

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TOBREX % 0.3 Steril Oftalmik Çözelti

### 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 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:**

Tobramisin'in oküler kullanımı ile çok az sistemik maruziyet oluşur. Tobramisin'in 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 TOBEX'in 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 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 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).

Sistemik aminoglikozid tedavisi alan hastalarda nörotoksisite, ototoksisite ve nefrotoksisiteyi içeren ciddi advers reaksiyonlar görülmüştür. Sistemik aminoglikozidlerle eş zamanlı kullanılacaksa dikkatli olunmalıdır ve toplam serum konsantrasyonun izlenmesine dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Myasthenia gravis ya da Parkinson hastalığı gibi, bilinen ya da şüpheli nöromusküler hastalıkları olan hastalara TOBEX reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Nöromusküler fonksiyon üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle aminoglikozidler kas zayıflığını şiddetlendirebilir.

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

Oküler infeksiyon sırasında hastaların kontakt lens takmamaları tavsiye edilmelidir. TOBEX, koruyucu madde olarak göz iritasyonuna neden olabilen ve yumuşak kontakt lenslerin rengini bozduğu bilinen benzalkonyum klorür içermektedir. Yumuşak kontakt lenslerle temasından kaçınılmalıdır. Hastalar, TOBEX uygulamasından önce kontakt lenslerini çıkarmalı ve uygulamanın ardından kontakt lenslerini takmadan önce 15 dakika beklemelidirler.

TOBEX göz damlası uygulamasından sonra, sistemik absorpsiyonu azaltmak için aşağıdaki önlemler alınmalıdır:

- Göz kapağı 2 dakika kapalı tutulmalıdır;
- Lakrimal kanal parmakla 2 dakika boyunca kapatılmalıdır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

TOBEX ile özel bir etkileşim çalışması yapılmamıştır. TOBEX'in topikal oküler dozu ile klinik olarak anlamlı etkileşim tanımlanmamıştır.

Tobramisin ile etkileşimler sistemik uygulamadan sonra bildirilmiştir. Ancak, tobramisin topikal uygulamadan sonraki sistemik absorpsiyonu ile herhangi bir etkileşim riskinin minimum düzeyde olduğu bulunmuştur.

Bir aminoglikozid (TOBEX) 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.

TOBEX 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)**

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 fötusa geçmemektedir. Tobramisinin rahim-içi maruziyette ototoksisiteye neden olması beklenmemektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, sınırlı klinik ilgiye sahip olmak üzere, sistemik maruziyetten sonra ve tobramisin göz damlasından sağlanan terapötik kullanımda maksimum insan dozundan yeterince fazla olduğu kabul edilen dozajlarda üreme toksisitesi göstermiştir. Tobramisinin sıçanlar veya tavşanlarda teratojenisiteye neden olmadığı kanıtlanmıştır (Bkz. Bölüm 5.3).

TOBREX gebelik döneminde kesinlikle gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

## **Laktasyon dönemi**

Sistemik tedavide, tobramisin çocuğu etkileme riski taşıyacak miktarlarda (günde iki defa 150 mg'a kadar intravenöz veya intramüsküler uygulamadan sonra) anne sütüne geçer. Topikal oküler uygulama sonrasında tobramisin insan sütüne atılıp atılmadığı bilinmemektedir. 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**

TOBREX'in topikal oküler kullanımının insan üremesi üzerine etkisini değerlendirmek üzere çalışmalar yapılmamıştır.

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

TOBREX'in araç ve makine kullanımına etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir. Diğer göz preparatlarıyla birlikte kullanımda 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**

### **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 ( $\geq 1/100$  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 ciddi yet dereceleri azalacak şekilde listelenmiştir. Advers reaksiyonlar klinik

çalışmalardan ve pazarlama sonrası spontan raporlardan elde edilmiştir. Aşağıdaki advers reaksiyonlar TOBREX göz damlasının ve/veya merheminin oftalmik kullanımını takiben gözlenmiştir:

**Bağışıklık 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 iritasyonu, göz ağrısı, kuru göz, göz akıntısı, gözyaşında artış, göz kaşıntısı  
Bilinmiyor: Göz alerjisi, göz kapakları kaşıntısı

**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, eritem

**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).

**Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklarda advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve ciddiyeti yetişkinlerde olduğu kadar beklenilir. TOBREX, 1 yaş ve üstü çocuklarda yetişkinlerde olduğu gibi aynı dozda kullanılabilir. 1 yaşından küçük çocuklarda güvenlik ve etkinlik tespit edilmemiştir ve veriler mevcut değildir (bkz. Bölüm 4.2).

