

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TOBRİNEX %0.3 göz merhemi

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tobramisin 3.00 mg/g

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

3.5 g'lık oftalmik tüplerde steril merhem

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik Endikasyonlar

Duyarlı patojenler nedeni ile gelişmiş göz ve adnekslerin eksternal infeksiyonlarının 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 infeksiyonlarda ilk iki gün hasta gözün/gözlerin konjunktival kesesine/keselerine bir miktar (1.5 cm uzunluğunda bir şerit) merhem, her üç-dört saatte bir uygulanmalıdır, daha sonra infeksiyon 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 TOBRİNEX %0.3 Göz Damlası, Çözelti ile birlikte, gece yatmadan önce TOBRİNEX %0.3 Göz Merhemi kullanılabilir.

Uygulama şekli:

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

Uygulama sonrasında nazolakrimal oklüzyon veya göz kapağının hafifçe kapatılması önerilmektedir. Bu, oküler yoldan uygulanan tıbbi ürünlerin sistemik emilimini azaltabilir ve sistemik advers reaksiyonlarda azalma sağlayabilir.

Diğer topikal oküler medikal ürünlerle yapılan eş zamanlı terapi durumunda, birbirini takip eden uygulamaların arasında 5-10 dakika ara verilmelidir. Göz merhemi en son kullanılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Tobramisinın 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 tobramisin steril oftalmik göz merheminin güvenliliği ve etkililiği gösterilmiştir.

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

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda özel dozaj uygulaması gerekli değildir.

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 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).

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

TOBRİNEX 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.

Göz merhemleri korneal yara iyileşmesini geciktirebilirler.

Oküler infeksiyon sırasında hastaların kontakt lens takmamaları tavsiye edilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

TOBRİNEX ile ilgili özel bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

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

Bir aminoglikozid (TOBRİNEX) 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.

TOBRİNEX ile kombine olarak kullanılan topikal kortikosteroidler bakteriyel, fungal veya viral infeksiyonların 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

Herhangi bir doğum kontrol yöntemi uygulamayan ve çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara 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 fôtusa geçmemektedir. Tobramisinin rahim-içi maruziyette ototoksositeye 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).

TOBRİNEX %0.3 göz merhemi, kesinlikle gerekli olmadıkça kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Sistemik tedavide, tobramisin çocuğu etkileme riski taşıyacak miktarlarda insan sütüne geçer. Emzirme dönemindeki bebekte risk göz ardı edilemese de, topikal olarak damlatıldığında, sistemik maruziyet düşüktür ve TOBRİNEX 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 TOBRİNEX tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

TOBRİNEX göz merheminin topikal oküler kullanımının insan üremesi üzerine etkisini değerlendirmek üzere çalışmalar yapılmamıştır. (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Geçici görüntü bulanıklığı ya da diğer görsel rahatsızlıklar araç ve makine kullanımını etkileyebilir. Eğer görme bulanıklığı oluşursa, araç veya makine kullanmaya başlamadan önce görüntü netleşinceye kadar beklenmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik 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 ($> 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($> 1/1,000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($> 1/10,000$ ila $\leq 1/1000$); çok seyrek ($\leq 1/10,000$), 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 merheminin oftalmik kullanımını takiben gözlenmiştir:

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Hipersensitivite

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Bağ 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, konjunktival ödem, göz kapağında ödem, göz ağrısı, kuru göz, göz akıntısı, gözyaşında artış, göz kaşıntısı

Bilinmiyor: Gözde iritasyon

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Ürtiker, dermatit, madarozis (kirpikte dökülme), 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).

Tobramisin, 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 tüp içeriğinin kazara içilmesi durumunda bir toksik etki beklenmemektedir.

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oftalmolojik, anti-infektifler, antibiyotikler
ATC kodu: S01AA12

Tobramisin; geniş spektrumlu, hızlı bakterisid etkili bir aminoglikozit 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 ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l
- *Pseudomonas spp.* S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l
- *Acinetobacter spp.* S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l
- *Staphylococcus spp.* S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l
- Türle ilgili olmayan S ≤ 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 (methicillin resistant- MRSA)
- Streptococcus mitis
- Streptococcus pneumoniae
- Streptococcus pyogenes
- Streptococcus sanguis

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar:

- Chryseobacterium indologenes
- Haemophilus influenzae
- Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobik Bakteriler:

- Propionibacterium acnes

Pediatric Popülasyon:

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim

Tobramisin'in topikal oküler uygulamasını takiben tobramisin'in sistemik maruziyeti düşüktür. Ancak %0.3'lük topikal oküler tobramisin, tek doz uygulama sonrasında insan gözyaşında 527 ± 428 µg/ml tobramisine ulaşır. Oküler yüzey konsantrasyonu genellikle en dirençli izolatların MİK (minimum inhibisyon konsantrasyonu) değerlerini aşar (MİK > 64 µg/ml).

Dağılım

Plazma yarı ömrü yaklaşık olarak 2 saat, klerensi 0.04 l/s/kg ve dağılım hacmi 0.26 l/kg'dır.

Biyotransformasyon

Tobramisin'in plazma proteinlerine bağlanma oranı %10'dan azdır. Tobramisin'in 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 uygulamam sonrasında oküler ya da sistemik absorpsiyon ile artan doz konsantrasyonları değerlendirilmemiştir. Bu nedenle topikal oküler doza ile maruziyetin doğrusallığı kanıtlanmamıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/karaciğer yetmezliği

Bu hasta gruplarında göz damlası olarak tobramisin'in farmakokinetiği çalışılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

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

Geriyatrik popülasyon

Yetişkinler ile karşılaştırıldığından yaşlı hastalarda tobramisin'in farmakokinetiğinde hiçbir değişiklik yoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri:

Tobramisin, gastrointestinal kanaldan çok az absorbe edilmektedir. Tobramisin'in 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 tobramisin'in 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

Anhidr klorobutanol

Likid parafin

Vazelin

6.2 Geçimsizlikler

Spesifik bir geçimsizliği hakkında çalışma yapılmamıştır.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır. Buzdolabına koymayınız. Preparat açılıncaya kadar sterilidir, açıldıktan sonra 28 gün içinde kullanılmalıdır. Tüpü sıkıca kapalı saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, burgulu bakalit kapaklı metal tüpte 3.5 g.

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

Herhangi bir kullanılmamış veya atık materyal lokal gereksinimler doğrultusunda imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Reşitpaşa Mahallesi Eski Büyükdere Cad. No:4, 34467
Maslak/Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

179/63

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 11.10.1996

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ: