasyon ile elimine edilecektir. İnhalasyonu takiben emilmeyen tobramisin büyük olasılıkla balgam yoluyla elimine edilir.

Balgam konsantrasyonları:

İlk 300 mg KFİBROGEN dozunun inhalasyonundan otuz dakika sonra, balgamdaki maksimum geometrik ortalama tobramisin konsantrasyonu 814 mcg/g (23 ila 2843 mcg/g aralığında) olmuştur. Balgamdaki tobramisin konsantrasyonunda yüksek değişkenlik gözlenmiştir. İnhalasyon başladıktan üç saat sonra, balgamdaki tobramisin konsantrasyonu 30. dakikada gözlenen konsantrasyonun yaklaşık %15'ine kadar düşmüştür. KFİBROGEN ile dört haftalık tedaviden sonra, uygulamadan 10 dakika sonra balgamda ölçülen ortalama tobramisin konsantrasyonu 717 mcg/g olmuştur.

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:

KFİBROGEN, 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, 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.

Tobramisin inhalasyon çözeltisinin karsinojenik potansiyelini araştıran iki yıllık bir sıçan inhalasyon toksikolojisi çalışması tamamlanmıştır. Sıçanlar 95 hafta boyunca günde 1,5 saat süresince tobramisin inhalasyon çözeltisine 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. Tobramisin ≥ 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
Sülfürik asit
Sodyum hidroksit
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

KFİBROGEN, nebulizör içinde diğer ilaçlarla seyreltilmemeli veya karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

Tek dozluk ampul açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır (bkz. 6.6).

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8°C'de buzdolabında saklayınız. Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız. KFİBROGEN yoğun ışığa karşı hassastır.

Ürün orijinal ambalajı içerisinde 25°C'de en fazla 28 güne kadar saklanabilir.

KFİBROGEN'in buzdolabında saklandığında (2-8°C) ampul üzerinde basılı olan son kullanma tarihinden sonra veya oda sıcaklığında saklandığında (25°C) 28 günden sonra kullanılmaması gerekir. KFİBROGEN ampulleri bulanıksa, çözelti içerisinde parçacıklar varsa veya 28 günden uzun süreyle oda sıcaklığında saklanmışsa kullanılmamalıdır. KFİBROGEN ampulleri yoğun ışığa maruziyetten korunmalıdır.

KFİBROGEN hafif sarımsı renkli çözeltidir; KFİBROGEN tavsiye edildiği şekilde saklandıysa, renkte herhangi bir aktivite kaybına işaret etmeyen bazı değişiklikler gözlemlenebilir.

Açıldıktan sonra ampulün tüm içeriği kullanılmalıdır; açılmış ampuller asla yeniden kullanılmak üzere saklanmamalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

KFİBROGEN, 5 mL kapasiteli tek kullanımlık LDPE (düşük yoğunluklu polietilen) BFS ampuller içinde bulunur. Her birinde 7 ampul bulunan 8 folyo torba olacak şekilde bir kutuda toplam 56 adet ampul 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.

KFİBROGEN, 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

GEN İLAÇ VE SAĞLIK ÜRÜNLERİ SAN. ve TİC. A.Ş.,
Mustafa Kemal Mah., 2119.Sok. No:3 D:2-3 06520
Çankaya/ANKARA.

8. RUHSAT NUMARASI

2024/591

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 25.12.2024
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: