

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TOBRAZON %0.3+%0.1 göz damlası, süspansiyon

Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

1 ml süspansiyon 3 mg tobramisin ve 1 mg deksametazon içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Benzalkonyum klorür.....0,1 mg/mL

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası, süspansiyon

Kırık beyaz renkte süspansiyon.

### 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 konjunktivada, 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 ve 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. TOBRAZON göze damlatılarak kullanılır, göze enjekte edilmez.

Kontaminasyonunu 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:**

Tobramisin/deksametazon, bu hasta popülasyonlarında çalışılmamıştır. Yine de, ürünün topikal uygulamasından sonra deksametazon ve tobramisin sistematik absorpsiyonu düşük olduğundan doz ayarlaması gerekli değildir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik hastalarda kullanılmaz (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Bakteriyel kaynaklı eksternal oküler inflamasyon nedeniyle 7 gün süreyle tedavi edilen 2 yaşın altındaki çocuklardan elde edilen güvenilirlik 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. TOBRAZON pediyatrik hastalarda kullanım için onaylanmamıştır.

Kortikosteroid kaynaklı artmış göz içi basınç ve/veya katarakt oluşumuna yatkın hastalarda (örn: 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, tobramisin uzun süre kullanımı, mantarlar dahil tedaviye duyarlı olmayan organizmaların aşırı üremesiyle sonuçlanabilir. Süperinfeksiyon oluşursa, uygun bir tedavi hemen başlatılmalıdır.

Uzun süreli kullanım, konak hücre yanıtı baskılamasından ötürü sekonder oküler infeksiyonlara da sebebiyet verebilir. Kortikosteroidler bakteriyel, viral, fungal veya parazitik 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 incelmeye neden olan hastalıklarda, topikal steroidlerin kullanımıyla perforasyon meydana geldiği bilinmektedir.

Bazı hastalarda topikal olarak uygulanan aminoglikozitlere karşı hassasiyet görülebilir. Hassasiyet 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-Steroidale Antienflamatuvar İlaçların (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 incelmeye sebebiyet veren hastalıklarda topikal kortikosteroidlerin kullanımı ile perforasyonların görüldüğü bilinmektedir.

Hastalara oküler infeksiyon varken kontakt lens takmamaları tavsiye edilmelidir. Tobramisin ve deksametazon göz damlası süspansiyonu koruyucu olarak benzalkonyum klorür maddesini

içerdiğinden, tahrişe neden olabilir ve yumuşak kontakt lenslerin renklerini bozduğu da bilinmektedir. Bu nedenle, hastalar TOBRAZON uygulamasından önce kontakt lensleri çıkarmalı ve TOBRAZON damlattıktan sonra kontakt lensleri takmadan önce 15 dakika beklemeleri konusunda uyarılmalıdırlar.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler 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. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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 popülasyonlara 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.

##### **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. Klinik öncesi güvenlik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. TOBRAZON gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Gebelik sırasında sadece potansiyel yarar, potansiyel fetal riskten fazlaysa kullanılmalıdır.

Gebe kadınlara oral ve parenteral yoldan uygulanan aminoglikozitlerle (tobramisin dahil) ilgili bir çalışma, saptanabilir f3tal risk olmadığını g3stermiştir. Ancak, eğer gebelik d3neminde aminoglikozit alınmışsa, aminoglikozitlerin plasentaya geçmesi ya da f3tus veya yeni doğanlar üzerinde etki etmesi g3z 3n3nde bulundurulmalıdır.

Aminoglikozitlerin f3tusta teratojenik, ototoksik veya neftotoksik olduğuna dair kesin kanıtlar olmasa bile, bu etkilerin olası olduğu varsayılmalıdır. Gebelik sırasında uzun s3reli veya tekrarlanan kortikoid kullanımı, artmış intra-uterin b3y3me geriliği riski ile ilişkilendirilmiştir. Gebelik esnasında anlamlı dozlarda kortikosteroid kullanan gebelerin yeni doğan bebekleri hipoadrenalizmin belirtileri açısından dikkatle g3zlelenmelidir.

