

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TOBRASED® %0,3 göz damlası, çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tobramisin 3 mg/mL

Yardımcı maddeler:

Benzalkonyum klorür 0,1 mg/mL

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası, çözelti.

Berrak ve renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Duyarlı patojenler nedeni ile gelişmiş göz ve adnekslerin eksternal enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan topikal bir antibiyotiktir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Oküler kullanım içindir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yaşlılar dahil adölesan ve erişkinlerde kullanım:

Hafif ila orta şiddetteki hastalıklarda hasta gözün/gözlerin konjonktival kesesine 7 gün boyunca her dört saatte bir veya iki damla damlatılarak uygulanır.

Ağır enfeksiyonlarda iyileşme elde edilene kadar her saat başı hasta gözün/gözlerin konjonktival kesesine düzelme görülünceye kadar iki damla damlatılır. Tedavi kesilmeden önce dozaj azaltılmalıdır.

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

Tedavi süresi genellikle 7-10 gündür.

Uygulama şekli:

Sadece topikal kullanım içindir. Enjeksiyon yapılmamalı veya yutulmamalıdır.

Damlalık ucunun ve çözeltinin kontaminasyonunu önlemek için, şişenin damlalık ucunun göz kapaklarına, göz çevresine ve diğer yüzeylere değmemesine özen gösterilmelidir.

Damlatmadan sonra göz kapaklarının kapatılması veya nazolakrimal kanal üzerine hafifçe bastırılması önerilir. Bu oküler yolla uygulanan ilacın sistemik absorpsiyonunu azaltarak sistemik yan etkilerde azalma sağlayabilir.

Diğer topikal oküler ilaçlarla eş zamanlı kullanılması durumunda, iki uygulama arasında 5-10 dakika kadar beklenmelidir. Göz merhemleri en son uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Tobramisinin oküler kullanımı ile çok az sistemik maruziyet oluşur. Tobramisinin aminoglikozidler ile eş zamanlı olarak sistemik tedavide kullanılması halinde uygun bir terapötik seviyeye ulaşıldığından emin olunana kadar total serum konsantrasyonunun izlenmesine önem verilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

1 yaş ve üzeri pediyatrik hastalarda yetişkinlerle aynı dozda (7-10 gün boyunca günde 2-3 kez) kullanılan TOBRASED steril oftalmik göz damlasının güvenliliği ve etkililiği gösterilmiştir.

1 yaşın altındaki çocuklar için etkililik ve güvenlilik bilgisi mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda özel dozaj uygulaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Tobramisine veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Topikal olarak uygulanan aminoglikozidlere karşı bazı hastalarda hassasiyet gelişebilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının şiddeti; kaşıntı, ürtiker, deri döküntüsü, anafilaksi, anafilaktoid reaksiyonlar veya büllöz reaksiyonlar gibi lokal etkilerden genel reaksiyonlara kadar değişkenlik gösterebilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonu görülmesi durumunda tedavi kesilmelidir.

Diğer aminoglikozidler ile çapraz reaksiyonlar oluşabilir ve topikal oküler tobramisine duyarlı olan hastaların ayrıca diğer topikal ve/veya sistemik aminoglikozidlere duyarlı olabileceği

düşünülmelidir. Bu ilacı kullanırken aşırı duyarlılık gelişirse, tedavi sonlandırılmalı ve diğer ilaçlar kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

TOBRASED sistemik aminoglikozid antibiyotiklerle eş zamanlı kullanılacaksa, toplam serum konsantrasyonun izlenmesine dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Sistemik tobramisin tedavisi alan hastalarda nörotoksisite, ototoksisite ve nefrotoksisiteyi içeren ciddi advers reaksiyonlar görülmüştür. Aminoglikozidlerle eş zamanlı kullanılacaksa dikkatli olunmalıdır.

Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, uzun süre kullanım, mantarlar dahil tedaviye duyarlı olmayan organizmaların aşırı üremesiyle sonuçlanabilir. Süperenfeksiyon oluşursa, uygun bir tedavi hemen başlatılmalıdır.

Oküler enfeksiyon sırasında hastaların kontakt lens takmamaları tavsiye edilmelidir. TOBRASED, koruyucu madde olarak göz iritasyonuna neden olabilen ve yumuşak kontakt lenslerin rengini bozduğu bilinen benzalkonyum klorür içermektedir. Yumuşak kontakt lenslerle temasından kaçınılmalıdır. Hastalar, TOBRASED uygulamasından önce kontakt lenslerini çıkarmalı ve uygulamanın ardından kontakt lenslerini takmadan önce 15 dakika beklemelidirler.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

TOBRASED ile özel bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Tobramisin ile etkileşimler sistemik uygulamadan sonra bildirilmiştir. Ancak, tobramisinin topikal uygulamadan sonraki sistemik absorpsiyonu ile herhangi bir etkileşim riski minimum düzeydedir.

