Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/9/tobradex-steril-oftalmik-suspansiyon
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/S01CA01

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TobraDex %0.3 / %0.1 steril oftalmik süspansiyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Süspansiyonun 1 ml'si 3 mg tobramisin ve 1 mg deksametazon içerir.

Yardımcı maddeler:
Benzalkonyum klorür.....… 0,1 mg/ml

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası, süspansiyon.
Süspansiyon beyaz ila kırık beyaz arasındadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Bir kortikosteroidin endike olduğu, süperfisyal bakteriyel infeksiyon veya bakteriyel oküler infeksiyon riski bulunan, steroidlere duyarlı inflamatuvar oküler vakalarda (örneğin palpebral ve bulber konjonktivada, korneada ve göz küresinin ön segmentinde görülen inflamatuvar durumlar, kronik anterior üveit ve kimyasal, radyasyon ya da termal yanmalardan kaynaklanan korneal yaralanma veya yabancı cisimlerin penetrasyonu) endikedir.

Ayrıca katarakt ameliyatı sonrasında inflamasyon tedavisinde ve infeksiyon profilaksisinde de kullanılmaktadır.

4.2. Pozoloji uygulama şekli

Göze uygulanır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Her dört ila altı saatte bir konjonktival keseye bir ya da iki damla damlatılır. İlk 24 ila 48 saatte doz her iki saatte bir ya da iki damlaya çıkartılabilir. Klinik belirtilerde düzelme görülürse sıklık kademeli olarak azaltılır. Tedavinin erken bırakılmamasına dikkat edilmelidir.

Ağır hastalıkta inflamasyon kontrol edilene kadar her saat bir ya da iki damla damlatılır ve 3 gün boyunca sıklık kademeli olarak her iki saatte bir ya da iki damlaya düşürülür; sonra 5 ila 8 gün boyunca her 4 saatte bir ya da iki damla ve sonunda gerekli görülürse son 5 ila 8 gün boyunca günde bir ya da iki damla damlatılır.
Katarakt ameliyatı sonrasında doz, ameliyattan sonraki günden itibaren 24 güne kadar günde dört kere bir damladır. Tedaviye ameliyattan önceki gün, günde dört kere bir damlayla başlanılabilir ve ameliyattan sonra bir damla, 23 güne kadar ise günde dört kere bir damlayla

devam edilebilir. Gerekirse tedavinin ilk iki gününde sıklık her iki saatte bir damlaya çıkartılabilir.

Göz içi basıncının düzenli olarak gözlenmesi tavsiye edilir.

Uygulama şekli
Kullanmadan önce şişe iyice çalkalanmalıdır.
Oküler kullanım içindir. TOBRADEX göze damlatılarak kullanılır, göze enjekte edilmez.

Kontaminasyonu önlemek için damlalık ucunun ve süspansiyonun, göz kapağına, çevresine veya diğer yüzeylere değdirmemeye dikkat edilmelidir.

Damlatmadan sonra göz kapağının yavaşça kapatılması ve nazolakrimal kanalın oklüzyonu tavsiye edilir. Bu önlem, oküler yoldan uygulanan tıbbi ürünün sistemik absorpsiyonunu azaltabilir ve sistemik yan etkilerin azalmasını sağlar.

Topikal yoldan uygulanan diğer oküler tıbbi ürünlerle birlikte kullanılması halinde, art arda iki uygulama arasında 5 dakikalık ara verilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
TOBRADEX, bu hasta popülasyonlarında çalışılmamıştır. Yine de, ürünün topikal uygulamasından sonra deksametazon ve tobramisinin sistemik absorbsiyonu düşük olacağından doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik hastalarda kullanılmaz. (Bkz. Bölüm 4.4.)
Bakteriyael kaynaklı eksternal oküler inflamasyon nedeniyle 7 gün süreyle tedavi edilen 2 yaşında altındaki çocuklardan elde edilen güvenlilik ve etkililik verileri mevcut değildir.
Katarakt ameliyatı gerekecek pediyatrik hastalarda kullanma olasılığı değerlendirilebilir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlılarda özel bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Tobramisin, deksametazon veya bölüm 6.1'deki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumlarında,
- Epitelyal herpes simpleks keratiti (dendritik keratit), çiçek, suçiçeği ve kornea ve konjonktivanın diğer viral hastalıklarında,
- *Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium leprae* veya *Mycobacterium avium* gibi aside dirençli basiller nedeniyle oluşan, ancak bunlarla sınırlı olmayan mikobakteriyel göz enfeksiyonlarında,
- Oküler yapıların fungal hastalıklarında,
- Gözde tedavi edilmemiş iltihaplı infeksiyon durumlarında kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sadece topikal oftalmik kullanım içindir. Göze enjekte edilmez.