### **Laktasyon d3nemi**

Sistemik olarak uygulanan kortikosteroidler insan s3t3ne geçmektedir ve b3y3meyi baskılayabilir, endojen kortikosteroid 3retimi ile etkileşebilir ya da diğer istenmeyen etkilere neden olabilir. Kortikosteroidlerin topikal uygulamasının insan s3t3nde tespit edilebilir miktarlar 3retmeye yeterli sistemik absorpsiyon sağlayıp sağlamayacağı bilinmemektedir. TOBRAZON, potansiyel faydaları potansiyel riske ağır basmadıkça emzirme s3resince kullanılmamalıdır.

### **3reme yeteneği/Fertilite**

Tobramisinin insan ve hayvan fertilitesi 3zerindeki etkilerini değerlendirmek için çalışma yapılmamıştır. Deksametazonun erkek veya dişi fertilitesi 3zerindeki etkisini değerlendirmek için klinik veri sınırlıdır. Deksametazon, 3nceden koryonik gonadotropin uygulaması yapılan sıçan modelinde fertilitte 3zerinde advers etkiye sahip olmamıştır.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı 3zerindeki etkiler**

TOBRAZON'un araç ve makine kullanımı 3zerine 3nemli bir etkisi yoktur. Diğer g3z damlalarında olduğu gibi, geçici olarak bulanık g3rme ya da diğer g3rsel bozukluklar araba ya da makine kullanımı etkileyebilir. İlaç damlatıldıktan sonra bulanık g3rme gelişirse hasta, arabayı ya da makineyi kullanmadan 3nce g3r3nt3 netleşene kadar beklemelidir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

1600'3n 3zerinde hastanın katıldığı klinik çalışmalarda tobramisin ve deksametazon g3nde 6 defaya kadar uygulanmıştır. Yapılan bu klinik çalışmalarda tobramisin, deksametazon kombinasyonu ya da yardımcı maddeleri ile ilgili hiçbir ciddi oftalmik ya da sistemik advers

reaksiyon bildirilmemiştir. Tobramisin ve deksametazon kombinasyonu 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 tobramisin ve deksametazon ile ilgili klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası edinilen deneyimler esnasında rapor edilmiştir. 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).

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Hipersensitivite, 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, konjoktival 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 hastalıkları 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:

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Gözde iritasyon\*, 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:

### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Oküler hiperemi, gözde ağrı

Yaygın olmayan: Gözde kaşıntı\*, oküler rahatsızlık\*, gözde alerji, göz kapağında ödem\*, konjonktivit\*, gözde kamaşma, göz yaşında artış\*, keratit\*

\*Bu advers reaksiyonlar TOBRAZON'un 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. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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 tobramisın tedavisi alan hastalarda görülmüştür.

Bazı hastalarda da topikal olarak uygulanan aminoglikozitlere karşı duyarlılık görülebilir.

#### 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 09).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Bu ürünün özelliklerinden ötürü doz aşımı halinde (şişe içeriğinin kazara içilmesi halinde bile) toksik bir etki beklenmemektedir. TOBRAZON'un 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. TOBRAZON'un 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: S01CA01

#### **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 ( $\leq 4$  mcg/ml, R ( $\geq 8$  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 tobramisin ve deksametazon kombinasyonunda 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.

*In 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 |
|--|------------------------------------|
| <b>Duyarlı türler</b>                                      |                                    |
| <b>Aerobik gram-pozitif mikroorganizmalar</b>              |                                    |
| <i>Corynebacterium türleri</i>                             | %0-3                               |
| <i>Staphylococcus aureus methicillin-S<sup>a</sup></i>     | %0-3                               |
| <i>Staphylococcus epidermidis methidllln-S<sup>a</sup></i> | %0-28                              |
| <i>Diğer koagülaz negatif stafilokoklar</i>                | %0-40                              |
| <b>Aerobik gram-negatif mikroorganizmalar</b>              |                                    |
| <i>Acinetobacter türleri</i>                               | %0                                 |
| <i>Citrobacter türleri</i>                                 | %0                                 |
| <i>Escherichia coli</i>                                    | %0                                 |

