

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TOBRASED % 0,3 steril göz merhemi

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tobramisin 3,00 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Steril göz merhemi

Beyaz veya hemen hemen beyaz homojen bir merhemdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Duyarlı patojenler nedeni ile gelişmiş göz ve adnekslerin eksternal enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Oküler kullanım içindir.

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Hafiften orta ciddiyete kadar olan rahatsızlıklarda günde iki - üç kez bir miktar (1.5 cm uzunluğunda bir şerit) merhem, hasta gözün/gözlerin konjunktiva kesesine/keselerine uygulanır.

Ağır enfeksiyonlarda ilk iki gün hasta gözün/gözlerin konjunktival kesesine/keselerine bir miktar (1.5 cm uzunluğunda bir şerit) merhem, her 3-4 saatte bir uygulanmalıdır, daha sonra enfeksiyon iyileşinceye kadar günde iki veya üç uygulama yapılmalıdır.

Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, tedaviye bakteriyel yanıt uygun bir şekilde gözlenmelidir.

Tedavi süresi genellikle 7-10 gündür.

Gün içinde kullanılan TOBRASED göz damlası ile birlikte, gece yatmadan önce TOBRASED steril göz merhemi kullanılabilir.

Uygulama şekli:

Tüp ucunun ve merhem kirlenmesinin önlenmesi için, göz kapağına ve etrafına ve diğer yüzeylere tüpün ucuyla dokunmamaya özen gösterilmelidir.

Uygulamanın ardından, göz kapaklarının kapatılması tavsiye edilmektedir. Bu; oküler yolla uygulanan medikal ürünlerin sistemik absorpsiyonunun ve sistemik yan etkilerinin azalmasını sağlar.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: TOBRASED bu tip hastalar üzerinde uygulanmamıştır. Ancak, bu ürünün topikal uygulamasından sonra tobramisin düşük sistemik absorpsiyonuna bağlı olarak doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon: Yeni doğan bebekler de dahil olmak üzere konjunktiviti olan pediyatrik hastalarda 7 gün boyunca günde 5 kere kullanılan tobramisin'in güvenliği ve etkinliği gösterilmiştir.

Geriyatrik popülasyon: Yaşlı hastalarda özel dozaj uygulaması gerekli değildir.

Diğer topikal oküler medikal ürünlerle yapılan eş zamanlı terapi durumunda, birbirini takip eden uygulamaların arasında 10-15 dakika ara verilmelidir. Göz merhemi en son kullanılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Tobramisine veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olduğu bilinen vakalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Topikal olarak uygulanan aminoglikozitlere karşı hassas olan hastalarda, göz kapağı kaşıntısı, şişlik, konjunktival eritem görülebilir. Duyarlılık reaksiyonu görülmesi durumunda tedavi kesilmelidir.

Herhangi bir antibiyotikte olduğu gibi, uzun süre kullanım, fungus içeren hassas olmayan organizmaların aşırı üremesiyle sonuçlanabilir. Süperenfeksiyon oluşursa, uygun terapiye başlanmalıdır.

Göz merhemleri korneal yara iyileşmesini geciktirebilirler.

Oküler enfeksiyon sırasında hastaların kontak lens takmamaları tavsiye edilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

TOBRASED ile ilgili çalışma yapılmamıştır.

Tobramisin'in sistemik uygulamadan sonraki etkileşimleri rapor edilmiştir. Ancak, tobramisin'in topikal uygulamadan sonraki sistemik absorpsiyonu ile herhangi bir etkileşim riski çok düşük olacak kadar azdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebelik ve emzirme sırasında kullanım güvenliği belirlenmemiştir.

Gebelik dönemi

Tobramisin'in gebe kadınlar üzerinde yeterli ve iyi kontrol edilmiş çalışmaları bulunmamaktadır. Gebe kadınlar için yapılan oral ve parenteral olarak aminoglikozit (tobramisin içeren) uygulama çalışmaları, fetüsün fark edilebilir bir risk taşımadığını göstermiştir. Yine de, eğer aminoglikozit gebelik sırasında uygulanmışsa, plasentaya geçebileceği ve fetüs üzerinde ya da yeni doğmuş bebek üzerinde etkisi olabileceği dikkate alınmalıdır. Aminoglikozitlerin teratojenik, ototoksik

ve nefrotoksik olduğu konusunda hiçbir kesin kanıt olmamasına rağmen, bu etkilerin fetüs için olası olduğu varsayılmalıdır.