Uzun süreli kullanım (klinik deneylerde kullanılan maksimum süreden [24 gün] daha uzun) ya da artırılan uygulama sıklığı, optik sinirde hasar ve görme keskinliği ile görme alanında azalma ile sonuçlanan oküler hipertansiyon / glokom ve posterior subkapsüler katarakt oluşumuyla sonuçlanabilir. Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımıyla birlikte görme bozukluğu bildirilebilir. Hastada bulanık görme veya diğer görme bozuklukları gibi semptomlar görülürse, sistemik ve topikal kortikosteroidlerin kullanımından sonra bildirilen katarakt, glokom veya santral seröz koryoretinopati (CSCR) gibi nadir hastalıkların değerlendirilmesi için hastanın bir göz doktoruna yönlendirilmesi düşünülmelidir. Duyarlı hastalarda artan göz içi basıncı alışılmış dozlarda bile ortaya çıkabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi alan hastaların intraoküler basıncı düzenli ve sık kontrol edilmelidir. Bu durum kortikosteroidle uyarılmış oküler hipertansiyon riskinin özellikle çocuklarda daha yüksek olması ve yetişkinlere göre daha erken ortaya çıkma nedeniyle önemlidir. TOBRADEX pediyatrik hastalarda kullanım için onaylanmamıştır.

Kortikosteroid kaynaklı artmış göziçi basınç ve/veya katarakt oluşumuna yatkın hastalarda (ör:diyabetik hastalarda) bu vakaların görülme riski daha fazladır.

Oküler deksametazonun sistemik emilimi ile ilişkili Cushing sendromu ve/veya adrenal baskılanma, CYP3A4 inhibitörleri (ritonavir ve kobisistat dahil) ile tedavi edilen hastalar ve çocuklar dahil yatkın hastalarda yoğun veya uzun süreli kesintisiz tedaviden sonra meydana gelebilir. Bu durumlarda tedavi dereceli olarak bırakılmalıdır.

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

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

Steroid tedavisinin kullanıldığı inatçı korneal ülserlerde fungal infeksiyon gelişmiş olma olasılığı dikkate alınmalıdır. Eğer fungal enfeksiyon gelişirse, steroid tedavisi kesilmelidir. Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, tobramisinin uzun süre kullanımı, mantarlar dahil tedaviye duyarlı olmayan organizmaların aşırı üremesiyle sonuçlanabilir. Süperinfeksiyon oluşursa, uygun bir tedavi hemen başlatılmalıdır.

Uzun süreli kullanım, konak hücre yanıtını baskılamasından ötürü sekonder oküler infeksiyonlara da sebebiyet verebilir. Kortikosteroidler bakteriyel, viral, fungal veya parasitik infeksiyonlara direnci azaltabilir, oluşumuna yardımcı olabilir ve infeksiyonun klinik belirtilerini maskeleyebilir.

İmmün cevabın baskılanmasının ardından sekonder bakteriyel oküler infeksiyon da görülebilmektedir. Kortikosteroid ilaçlar ile tedavi, gözün akut iltihaplı enfeksiyonlarını gizleyebilir ya da azdırabilir. Kornea ya da skleranın incelmesine neden olan hastalıklarda, topikal steroidlerin kullanımıyla perforasyon meydana geldiği bilinmektedir.

Bazı hastalarda topikal olarak uygulanan aminoglikozitlere karşı hassasiyet görülebilir. Hassasiyetin şiddeti, lokal etkilerden genel reaksiyonlara (örn. eritem, kaşınma, ürtiker, deri döküntüsü, anafilaktik reaksiyonlar ya da bullöz reaksiyonlar gibi) kadar değişkenlik gösterebilir. Eğer bir duyarlılık reaksiyonu oluşursa, ürünün kullanımı kesilmelidir.

Göze topikal yoldan uygulanan kortikosteroidler, korneal yara iyileşmesini geciktirebilir. Topikal Non-Steroidal Antienflamatuvar İlaçlar'ın (NSAID) iyileşme üzerinde yavaşlatıcı ve geciktirici etkisi bilinmektedir. Topikal NSAID ve topikal steroid ilaçlar ile birlikte kullanımı potansiyel iyileşme problemlerini artırabilir. Kornea ya da skleranın incelmesine sebebiyet veren hastalıklarda topikal kortikosteroidlerin kullanımı ile perforasyonların görüldüğü bilinmektedir.

Hastalara oküler infeksiyon varken kontakt lens takmamaları tavsiye edilmelidir. TOBRADEX göz damlası süspansiyonu koruyucu olarak benzalkonyum klorür maddesini içerdiğinden, tahrişe neden olabilir ve yumuşak kontakt lenslerin renklerini bozduğu da bilinmektedir. Bu nedenle, hastalar TOBRADEX uygulamasından önce kontakt lensleri çıkarmalı ve TOBRADEX damlattıktan sonra kontakt lensleri takmadan önce 15 dakika beklemeleri konusunda uyarılmalıdırlar.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşmeler ve diğer etkileşim şekilleri

Topikal NSAID ve topikal steroid ilaçlar ile birlikte kullanımı potansiyel iyileşme problemlerini artırabilir. Ritonavir ile tedavi edilen hastalarda deksametazonun plazma konsantrasyonları artabilir (Bkz. Bölüm 4.4).
CYP3A4 inhibitörleri (ritonavir ve kobisistat dahil): deksametazon klirensini azaltarak artmış etkiler ve adrenal baskılanma/Cushing sendromu ile sonuçlanabilir. Faydalar artmış sistemik kortikosteroid yan etkileri riskine ağır basmadığı sürece kombinasyondan kaçınılmalıdır; kullanılması durumunda hastalar sistemik kortikosteroid etkileri açısından izlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Tobramisin/deksametazonun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadır. r

Gebelik dönemi
Tobramisin/deksametazonun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonel/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.
TOBRADEX gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Gebelik sırasında sadece potansiyel yarar, potansiyel fötal riskten fazlaysa kullanılmalıdır.
Gebe kadınlara oral ve parenteral yoldan uygulanan aminoglikozitlerle (tobramisin dahil) ilgili bir çalışma, saptanabilir fötal risk olmadığını göstermiştir. Ancak, eğer gebelik döneminde aminoglikozit alınmışsa, aminoglikozitlerin plasentaya geçmesi ya da fötus veya yeni doğanlar üzerinde etki etmesi göz önünde bulundurulmalıdır. Aminoglikozitlerin fötusta teratojenik, ototoksik veya nefrotoksik olduğuna dair kesin kanıtlar olmasa bile, bu etkilerin olası olduğu

varsayılmalıdır. Gebelik sırasında uzun süreli veya tekrarlanan kortikoid kullanımı, artmış intra-uterin büyüme geriliği riski ile ilişkilendirilmiştir. Gebelik esnasında anlamlı dozlarda kortikosteroid kullanan gebelerin yenidoğan bebekleri hipoadrenalizmin belirtileri açısından dikkatle gözlemlenmelidir.

Laktasyon dönemi
Sistemik olarak uygulanan kortikosteroidler insan sütüne geçmektedir ve büyümeyi baskılayabilir, endojen kortikosteroid üretimi ile etkileşebilir ya da diğer istenmeyen etkilere neden olabilir. Kortikosteroidlerin topikal uygulamasının insan sütünde tespit edilebilir miktarlar üretmeye yeterli sistemik absorpsiyon sağlayıp sağlamayacağı bilinmemektedir. TOBRADEX, potansiyel faydaları potansiyel riske ağır basmadıkça emzirme süresince kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite
Tobramisinin insan ve hayvan fertilitesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek için çalışma yapılmamıştır. Deksametazonun erkek veya dişi fertilitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek için klinik veri sınırlıdır. Deksametazon, önceden koryonik gonadotropin uygulaması yapılan sıçan modelinde fertilite üzerinde advers etkiye sahip olmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TOBRADEX'in araç ve makine kullanımı üzerine önemli bir etkisi yoktur. Diğer göz damlalarında olduğu gibi, geçici olarak bulanık görme ya da diğer görsel bozukluklar araba ya da makine kullanımını etkileyebilir. İlaç damlatıldıktan sonra bulanık görme gelişirse hasta, arabayı ya da makineyi kullanmadan önce görüntü netleşene kadar beklemelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