**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 şişe içeriğinin kazara içilmesi durumunda toksik etki beklenmemektedir.

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

TOBREX'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 taşınması sırasında ekileşim (3) adenilleyici, fosforilleyici ve asetilleyici enzimleri dizisi ile tobramisin inaktivasyonu. İnaktive edici enzimlerin üretimi için genetik bilgiler, bakteri kromozomu veya plazmidler aracılığıyla taşınabilir. 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*  $S \leq 2 \text{ mg/l}$ ,  $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Pseudomonas spp.*  $S \leq 4 \text{ mg/l}$ ,  $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Acinetobacter spp.*  $S \leq 4 \text{ mg/l}$ ,  $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Staphylococcus spp.*  $S \leq 1 \text{ mg/l}$ ,  $R > 1 \text{ mg/l}$
- Türle ilgili olmayan  $S \leq 2 \text{ mg/l}$ ,  $R > 4 \text{ mg/l}$

Spesifik patojenlere karşı klinik etkinlik:

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)
- *Staphylococcus epidermidis* (koagülaz pozitif ve negatif)
- *Streptococci* (bazı A grubu beta hemolitik türler, bazı hemolitik olmayan türler ve bazı *Streptococcus pnömonia* dahil)

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*
- *Acinetobacter calcoaceticus*
- *Enterobacter aerogenes*
- *Escherichia coli*
- *H. Aegyptius*
- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella lacunata*
- Birçok *Proteus vulgaris* türü

Diğer ilgili patojenlere karşı anti-bakteriyel aktivite:

## EDİNİLEN DİRENCİN PROBLEM OLABİLECEĞİ TÜRLER

- *Acinetobacter baumannii*
- *Bacillus cereus*
- *Bacillus thuringiensis*
- *Kocuria rhizophila*
- *Staphylococcus haemolyticus* (metisiline duyarlı –MRSH)

- Staphylococcus, diğler 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
- Burkholderia cepacia

### Anaerobik Bakteriler:

- Propionibacterium acnes

Bakteriyel duyarlılık çalışmaları, bazı durumlarda, gentamisine dirençli mikroorganizmaların tobramisine duyarlılığını koruduğunu göstermektedir.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Bakteriyel konjonktivit, blefarit veya blefarokonjonktivit tedavisi için tobramisin göz damlaları 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.

### **Farmakokinetik /Farmakodinamik ilişkisi:**

TOBREX için belirli bir farmakokinetik/farmakodinamik ilişki kurulmamıştır. Yayınlanmış in vitro ve in vivo çalışmalarda tobramisinin, düşük serum konsantrasyonlarına rağmen bakteriyel büyümeyi etkili bir şekilde baskılayan uzun süre devam eden antibiyotik etkisi gösterilmiştir.

Sistemik uygulama çalışmaları, çoklu günlük dozaj rejimlerine kıyasla günde bir kez doz rejimleri ile daha yüksek maksimum konsantrasyonlar bildirmiştir. Bununla birlikte, mevcut kanıtların ağırlığı, günde bir kez sistemik doz uygulamasının, çoklu günlük dozaj ile eşit derecede etkili olduğunu göstermektedir. Tobramisin konsantrasyona bağlı bir antimikrobiyal öldürme etkisi gösterir ve MIC veya minimum bakteri öldürücü konsantrasyonun (MBC) üstünde artan antibiyotik düzeyleri ile daha yüksek etkinliğe sahiptir.

### **Yaşlı popülasyon:**

Yaşlılar ile diğler erişkin popülasyonlar arasında güvenlilik veya etkililik konusunda genel bir klinik fark gözlenmemiştir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel Özellikler

#### Emilim:

Tobramisin tavşan korneası ve konjonktivada zayıf bir şekilde emilir ve topikal tobramisin uygulanmasından sonra göze minimal miktarlar absorbe olmaktadır.

