

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROMESİN % 0,3 göz damlası, çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tobramisin 3 mg/ml

Yardımcı maddeler:

Benzalkonyum klorür 0,2 mg/ml

Sodyum klorür 2,8 mg/ml

Sodyum sülfat 1,5 mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası, çözelti.

Renksiz veya açık sarı renkli ve berrak 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 7 gün boyunca 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 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:

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

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 tobramisinin güvenliliği ve etkinliliği 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 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 bülloz 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 düşünölmelidir. Bu ilacı kullanırken aşırı duyarlılık gelişirse, tedavi sonlandırılmalı ve diğer ilaçlar kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.8.).

PROMESİN sistemik aminoglikozid antibiyotiklerle eş zamanlı kullanılacaksa, toplam serum konsantrasyonunun izlenmesine dikkat edilmelidir (bkz. bölüm 4.8.).

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

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

Oküler infeksiyon sırasında hastaların kontakt lens takmamaları tavsiye edilmelidir. PROMESİN, koruyucu madde olarak göz iritasyonuna neden olabilen ve yumuşak

kontakt lenslerin rengini bozduğu bilinen benzalkonyum klorür içermektedir. Yumuşak kontakt lenslerle temasından kaçınınız. Hastalar, PROMESİN uygulamasından önce kontakt lensi çıkartınız ve uygulamanın ardından kontakt lensi takmak için en az 15 dakika bekleyiniz.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

PROMESİN 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 kadınlara için herhangi bir özel önlem tanımlanmamıştır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda topikal oküler tobramisin kullanımına ilişkin veri yoktur veya sınırlıdır. 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).

PROMESİN göz damlası kesinlikle gerekli olmadıkça 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 PROMESİN 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 PROMESİN tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Tobramisinin 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 ciddiyet 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.

Bağıışıklık 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, konjunktival ödem, göz kapağında ödem, göz ağrısı, kuru göz, göz akıntısı, göz yaşında artış, göz kaşıntısı

Bilinmiyor: Göz iritasyonu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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 yarar/risk 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.

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oftalmolojikler, antiinfektifler, 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, tobramisın 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 tobramisın 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*

Pediyatrik Popülasyon:

Bakteriyel konjonktivit, blefarit veya blefarokonjonktivit tedavisi için tobramisın göz damlları 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 yaşın 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 tobramisın, 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. PROMESİN göz damlası, çocuklarda kullanılabilir. Tobramisin sistemik uygulama sonrası çocuklardaki klinik farmakolojisi çalışılmıştır.

Geriatrik 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 duyuşal yapıların dejenerasyonu ile sonuçlanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Borik asit
Benzalkonyum klorür
Sodyum klorür
Polisorbat 80
Sodyum sülfat
Enjeksiyonluk su k.m

6.2. Geçimsizlikler

Spesifik bir geçimsizlik çalışması yapılmamıştır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

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

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Kullandıktan sonra şişe sıkıca kapatılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda polipropilen kapaklı, kendinden damlalıklı,,LDPE şişede 5 mL solüsyon ve kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Bağlarbaşı, Gazi Cd. No: 64-66

Üsküdar/İSTANBUL

Telefon : (0216) 492 57 08

Faks : (0216) 334 78 88

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

201 / 54

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.12.2002

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