1600'ün üzerinde hastanın katıldığı klinik çalışmalarda TOBRADEX günde 6 defaya kadar uygulanmıştır. Yapılan bu klinik çalışmalarda Tobradex ya da yardımcı maddeleri ile ilgili hiçbir ciddi oftalmik ya da sistemik advers reaksiyon bildirilmemiştir. Tobradex ile ilgili en sık raporlanan advers etkiler; göz ağrısı, artmış göz içi basınç, gözde tahriş (damlatma sonrası yanma) ve göz kaşıntısıdır (hastaların %1'inden azında gelişmiştir).

Aşağıdaki advers reaksiyonlar TOBRADEX ile ilgili klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası edinilen deneyimler esnasında rapor edilmiştir. Advers etkiler çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila ≤ 1/10), yaygın olmayan (≥1/1000 ila ≤ 1/100), seyrek (≥1/10000 ila ≤ 1/1000), çok seyrek (≤ 1/10000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak listelenmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:
Bilinmiyor: hipersensivite, anafilaktik reaksiyonlar

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: baş ağrısı
Bilinmiyor: sersemlik

Göz hastalıkları
Yaygın olmayan: göz ağrısı, oküler kaşıntı, oküler rahatsızlık (damlatma sonrası geçici yanma ya da iğnelenme), oküler hipertansiyon, konjonktival ödem, artmış göz içi basıncı, gözde irritasyon
Seyrek: keratit, gözde alerji, bulanık görme (bkz. Bölüm. 4.4), göz kuruluğu, oküler hiperemi
Bilinmiyor: göz kapağında ödem, göz kapağı eritemi, midriyazis, göz yaşında artış

Endokrin hastalıkları:
Bilinmiyor: Adrenal baskılanma, Cushing sendromu (bkz. bölüm 4.4)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:
Yaygın olmayan: Rinore, laringospazm

Gastrointestinal hastalıklar
Seyrek: tat alma bozukluğu (disguzi)
Bilinmiyor: bulantı, karında rahatsızlık

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Bilinmiyor: döküntü, yüzde şişlik, eritema multiforme, pirürit

Seçili Advers Reaksiyonların Tanımı

Aşağıda belirtilen advers reaksiyonlar Deksametazon oftalmik süspansiyon kullanımını takiben gözlenmektedir:

Sistem-organ sınıflandırması	**Sıklık**	**Advers reaksiyon**
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	baş ağrısı
Göz hastalıkları	Yaygın	gözde irritasyon*, oküler hiperemi*, göz kapağı eritemi, gözde anormal his*
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	geniz akıntısı

Aşağıda belirtilen advers reaksiyonlar Tobramisin oftalmik süspansiyon kullanımını takiben gözlenmektedir:

Sistem-Organ Sınıflandırması	**Sıklık**	**Adverse reaksiyon**
Göz rahatsızlıkları	Yaygın Yaygın olmayan	oküler hiperemi, gözde ağrı gözde kaşıntı*, oküler rahatsızlık*, gözde alerji, göz kapağında ödem*, konjonktivit*, gözde kamaşma, göz yaşında artış*, keratit*

*Bu advers reaksiyonlar TOBRADEX'in pazarlama sonrası dönem sırasında gözlenmiştir.

Topikal oftalmik kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı, göz sinirinin hasar görmesi ile göz içi basıncının artması, görme keskinliğinin azalması ve görüş alanı kusurları, posterior subkapsüler katarakt oluşumu ve yara iyileşmesinin gecikmesi ile sonuçlanabilmektedir.

Kortikosteroid bileşeni nedeniyle, korneanın ya da skleranın incelmesine neden olan hastalıklarda, özellikle uzun tedavilerden sonra olmak üzere daha yüksek bir perforasyon riski bulunmaktadır (Bkz Madde 4.4).

Kortikosteroid ve antimikrobiyaller içeren kombinasyonların kullanımından sonra ikincil enfeksiyon gelişimi gerçekleşmiştir. Mantara bağlı kornea enfeksiyonları özellikle uzun süreli steroid uygulamaları ile rastlantısal olarak gelişmeye yatkındır.