Gebe hayvanlarla ilgili çalışmalar, bkz. Bölüm 5.3.

TOBRASED gebelik sırasında, sadece, potansiyel yararı, potansiyel fetal riskten fazlaysa kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Sistemik tedavide, tobramisin çocuğu etkileme riski taşıyacak miktarlarda insan sütüne geçer. TOBRASED'in topikal uygulamasının insan sütünde fark edilebilir miktarlarda tobramisin salınımına yetecek sistemik emiliminin olup olmadığı bilinmemektedir. Topikal olarak uygulandığında, sistemik maruziyeti düşüktür. TOBRASED kullanımında riskin düşük olduğu tahmin edilmektedir, ancak emziren kadınlara bu ürün reçetelenmeden önce bu durum dikkate alınmalıdır.

Birçok ilaç insan sütüne geçtiği için TOBRASED kullanırken emzirmeyi durdurma kararı verilebileceği göz önüne alınmalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Diğer göze ilaç uygulamaları gibi, geçici görüntü bulanıklığı ya da diğer görsel rahatsızlıklar araç ve makine kullanımını etkileyebilir. Eğer görme bulanıklığı uygulama sırasında oluşursa, araç veya makine kullanmaya başlamadan önce görüntü netleşinceye kadar beklenmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

TOBRASED ile en sık görülen advers reaksiyonlar göz kapağı kaşınması, göz şişmesi ve konjunktival eritem dahil oküler toksisite ve aşırı duyarlılıktır. Bu reaksiyonlar TOBRASED ile tedavi gören hastalarda % 3'ten düşük oranda görülür. Aynı reaksiyonlar topikal kullanılan diğer aminoglikozit antibiyotikler ile de oluşabilir.

İstenmeyen etkiler aşağıda organ sistem sınıflamasına ve sıklıklarına göre sunulmuştur.

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

Göz bozuklukları

Yaygın:

Lokal oküler toksisite ve aşırı duyarlılık, göz kapağı kaşınması, göz şişmesi ve konjunktival eritem.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı dozda TOBRASED uygulamasına bağlı klinik belirtiler (punktat keratit, eritem, artmış lakrimasyon, ödem ve göz kapağı kaşınması) bazı hastalarda görülen yan etkilere benzeyebilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oftalmolojik, anti-infektifler, antibiyotikler

ATC kodu: S01AA12

Tobramisin; kuvvetli, geniş spektrumlu, hızlı bakterisid etkili bir aminoglikozit antibiyotiktir. Başlıca etkisini bakteri hücreleri üzerinde polipeptid bağlanmasını ve ribozom üzerinde sentezlenmesini engelleyerek gösterir.

Antibakteriyel aktivite spektrumu:

Duyarlı olanları orta dereceli duyarlı organizmalardan ve orta dereceli duyarlı olanları dirençli organizmalardan ayıran MİK (minimum inhibisyon konsantrasyonu) değerleri şu şekilde önerilmiştir: $S \leq 4 \text{ mg/mL}$, $R \geq 8 \text{ mg/mL}$.

Direnç sıklığı, coğrafi olarak ve incelenen türe göre zamansal olarak değişebilir ve özellikle ağır enfeksiyonları tedavi ederken, dirençle ilgili yerel bilgiler önemli olabilir. Bu bilgiler sadece, mikroorganizmaların TOBRASED içerisindeki tobramisine karşı duyarlı olup olmadığı konusunda yaklaşık bir yol gösterir. Burada, konjunktivitler gibi eksternal oküler enfeksiyondan sorumlu olan bakteriyel türler sunulmuştur.

Türlerin duyarlı ya da dirençli olarak sınıflandırılması, sistemik uygulanan antibiyotiklerin klinik etkilerini öngörmeye yararlıdır. Ancak, antibiyotik çok yüksek dozlarda ve topikal olarak direk bir şekilde enfeksiyon bölgesine uygulanırsa, bu sınıflamalar uzun süre için geçerli olmazlar. Sistemik değerlere göre dirençli olarak sınıflandırılan pek çok izolat, topikal olarak başarıyla tedavi edilmiştir.

Gözün yüzeysel enfeksiyonlarına neden olan ve klinik olarak başarıyla tedavisi sağlanmış patojenlerinin listesi aşağıdadır.

