

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TOBEX® Steril Oftalmik Solüsyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tobramisin 3.00 mg/ml

Yardımcı maddeler:

Benzalkonyum klorür 0.10 mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası, çözelti.

Berrak, renksiz-soluk sarı veya kahverengi çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Oküler kullanım içindir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yaşlılar dahil adolesan ve erişkinlerde kullanım:

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

Ağır infeksiyonlarda iyileşme elde edilene kadar her saat başı hasta gözün/gözlerin konjunktival kesesine düzelme görülünceye kadar bir veya 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 10-15 dakika kadar beklenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

TOBEX, bu hasta popülasyonunda çalışılmamıştır. Ancak, bu ürünün topikal uygulamasından sonra tobramisinin düşük sistemik absorpsiyonuna bağlı olarak doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Yeni doğan bebekler de dahil olmak üzere konjunktiviti olan pediyatrik hastalarda yedi gün boyunca günde beş kere kullanılan TOBEX'in güvenliliği ve etkinliği gösterilmiştir.

Geriyatrik 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 hassas olan hastalarda, göz kapağı kaşıntısı, şişkinlik, konjunktival eritem görülebilir. Duyarlılık reaksiyonu görülmesi durumunda tedavi kesilmelidir.

Diğer aminoglikozidler ile çapraz reaksiyonlar oluşabilir. Bu ilacı kullanırken aşırı duyarlılık gelişirse, tedavi sonlandırılmalı ve diğer ilaçlar kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

TOBEX sistemik aminoglikozid antibiyotiklerle eş zamanlı kullanılacaksa, toplam serum konsantrasyonun izlenmesine dikkat edilmelidir (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.

TOBREX, koruyucu madde olarak göz iritasyonuna neden olabilen ve yumuşak kontakt lenslerin rengini bozduğu bilinen benzalkonyum klorür içermektedir. Yumuşak kontakt lenslerle temasından kaçınılmalıdır. Hastalar TOBREX 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

TOBREX ile 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 (TOBREX) 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.

TOBREX 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 (Kontrasepsiyon)

TOBREX gebelik süresince tavsiye edilmemektedir, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

TOBREX'in gebe kadınlarda topikal oküler kullanımına ilişkin veri yoktur veya sınırlıdır. Gebe kadınlar için yapılan oral ve parental olarak aminoglikozid (tobramisin dahil) uygulama çalışmaları, fötusun fark edilebilir bir risk taşımadığını göstermiştir. Bununla birlikte, eğer aminoglikozid gebelik sırasında uygulanmışsa, plasentaya geçebileceği ve fötüs üzerinde ya da yeni doğmuş bebek üzerinde etkisi olabileceği dikkate alınmalıdır. Aminoglikozidlerin teratojenik, ototoksik ve nefrotoksik olduğu konusunda hiçbir kesin kanıt olmamasına rağmen, bu etkilerin fötüs için olası olduğu varsayılmalıdır.

TOBREX'in gebelik döneminde kullanımı tavsiye edilmemektedir ve sadece potansiyel yararı, potansiyel fetal riskten fazlaysa kullanılmalıdır.

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 TOBREX 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 TOBREX tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi açısından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Diğer göz damlalarında olduğu gibi, 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 profili özeti:

TOBREX ile en sık görülen advers reaksiyonlar göz kapağında kaşıntı ve ödem, oküler hiperemi, göz kaşıntısı ve gözyaşında artış dahil aşırı duyarlılık ve lokalize oküler toksisite semptomlarıdır.