Nörotoksisite, ototoksisite ve nefrotoksisite de dahil olmak üzere ciddi advers reaksiyonlar sistemik tobramisin tedavisi alan hastalarda görülmüştür.

Bazı hastalarda da topikal olarak uygulanan aminoglikozitlere karşı duyarlılık görülebilir.

Şüpheli ve 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 özelliklerinden ötürü doz aşımı halinde (şişe içeriğinin kazara içilmesi halinde bile) toksik bir etki beklenmemektedir. TOBRADEX'in doz aşımının klinik olarak belirgin belirti ve semptomları (punktat keratit, eritem, gözyaşında artış, ödem ve göz kapağında kaşınma) bazı hastalarda görülen advers reaksiyon etkilerine benzeyebilir. TOBRADEX'in topikal doz aşımı, gözlerden ılık suyla yıkanarak giderilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Göz ilaçları -antiinflamatuvar ve antiinfektif kombinasyonu; kortikosteroid ve antiinfektif kombinasyonları.

ATC kodu: S01C A01

Deksametazon: Gözün inflamatuvar durumlarının tedavisinde kortikosteroidlerin etkililiği tespit edilmiştir. Kortikosteroidler anti-inflamatuvar etkilerini, vasküler endotel hücre adezyon moleküllerinin, siklooksijenaz I veya II'nin ve sitokin ekspresyonunun baskılanması yoluyla gösterir. Bu etki, pro-inflamatuvar mediyatörlerin azalmasıyla ve dolaşımdaki lökositlerin vasküler endotele adezyonunun baskılanmasıyla sonuçlanır, böylece iltihaplı oküler dokuda toplanmalarını önler. Deksametazon diğer bazı steroidlere kıyasla mineralokortikoid etkinliği daha az olan, belirgin bir anti-inflamatuvar etki gösteren en güçlü anti-inflamatuvar ajanlardan biridir.

Tobramisin: Tobramisin güçlü, geniş spektrumlu, hızlı bakterisidal bir aminoglikozid antibiyotiktir. Ribozomda polipeptitlerin bir araya gelmesini ve sentezini inhibe ederek, bakteri hücreleri üzerindeki esas etkisini gösterir. Bu kombinasyonda tobramisin, duyarlı bakterilere karşı antibakteriyel koruma sağlamaktadır.

Duyarlı organizmaları orta duyarlı organizmalardan, orta duyarlı organizmaları da dirençli organizmalardan ayıran aşağıdaki MIC kırılma noktalarının S (≤ 4 mcg/mL, R (≥ 8 mcg/mL) olduğu varsayılır: Direnç prevalansı, coğrafi olarak ve belli türler için zamana göre farklılık gösterebilir ve özellikle ciddi enfeksiyonların tedavisinde direnç ile ilgili yerel bilgi istenir. Direncin lokal prevalansının, en azından bazı enfeksiyon tiplerinde ajanın yararlılığının sorgulanabileceği şekilde olduğu durumlarda, gerektiğinde uzman tavsiyesi alınmalıdır. Aşağıdaki bilgi, bakterilerin TOBRADEX'te bulunan tobramisine karşı duyarlı olup olmayacağı olasılıkları ile ilgili sadece tahmini bir yönlendirmede bulunur.
İzolatları duyarlı ya da dirençli olarak sınıflandıran kırılma noktası tanımları, sistemik olarak uygulanan antibiyotiklerin klinik etkinliğini tahmin etmede faydalıdır. Bununla birlikte, antibiyotikler doğrudan enfeksiyon yerine topikal olarak çok yüksek konsantrasyonlarda uygulandığında, bu kırılma noktaları geçerli olmayabilir. Sistemik kırılma noktaları tarafından dirençli olarak sınıflandırılacak çoğu izolat, gerçekte topikal olarak başarıyla tedavi edilir.

İn vitro çalışmalar tobramisinin, aşağıdaki Tabloda listelenen yaygın oküler patojenler ile yaygın deri flora bakterilerinin çoğu cinsine karşı aktif olduğunu göstermiştir.