Ek olarak, TOBREX ile benzer konsantrasyona sahip tobramisin ürünlerinin topikal oküler uygulamasından sonra sistemik tobramisin absorpsiyonu klinik olarak zayıftır (%0.3).

TOBREX'teki yüksek tobramisin konsantrasyonu, enfeksiyon bölgesinde (oküler yüzey) genellikle en dirençli izolatların konsantrasyonundan daha yüksek bir konsantrasyonda tobramisin sağlar (MIC'ler >64 µg/ml; insan gözündeki tek bir TOBREX dozundan sonra tobramisin konsantrasyonu, dozdan 1 dakika sonra  $848 \pm 674$  µg/ml'dir).

Sağlıklı insan gözyaşındaki tobramisin konsantrasyonu, TOBREX tedavisinde bir dozun uygulanmasından sonra en az 44 dakikaya kadar MIC90 üzerinde (oküler izolatlar için tarif edildiği gibi 16 µg/ml) kalır.

#### Dağılım:

Erkeklerde dağılım hacmi 0.26 l/kg'dır. Tobramisinin insan plazma proteinine bağlanma oranı %10'dan daha düşük olduğu bulunmuştur.

#### Biyotransformasyon:

Tobramisin idrarla birincil olarak değişmemiş ilaç olarak atıldığı tespit edilmiştir.

#### Eliminasyon:

Tobramisin, esasen değişmemiş ilaç olarak, glomerüler filtrasyon yoluyla idrarda hızla ve yaygın şekilde atılır. Plazma yarı ömrü yaklaşık iki saattir. Normal böbrek fonksiyonu olan erişkin bireylerde bildirilen sistemik klirensi 0.05-0.1 L/saat/kg arasında değişmiş ve böbrek fonksiyonlarında azalma ile düşüş göstermiştir.

#### Doğrusallık/doğrusal olmama durumu:

Topikal oküler uygulamadan sonra artan doz konsantrasyonları ile oküler veya sistemik absorpsiyon test edilmemiştir. Bu nedenle, oküler doz ile maruziyet arasındaki doğrusallık ilişkisi kurulamamıştır.

#### Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde kullanım

Bu hasta popülasyonlarında TOBREX göz damlaları ve göz merhemleri çalışılmamıştır. Bununla birlikte, bu ürünün topikal uygulamasından sonra düşük sistemik tobramisin emiliminden dolayı, doz ayarlaması gerekli değildir.

#### Pediyatrik hastalarda kullanım:

TOBREX, pediyatrik hastalarda (1 yaş ve üstü) erişkinlerle aynı dozda kullanılabilir.

Diğer yandan, 1 yaşından küçük pediyatrik hastalarda sınırlı bilgi mevcuttur.

## 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tobramisin, gastrointestinal kanaldan çok az absorbe edilmektedir. Tobramisinin 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 tobramisinin 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 düşünölmektedir. 30 hafta boyunca 20, 40 ve 80 mg/kg/gün şeklinde subkutan yolla uygulama yapılan kedilerde uzatılmış sistemik tobramisin tedavisi, doza bağlı sağ hücrelerinin ve kulaktaki destekleyici duyuşal yapıların dejenerasyonu ile sonuçlanmıştır. Bununla birlikte, artık insan kulağının, hayvan modellerine göre anatomik olarak daha korunmalı ve dolayısıyla aminoglikozid kaynaklı yaralanmalara karşı daha az hassas olduğu düşünölmektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Borik asit (E284)  
Sodyum sülfat anhidrit (E514)  
Sodyum klorür  
Tiloksapol  
Benzalkonyum klorür  
Sülfürik asit ve/veya sodyum hidroksit (pH ayarı için)  
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**

Kutuda, plastik burgu kapaklı kendinden damlalıklı plastik şişede 5 ml çözelti.

### **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 Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

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

**8. RUHSAT NUMARASI**

2017/776

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

İlk ruhsatlandırma tarihi: 05.10.2017

Yenileme tarihi: -

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**