DUYARLI TÜRLER

Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar:

*Corynebacterium**

*Staphylococcus aureus** (metisilin-duyarlı)

Stafilokoklar, koagülaz-negatif* (metisilin-duyarlı)

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar:

Acinetobacter türleri*

*Escherichia coli**

*Haemophilus influenzae**

*Klebsiella** türleri

Moraxella türleri

*Morganella morganii**

*Pseudomonas aeruginosa**

DİRENÇLİ TÜRLER

Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar:

*Staphylococcus** (metisilin-dirençli^a)

*Streptococcus pneumoniae**

Streptococcus türleri*

^aMetisilin direnç sıklığı, bazı Avrupa ülkelerinde bütün stafilokokların % 50'si kadar yüksek olabilir.

Not: Göze topikal uygulamalarda, *in situ* konsantrasyonu plazma konsantrasyonuna göre çok daha yüksektir. Antibiyotik aktivitesini ve *in situ* ürün stabilitesini düzenleyen lokal fizyokimyasal durumlar ve *in situ* konsantrasyonların kinetiği konusunda bazı şüpheler vardır.

Diğer bilgiler

Gentamisin ve tobramisin gibi aminoglikozitler arasında çapraz direnç, Adeniltransferaz (ANT) ve Asetiltransferaz (ACC) ile aynı sınıf enzim modifikasyonuna duyarlılığa bağlıdır. Ayrıca aminoglikozit antibiyotikler arasında, modifiye enzimlerin diğer sınıflarına karşı değişken duyarlılık gösterirler.

Aminoglikozitlere karşı kazanılmış direncin en yaygın mekanizması, plazmid ve transpozonla kodlanmış modifiye edici enzimlerin antibiyotikleri inaktivasyonudur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

TOBRASED steril göz merhemiyle klinik farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır.

Bir damlasında % 0.3 tobramisin ve % 0.1 deksametazon içeren oftalmik solüsyonun arka arkaya iki gün her bir göze günde dört damla uygulamasında, tobramisinin plazma seviyeleri; 12 hastanın 9'unda belirlenememiştir. En yüksek ölçülen değer; nefrotoksisite riskini taşıyan eşik değeri olarak bilinen 2 µg/ mL değerinden 8 kat daha düşük olan 0.25 µg/ mL'dir.

Tobramisin öncelikle değişmemiş ilaç olarak, glomerüler filtrasyon yoluyla hızlı ve yoğun bir şekilde idrarda atılır. Plazma yarı ömrü yaklaşık olarak 2 saat, klerensi 0.04 L/s/kg ve dağılım hacmi 0.26 L/kg'dır. Tobramisinin plazma proteinlerine bağlanma oranı % 10'dan azdır. Tobramisinin oral biyoyararlanımı düşüktür (< % 1).

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Tobramisinin sistemik toksisite profili iyi değerlendirilmiştir. Topikal oküler olarak kullanılan tobramisine toksik dozlarda sistemik maruziyet, nefrotoksisite ve ototoksisite ile birlikte olabilir.

Mutajenisite:

Etkin madde ile yürütülen *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar mutajenik bir potansiyel ortaya koymamıştır.

Teratojenisite:

Hayvan çalışmalarında, organogenezis döneminde anneye sistemik olarak verilen yüksek doz tobramisinin, fetüste renal toksisite ve ototoksisiteye yol açtığı rapor edilmiştir. Fare ve tavşanlarla yapılan diğer çalışmalarda, parenteral olarak 100 mg/kg/gün dozlarında alınan tobramisinin (> 400 kez maksimum klinik doz) fertilité bozukluğu ya da fetüse zararıyla ilgili hiçbir kanıt bulunamamıştır.

TOBRASED gebelik sırasında, sadece, potansiyel yararı, potansiyel fetal riskten fazlaysa kullanılmalıdır.

Tobramisinin karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için hiçbir çalışma yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Klorobutanol hemihidrat

Vazelin sıvı

Petrolatum

6.2. Geçimsizlikler

Spesifik bir geçimsizliği hakkında çalışma yapılmamıştır.

6.3. Raf mrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanır.

Açıldıktan sonra 15 gün içinde kullanılmalıdır.

6.5. Ambalajın nitelięi ve içerięi

Kutuda, 5 g'lık alüminyum tüpte ve kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atık Kontrolü Yönetmelięi’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrol Yönetmelięi’’ ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.ř.

34398 Maslak-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

162/7

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.10.1992

Ruhsat yenileme tarihi: Bilimsel inceleme sonuçları uygun bulunmuş olup ruhsatname geçerliliğini korumaktadır.

10. KB'N YENİLENME TARİHİ