Kategoriler	**Avrupa'da Edinilmiş Direnç Sıklığı**
DUYARLI TÜRLER	
Aerobik Gram-Pozitif Mikroorganizmalar	
Corynebacterium türleri	%0-3
Staphylococcus aureus Methicillin-S[a]	%0-3
Staphylococcus epidermidis Methicillin-S[a]	%0-28
Diğer koagülaz negatif stafilokoklar	%0-40
Aerobik Gram-Negatif Mikroorganizmalar	
Acinetobacter türleri	%0
Citrobacter türleri	%0
Escherichia coli	%0
Enterobacter türleri	%0
Haemophilus influenzae	%0
Klebsiella türleri	%0
Moraxella türleri	%0
Proteus türleri	%0
Pseudomonas aeruginosa	%0
ORTA DERECEDE DUYARLI TÜRLER **(İn vitro, orta duyarlılık)** **Aerobik Gram-Negatif Mikroorganizmalar** *Serratia marcesans*	
DOĞAL OLARAK DİRENÇLİ ORGANİZMALAR **Aerobik Gram-Pozitif Mikroorganizmalar** *Enterococcus türleri*	
Staphylococcus aureus Methicillin-R[a]	%50-70
Staphylococcus epidermidis Methicillin-R[a]	%30-40

Streptococcus pneumoniae *Streptococcus türleri*	
Aerobik Gram-Negatif Mikroorganizmalar *Burkholderia cepacia* *Stenotrophomonas maltophilia*	
Anaerobik Mikroorganizmalar Zorunlu anaerob bakteriler	
Diğer *Chlamydia türleri* *Mycoplasma türleri* *Rickettsia türleri*	

[a] Metisiline duyarlı (S), Metisiline dirençli (R). Beta-laktam (yani, metisilin; penisilin) direnç fenotipi, aminoglikozit direnç fenotipi ile ilişkili değildir ve her ikisinin de virülans fenotipi ile ilişkisi yoktur. Metisiline dirençli (R) bazı *S. aureus* cinsleri (MRSA), tobramisine karşı duyarlıdır (MIC: S≤4); bunun aksine metisiline duyarlı (S) bazı *S. aureus* cinsleri (MSSA) de tobramisine karşı dirençlidir (MIC: S≥8).

Metisiline direnç (R) sıklığı, bazı Avrupa ülkelerinde tüm stafilokokların %50'sine kadar olabilir.

Pediyatrik Popülasyon

TOBRADEX'in çocuklardaki güvenliliği ve etkinliği, geniş klinik deneyimler ile belirlenmiştir; ancak sadece sınırlı sayıda veri mevcuttur. Bakteriyel konjonktivitlerin tedavisi için TOBRADEX süspansiyonu ile yapılan bir klinik çalışmada, yaşları 1 ila 17 arasında değişen 29 çocuk hasta, 5 ila 7 gün süreyle her 4 ila 6 saatte bir 1 veya 2 damla TOBRADEX ile tedavi edilmiştir. Bu çalışmada, yetişkin ve çocuk hastalar arasında güvenlilik profilinde farklılık gözlenmemiştir.

Diğer bilgiler
Gentamisin ve tobramisin gibi aminoglikozidler arasındaki çapraz direnç enzim modifikasyonları, Adeniltransferaz (ANT) ve Asetiltransferazın (ACC) özgüllüğüne bağlıdır. Bununla birlikte, aminoglikozid antibiyotikler arasındaki çapraz direnç, çeşitli modifiye edici enzimlerin farklılaşan özgüllüklerine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Aminoglikozidlere karşı kazanılmış direncin en yaygın mekanizması, plazmid ve transpozonla kodlanmış modifiye edici enzimlerin antibiyotik inaktivasyonudur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Tobramisin, suda kolayca çözünen ve kloroform ve eter gibi organik çözücülerde hemen hemen hiç çözünmeyen beyaz ya da beyazımsı tozdur.
Deksametazon, suda hemen hemen hiç çözünmeyen beyaz ya da beyazımsı, kristal tozdur.

Tobramisin:
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar tobramisinin, oküler uygulamayı takiben korneadan absorbe olduğunu göstermiştir. Renal fonksiyonu normal olan hastalara sistemik uygulama sonrasında, yaklaşık 2 saatlik bir plazma yarılanma ömrü gözlenmiştir. Tobramisin, varsa çok az biyotransformasyon ile neredeyse sadece glomerüler filtrasyon ile elimine edilir. 2 günlük topikal oküler TOBRADEX rejimini sonrasında tobramisinin plazma konsantrasyonları, çoğu gönüllüde ölçüm sınırının altında ya da düşük düzeyde (≤0,25 mikrogram/ml) olmuştur.