Bir aminoglikozid (TOBRASED) ve nörotoksik, ototoksik veya nefrotoksik etkisi olan diğer oral, sistemik veya topikal ilaçların eş zamanlı ve/veya ardışık kullanımı toksisitede artmaya neden olabilir, mümkün olduğunda kaçınılmalıdır.

TOBRASED ile kombine olarak kullanılan topikal kortikosteroidler bakteriyel, fungal veya viral enfeksiyonların klinik belirtilerini maskeleyebilir ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarını baskılayabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Herhangi bir doğum kontrol yöntemi uygulamayan ve çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar için herhangi bir özel önlem tanımlanmamıştır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda topikal oküler tobramisin kullanımına ilişkin veri yoktur veya sınırlı veri mevcuttur. Tobramisin, gebe kadınlarda intravenöz doz uygulamasının ardından plasenta üzerinden fötusa geçmemektedir. Tobramisinin rahim-içi maruziyette ototoksisiteye neden olması beklenmemektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, Tobramisin Göz Damlaları/Merhemden elde edilen maksimum insan dozunun üzerinde yeterli düzeyde değerlendirilen dozlarda sınırlı klinik anlamlılığa sahip üreme toksisitesi olduğunu göstermiştir. Tobramisinin sıçanlar veya tavşanlarda teratojenisiteye neden olmadığı kanıtlanmıştır (Bkz. Bölüm 5.3).

TOBRASED göz damlası kesinlikle gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Sistemik tedavide, tobramisin çocuğu etkileme riski taşıyacak miktarlarda anne sütüne geçer. Emzirme dönemindeki bebekte risk göz ardı edilemese de, topikal olarak damlatıldığında, sistemik maruziyet düşüktür ve TOBRASED kullanırken risk düşük olarak değerlendirilmektedir. Bu ilaç emziren annelere reçete edildiğinde bu durum dikkate alınmalıdır.

Çoğu ilaç anne sütüne geçtiği için, emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da tedavinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve TOBRASED tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

TOBRASED göz damlasının topikal oküler kullanımının insan üremesi üzerine etkisini değerlendirmek üzere çalışmalar yapılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Geçici görme bulanıklığı veya diğer görme bozuklukları araç ya da makine kullanımını etkileyebilir. Eğer damlatma sırasında geçici görme bulanıklığı ortaya çıkarsa, hasta araç veya makine kullanmadan önce görme netleşinceye kadar beklemelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti:

Klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar oküler hiperemi ve oküler rahatsızlık olup, hastaların yaklaşık %1,4 ve %1,2'sinde meydana gelir.

Advers etkiler 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) olarak listelenmiştir. Her sıklık grubunda, advers reaksiyonlar ciddiye dereceleri azalacak şekilde listelenmiştir. Advers reaksiyonlar klinik

çalışmalardan ve pazarlama sonrası spontan raporlardan elde edilmiştir. Aşağıdaki advers reaksiyonlar tobramisin göz damlasının ve/veya pomadının oftalmik kullanımını takiben gözlenmiştir:

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Hipersensitivite

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Göz hastalıkları

Yaygın: Oküler rahatsızlık, oküler hiperemi, göz alerjisi, göz kapağı kaşıntısı

Yaygın olmayan: Keratit, korneal aşınma, görme bozukluğu, bulanık görme, göz kapağı eritemi, konjonktival ödem, göz kapağında ödem, göz ağrısı, kuru göz, göz akıntısı, gözyaşında artış, göz kaşıntısı

Bilinmiyor: Göz iritasyonu

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Ürtiker, dermatit, madarozis (kirpik dökülmesi), lökodermi (vitiligo), kaşıntı, deride kuruluk

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, döküntü, eritema multiforme

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Bazı hastalarda topikal olarak uygulanan aminoglikozidlere karşı aşırı duyarlık oluşabilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Tobramisinin, aminoglikozid antibiyotiklerle sistemik tedavisinin eş zamanlı uygulandığı vakalarda, toplam serum konsantrasyonunun izlenmesine dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Sistemik tobramisin tedavisi alan hastalarda nörotoksisite, ototoksisite ve nefrotoksisite gibi ciddi advers reaksiyonlar ortaya çıkmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın risk/yarar 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

Bu ürünün özelliklerine bağlı olarak oftalmik kullanımı veya şişe içeriğinin kazara içilmesi durumunda bir toksik etki beklenmemektedir.