|  |        |
|--|--------|
| <i>Enterobacter türleri</i>  | %0     |
| <i>Haemophilus influenzae</i>  | %0     |
| <i>Klebsiella türleri</i>  | %0     |
| <i>Moraxella türleri</i>   | %0     |
| <i>Proteus türleri</i>   | %0     |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  | %0     |
| <b>Orta derecede duyarlı türler (<i>In vitro</i>, orta duyarlılık)</b> |        |
| <b>Aerobik gram-negatif mikroorganizmalar</b>                          |        |
| Serratia marcesans   |        |
| <b>Doğal olarak dirençli organizmalar</b>                              |        |
| <b>Aerobik gram-pozitif mikroorganizmalar</b>                          |        |
| <i>Enterococcus türleri</i>  |        |
| <i>Staphylococcus aureus methicilin-R<sup>a</sup></i>                  | %50-70 |
| <i>Staphylococcus epidermidis methicillin-R<sup>a</sup></i>            | %30-40 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>  |        |
| <i>Streptococcus türleri</i>   |        |
| <b>Aerobik gram-negatif mikroorganizmalar</b>                          |        |
| <i>Burkholderia cepacia</i>  |        |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>                                    |        |
| <b>Anaerobik mikroorganizmalar</b>                                     |        |
| <i>Zorunlu anaerob bakteriler</i>                                      |        |
| <b>Diğer</b>   |        |
| <i>Chlamydia türleri</i>   |        |
| <i>Mycoplasma türleri</i>  |        |
| <i>Rickettsia türleri</i>  |        |

<sup>a</sup>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**

Tobramisin ve deksametazon kombinasyonunun çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği, geniş klinik deneyimler ile belirlenmiştir; ancak sadece sınırlı sayıda veri mevcuttur. Bakteriyel konjonktivitlerin tedavisi için tobramisin ve deksametazon 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 tobramisin ve deksametazon kombinasyonu 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 tobramisin/deksametazon rejimi sonrasında tobramisinin plazma konsantrasyonları, çoğu gönüllüde ölçüm sınırının altında ya da düşük düzeyde ( $\leq 0,25$  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. Tobramisin ve deksametazon kombinasyonunun 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 tobramisin ve deksametazon kombinasyonunun uygulanmasının ardından 220 ila 888 pg/ml (ortalama  $555 \pm 217$  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 tobramisin ve deksametazon kombinasyonundan 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.

**Geriatrik popülasyon:**

Yetişkinler ve yaşlılar arasında klinik açıdan herhangi bir güvenilirlik ve etkililik farkı gözlemlenmemiştir.

**5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

Klinik dışı veriler, geleneksel yinelenen doz topikal oküler toksisite çalışmaları, genotoksisite veya karsinogenesisite çalışmalarına dayanılarak, tobramisin veya deksametazona topikal oküler

maruziyetin insanlar için özel bir tehlike oluşturmadığını göstermiştir. Tobramisin ve deksametazon ile klinik dışı reproduktif 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 fetal anomaliye neden olmuştur.

Deksametazonun koryonik gonadotropin ile aşılınmış sıçan modelinde kadın fertilitesi üzerinde olumsuz bir etkisi yoktur.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Benzalkonyum klorür

Tiloksapol

Disodyum edetat

Sodyum klorür

Hidroksi etil selüloz

Sodyum sülfat (E514)

Sülfürik asit ve/veya sodyum hidroksit (pH ayarı için)

Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir. Geçimsizlik konusunda spesifik çalışmalar yapılmamıştır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

Şişe açılıncaya kadar sterildir, açıldıktan sonra 4 hafta içinde kullanılmalıdır.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklıklarında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.

Şişe dik durumda saklanmalıdır. Kullandıktan sonra şişe sıkıca kapatılmalıdır.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

TOBRAZON 5mL çözelti içeren LDPE şişelerde kullanıma sunulur.

#### **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**

VEM İlaç San. ve Tic. A.Ş

Söğütözü Mahallesi 2177. Cadde

No:10B/49 Çankaya/ANKARA

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

2020/36

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 26.02.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**