Deksametazon:
Oküler uygulamayı takiben, deksametazon, korneada ve göz sıvısında 1-2 saat içinde ulaşılan maksimum konsantrasyonlar ile göze absorbe olur. Deksametazonun plazma yarılanma ömrü yaklaşık 3 saattir. Deksametazon metabolitler gibi geniş ölçüde elimine edilir. TOBRADEX'in topikal oküler uygulamasını takiben deksametazona sistemik maruziyet düşüktür. Son topikal dozdan sonraki deksametazon pik plazma seviyeleri, art arda iki gün boyunca günde dört kere her göze birer damla TOBRADEX uygulanmasının ardından 220 ila 888 pg/ml (ortalama 555 ± 217 pg/ml) arasında değişmiştir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:
Tobramisinin topikal oküler uygulamasının ardından artan tobramisin doz konsantrasyonlarıyla oküler veya sistemik maruziyet test edilmemiştir. Bu nedenle, topikal oküler dozla maruziyetin doğrusallığı belirlenememiştir. %0.3 tobramisinle %0.033 topikal oküler doz konsantrasyonunda Deksametazon için ortalama $C_{maks,}$ yaklaşık 25 ng/mL değerinde TOBRADEX'ten daha düşük görünmüştür; fakat bu düşüş dozla orantılı olmamıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/karaciğer yetmezliği
Bu hasta gruplarında tobramisinin ve deksametazonun farmakokinetiği çalışılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon
Topikal oküler tobramisin dahil olmak üzere, aminoglikozitler çocuklar, bebekler ve yenidoğanlarda ciddi gram-negatif enfeksiyonları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmıştır. Tobramisinin çocuklardaki klinik farmakolojisi, sistemik uygulamanın ardından tanımlanmıştır.
İntravenöz dozlama ardından, deksametazon pediyatrik hastalardaki farmakokinetiğinin, yetişkinlerden farklılık göstermediği görülmektedir.

Geriyatrik popülasyon
Yetişkinler ve yaşlılar arasında klinik açından herhangi bir güvenlilik ve etkililik farkı gözlemlenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
Klinik dışı veriler, geleneksel yinelenen doz topikal oküler toksisite çalışmaları, genotoksisite veya karsinojenisite çalışmalarına dayanılarak, tobramisin veya deksametazona topikal oküler maruziyetin insanlar için özel bir tehlike oluşturmadığını göstermiştir. Tobramisin ve deksametazon ile klinik dışı reprodüktif ve gelişimsel çalışmalardaki etkiler, sadece maksimum insan oküler dozajından yeterli ölçüde fazla olduğu düşünülen maruziyetlerde gözlemlenmiştir ve düşük dozda kısa süreli tedavi seyirleri için klinik kullanım açısından az oranda anlamlılık ortaya koymuştur.

Tobramisinin, sıçanlarda veya tavşanlarda teratojenisiteye neden olduğu gösterilmemiştir. % 0.1 deksametazonun oküler uygulaması tavşanlarda fötal anomaliye neden olmuştur. Deksametazonun koryonik gonadotropin ile aşılanmış sıçan modelinde kadın fertilitesi üzerinde olumsuz bir etkisi yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Benzalkonyum klorür çözeltisi (%50)
Disodyum edetat
Sodyum klorür
Sodyum sülfat (anhidröz) (E514)
Tiloksapol (tyloxapol)
Hidroksietilselüloz
Sülfürik asit ve/veya sodyum hidroksit (pH ayarı için)
Saf su

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değildir. Geçimsizlik konusunda spesifik çalışmalar yapılmamıştır.

6.3. Raf Ömrü
24 aydır.
Preparat açılıncaya kadar sterildir, açıldıktan sonra 4 hafta içinde kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar
25ºC altındaki oda sıcaklıklarında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.
Şişe dik durumda saklanmalıdır. Kullandıktan sonra şişe sıkıca kapatılmalıdır.

6.5. Ambalajın içeriği ve niteliği

Kutuda doğal LDPE dağıtıcı tıpa ve beyaz PP çevirmeli kapak ile kapatılmış, 5ml'lik opak beyaz LDPE Drop-tainer şişede.

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

Herhangi bir kullanılmamış ürün veya atık materyaller "Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.
Kavacık /Beykoz /Istanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/757

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

29.09.2017

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