TOBRASED'in aşırı doz klinik belirtileri (punktat keratit, eritem, gözyaşında artış, ödem ve göz kapağı kaşınması) bazı hastalarda görülen yan etkilere benzeyebilmektedir.

TOBRASED'in topikal doz aşımında göz(ler) ılık su ile yıkanabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oftalmolojikler, antienfektifler, antibiyotikler.
ATC kodu: S01AA12

Tobramisin güçlü, geniş spektrumlu, hızlı bakterisidal etkili bir aminoglikozid antibiyotiktir. Başlıca etkisini bakteri hücreleri üzerinde polipeptid bağlanmasını ve ribozom üzerinde sentezlenmesini engelleyerek gösterir.

Direnç mekanizması

Tobramisine direnç, farklı mekanizmalarla oluşmaktadır. Bunlar şu şekildedir: (1) bakteri hücresi içerisindeki ribozomal alt biriminin değişiklikleri; (2) tobramisin hücre içerisine taşınmasıyla girişim ve (3) adenilleyici, fosforilleyici ve asetilleyici enzimleri dizisi ile tobramisin inaktivasyonu. İnaktive edici enzimlerin üretimi için genetik bilgiler, bakteri kromozomu veya plazmidler üzerinden elde edilebilir. Diğer aminoglikozitlere çapraz direnç oluşabilir.

Sınır değerler

Sınır değerler ve *in vitro* spektrum, aşağıda belirtildiği gibi sistemik kullanıma bağlıdır. Lokal olarak daha yüksek konsantrasyonlar elde edildiği ve lokal fiziksel/kimyasal koşullar ürünün uygulama bölgesindeki aktivitesini etkileyebileceği için, bu sınır değerler tıbbi ürünün topikal oküler kullanımı için geçerli olmayabilir. EUCAST'a göre, tobramisin için aşağıdaki sınır değerler belirlenmektedir:

Enterobacteriaceae $S \leq 2$ mg/L, $R > 4$ mg/L
Pseudomonas spp. $S \leq 4$ mg/L, $R > 4$ mg/L
Acinetobacter spp. $S \leq 4$ mg/L, $R > 4$ mg/L
Staphylococcus spp. $S \leq 1$ mg/L, $R > 1$ mg/L
Türle ilgili olmayan $S \leq 2$ mg/L, $R > 4$ mg/L

Aşağıda listelenen bilgiler, mikroorganizmaların bu ilaçta tobramisine duyarlı olup olmayacağı hususundaki olasılıklar hakkında sadece tahmini bir kılavuz sunmaktadır. Konjonktivitte gözlemlenen gibi gözün dış enfeksiyonlarından izole edilen bakteri türleri burada sunulmaktadır.

Edinilen direncin prevalansı, seçilen türler için coğrafi olarak ve zamanla değişiklik gösterilebilir; özellikle ciddi enfeksiyonları tedavi ederken direnç hakkında lokal bilgi arzu edilmektedir. Direncin lokal prevalansının, en azından bazı enfeksiyon tiplerinde tobramisin

yararlılığının sorgulanabilir olduğu seviyede, gerekli olduğu üzere uzman tavsiyesi alınmalıdır.

YAYGIN OLARAK DUYARLI TÜRLER

Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar:

- *Bacillus megaterium*
- *Bacillus pumilus*
- *Corynebacterium accolens*
- *Corynebacterium bovis*
- *Corynebacterium macginleyi*
- *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*
- *Kocuria kristinae*
- *Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı – MSSA)
- *Staphylococcus haemolyticus* (metisiline duyarlı– MSSH)

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar:

- *Acinetobacter junii*
- *Acinetobacter ursingii*
- *Citrobacter koseri*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Moraxella osloensis*
- *Morganella morganii*
- *Neisseria perflava*
- *Proteus mirabilis*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia liquifaciens*

Diğer ilgili patojenlere karşı anti-bakteriyel aktivite

EDİNİLEN DİRENCİN PROBLEM OLABİLECEĞİ TÜRLER

- *Acinetobacter baumannii*
- *Bacillus cereus*
- *Bacillus thuringiensis*
- *Kocuria rhizophila*
- *Staphylococcus epidermidis*
- *Staphylococcus haemolyticus* (metisiline duyarlı –MRSH)
- *Staphylococcus*, diğer koagülaz-negatif türler
- *Serratia marcescens*

DOĞAL DİRENÇLİ ORGANİZMALAR

Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar:

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (metisiline dirençli MRSA)
- *Streptococcus mitis*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus sanguis*

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar:

- *Chryseobacterium indologenes*
- *Haemophilus influenzae*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Anaerobik Bakteriler:

- *Propionibacterium acnes*

Pediyatrik Popölasyon:

Bakteriyel konjonktivit, blefarit veya blefarokonjonktivit tedavisi için tobramisin göz damlaları veya göz merhemi ile yürütölen 10 klinik çalışmaya 600'ün üzerinde pediyatrik hasta kaydedilmiştir. Bu hastaların yaşı 1 ile 18 arasında değişmiştir. Genelde pediyatrik hastalarda güvenlilik profili yetişkin hastalardakine benzerdir. 1 yaşıñ altındaki çocuklar için, veri bulunmadığından pozoloji önerisinde bulunulamaz.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim

Tobramisinin topikal oküler uygulamasını takiben tobramisinin sistemik maruziyeti düşüktür. Ancak %0,3'lük topikal oküler tobramisin, tek doz uygulama sonrasında insan gözyaşıñda 527 ± 428 mikrog/mL tobramisine ulaşır. Oküler yüzey konsantrasyonu genellikle en dirençli izolatların MİK (minimum inhibisyon konsantrasyonu) değerlerini aşar (MİK > 64 mikrog/mL).

Dağılım

Plazma yarı ömrü yaklaşık olarak 2 saat, klerensi 0,04 L/s/kg ve dağılım hacmi 0,26 L/kg'dır.

Biyotransformasyon

Tobramisinin plazma proteinlerine bağlanma oranı %10'dan azdır. Tobramisinin oral biyoyararlanımı düşüktür (<%1).

Eliminasyon

Tobramisin öncelikle değişmemiş ilaç olarak, glomerüler filtrasyon yoluyla hızlı ve yoğun bir şekilde idrarda atılır.

Doğrusallık /Doğrusal olmayan durum

Topikal oküler uygulama sonrasında oküler ya da sistemik absorpsiyon ile artan doz konsantrasyonları değerlendirilmemiştir. Bu nedenle topikal oküler doz ile maruziyetin doğrusallığı kanıtlanmamıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/karaciğer yetmezliği

Bu hasta gruplarında göz damlası olarak tobramisinin farmakokinetiği çalışılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Tobramisin dahil aminoglikozidler çocuklarda, yenidoğanlarda ve erken doğanlarda ciddi gram-negatif enfeksiyonların tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır. TOBRASED göz damlası, çocuklarda kullanılabilir. Tobramisinin sistemik uygulama sonrası çocuklardaki klinik farmakolojisi çalışılmıştır.

Geriatrik popülasyon

Yetişkinler ile karşılaştırıldığından yaşlı hastalarda tobramisinin farmakokinetiğinde hiçbir değişiklik yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Tobramisin, gastrointestinal kanaldan çok az absorbe edilmektedir. Tobramisinin parenteral olarak uygulanan yüksek dozlarının sıçan ve köpeklerde renal toksisiteye, kedilerde ototoksisiteye neden olduğu raporlanmıştır.

Klinik öncesi çalışmalar, majör organojenez periyotları esnasında sıçanlara 30 ve 60 mg/kg'de intra-peritoneal (IP) yolla tobramisinin yüksek sistemik dozlarının uygulandığını ve bunun fetüslerde ve yeni doğan sıçanlarda böbrekteki kortikal alanın kaybına ve glomerüler yoğunlukta artışlara neden olduğunu göstermiştir. Diğer laboratuvar hayvanlarındakine benzer şekilde, aminoglikozid antibiyotiklerinin ototoksik olduğu düşünülmektedir. 30 hafta boyunca 20, 40 ve 80 mg/kg/gün şeklinde subkutan yolla uygulama yapılan kedilerde uzatılmış sistemik tobramisin tedavisi, doza bağlı saç hücrelerinin ve kulaktaki destekleyici duysal yapıların dejenerasyonu ile sonuçlanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Borik asit

Benzalkonyum klorür

Taylaksapol
Sodyum sülfat
Sodyum hidroksit
Sülfürik asit
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Spesifik bir geçimsizlik çalışması yapılmamıştır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

Preparat açılıncaya kadar sterilidir, açıldıktan sonra 15 gün içinde kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Kullandıktan sonra şişe sıkıca kapatılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, kendinden damlalıklı 5 mL, şeffaf LDPE şişe ve beyaz polipropilen kapak ve kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
Kaptanpaşa Mahallesi
Zincirlikuyu Cad. No:184
34440 Beyoğlu-İSTANBUL
Tel: +90 (212) 365 15 00
Faks: +90 (212) 276 29 19

8. RUHSAT NUMARASI

162/6

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.11.1992

Ruhsat yenileme tarihi: 21.10.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