Advers etkiler çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak listelenmiştir. Her sıklık grubunda, advers reaksiyonlar ciddiyet dereceleri azalacak şekilde listelenmiştir. Advers reaksiyonlar klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası spontan raporlardan elde edilmiştir. Aşağıdaki advers reaksiyonlar TOBREX göz damlasının ve/veya pomadının oftalmik kullanımını takiben gözlenmiştir:

Göz bozuklukları

Yaygın: göz alerjisi, göz kaşıntısı, göz kapağı kaşıntısı, göz kapağı ödemi, oküler hiperemi, gözyaşında artış

Yaygın olmayan: göz kapağı eritemi, göz akıntısı, göz kapağı bozuklukları, konjunktival ödem, oküler rahatsızlık, göz iritasyonu

Bilinmiyor: keratit, göz ağrısı, gözlerde yabancı cisim hissi, bulanık görme

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Bilinmiyor: kızarıklık, ürtiker, eritem

Seçilen advers olayların tanımı:

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

Aminoglikozid antibiyotiklerle sistemik tedavinin eş zamanlı uygulandığı vakalarda, toplam serum konsantrasyonunun izlenmesine dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Yenidoğan infantlar dahil konjunktiviti olan pediyatrik hastalar için TOBEX'in güvenilirlik ve etkililik verileri, 7 gün boyunca günde 5 kez uygulanmasıyla elde edilmiştir. TOBEX 1 yaş ve üzeri pediyatrik hastalarda yetişkinlerle aynı pozolojide kullanılabilir. Çocuklarda kullanımı ile ilgili kısıtlı deneyim mevcuttur.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oftalmolojikler, antiinfektifler, antibiyotikler.

ATC kodu: S01A A12

Tobramisin güçlü, geniş spektrumlu, hızlı bakterisidal etkili bir aminoglikozid 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 inhibitör konsantrasyon) değerleri şu şekilde önerilmiştir: $S \leq 4$ mg/ml, $R \geq 8$ mg/ml.

Direnç sıklığı, coğrafi olarak ve incelenen türe göre zamansal olarak değişebilir ve özellikle ağır infeksiyonları tedavi ederken, dirençle ilgili yerel bilgiler önemli olabilir. Bu bilgiler sadece, mikroorganizmaların TOBEX içerisindeki tobramisine karşı duyarlı olup olmadığı konusunda yaklaşık bir yol gösterir. Burada, konjunktivitler gibi eksternal oküler infeksiyondan 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 direkt bir şekilde infeksiyon 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 infeksiyonlarına neden olan ve klinik olarak başarıyla tedavisi sağlanmış patojenlerinin listesi aşağıdadır.

DUYARLI TÜRLER

Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar:

*Corynebacterium**

*Staphylococcus aureus** (metisilin-duyarlı)

Stafilokoklar, koagulaz-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 fizyo-kimyasal durumlar ve *in situ* konsantrasyonların kinetiği konusunda bazı şüpheler vardır.

Diğer bilgiler

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

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

5.2. Farmakodinamik özellikler

TOBREX'in topikal oküler uygulamasını takiben tobramisinin sistemik maruziyeti düşüktür. 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 güvenlilik verileri

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

Mutajenite:

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

Teratojenite:

Hayvan çalışmalarında, organogenezis döneminde anneye sistemik olarak verilen yüksek doz tobramisinin, fötusta 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) fertilitte bozukluğu ya da fötusa zararıyla ilgili hiçbir kanıt bulunamamıştır.

TOBREX gebelik sırasında, sadece potansiyel yararı, potansiyel fötal riskten fazlaysa kullanılmalıdır.

Tobramisinin karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için hiçbir çalışma yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Borik asit
Sodyum sülfat anhidrat
Sodyum klorür
Tiloksapol
Benzalkonyum klorür
Sülfürik asit ve/veya Sodyum hidroksit
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Spesifik bir geçimsizlik çalışması yapılmamıştır.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

Preparat açılıncaya kadar sterildir, açıldıktan sonra 1 ay içinde kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Kullandıktan sonra şişe sıkıca kapatılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

LPDE damlalık ucu ve polipropilen kilitli kapak içeren güvenlik emniyetli plastik şişede (DROP-TAINER).

5 ml'lik bir şişe içeren karton kutu.

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

Alcon Laboratuvarları Ticaret A.Ş.
Cumhuriyet Cad. Acarlar İş Merkezi
No: 12 C-Blok Kat: 5 Kavacık
34805 Beykoz / İstanbul
Tel: (216) 425 68 70
Faks: (216) 425 68 80

8. RUHSAT NUMARASI

102/85

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.10.1997

Ruhsat yenileme tarihi: 03.10.2012

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