

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OFTAMYCİN-DX %0,3+%0,1 göz merhemi
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 1 g göz merhemi,

Etkin madde:

Tobramisin..... 3 mg

Deksametazon..... 1 mg

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Steril oftalmik merhem

Beyaz-beyazımsı homojen merhem

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

İki yaş ve üzerindeki çocuklarda ve yetişkinlerde bir kortikosteroidin endike olduğu oküler enfeksiyon veya oküler enfeksiyon riski bulunan oküler inflamatuvar vakaların tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Reçeteye göre, konjonktiva kesesine günde 3-4 kez az miktarda (yaklaşık 1 cm merhem) uygulayınız.

Uygulama şekli:

Sadece oküler kullanım içindir. Enjeksiyon veya oral kullanım için uygun değildir.

Tüpün ucu göze temas ettirilmemelidir.

Uygulama sonrası nazolakrimal oklüzyon ve gözünüzü kapatmanız tavsiye edilir. Bu, oftalmik yoldan uygulanan tıbbi ürünün sistemik absorpsiyonunu azaltabilir ve sistemik yan etkilerin azalmasına neden olabilir. Birden fazla topikal göz ilacı kullanıyorsanız, her ilacın kullanımı arasında en az 5 dakika bekleyin. Göz merhemi en son olarak kullanılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

OFTAMYCİN-DX, bu hasta popülasyonlarında çalışılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

OFTAMYCİN-DX, iki yaş ve üzerindeki çocuklarda, yetişkinlerle aynı dozlarda kullanılabilir. Şu anda mevcut olan veriler 5. bölümde açıklanmıştır. İki yaşın altındaki çocuklarda etkililik ve güvenilirlik henüz bilinmemektedir ve bu konuda mevcut veri yoktur.

OFTAMYCİN-DX'in, süt çocuğu ve küçük çocuklarda zorunlu kalınmadıkça kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda özel bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Herpes Simpleks Keratiti
- Çiçek hastalığı aşısı, suçiçeği veya kornea ve konjonktivanın diğer viral enfeksiyonları
- Gözde mantar hastalığı veya tedavi edilmeyen paraziter enfeksiyonlar.
- *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* veya *Mycobacterium avium* gibi aside dirençli basillerin neden olduğu, ancak bunlarla sınırlı olmayan gözün mikobakteriyel enfeksiyonları.
- Oküler hipertansiyon
- Akut pürülan endoftalmi, pürülan konjonktivit ve kortikosteroidler tarafından maskelenebilecek veya ağırlaştırılabilecek pürülan ve herpetik blefarit
- Arpacık

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Bazı hastalarda topikal yoldan uygulanan aminoglikozid antibiyotiklerine karşı duyarlılık oluşabilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının ciddiyeti, lokal etkilerden eritem, kaşıntı, kurdeşen, deri döküntüsü, anafilaksi, anafilaktoid reaksiyonlar veya bullöz reaksiyonlar gibi genel reaksiyonlara kadar değişebilir. İlacın kullanımı esnasında aşırı duyarlılık gelişirse, tedavi durdurulmalıdır.
- Diğer aminoglikozidlere karşı çapraz aşırı duyarlılık oluşabilir, bu nedenle topikal yoldan uygulanan tobramisine duyarlı olan hastaların da diğer topikal ve/veya sistemik aminoglikozidlere karşı duyarlı olma olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.
- Sistemik aminoglikozid tedavisi gören hastalarda nörotoksisite, ototoksisite ve nefrotoksisite gibi ciddi advers reaksiyonlar meydana gelmiştir. OFTAMYCİN-DX sistemik aminoglikozid tedavisiyle eşzamanlı olarak uygulandığında dikkat edilmelidir.
- Topikal oftalmik yoldan uzun süre kortikosteroid kullanımı, optik sinire zarar veren oküler hipertansiyon ve/veya glokom oluşumuna, görme keskinliğinin azalmasına ve görme alanı hasarı ve posterior subkapsüler katarakt oluşumuna neden olabilir. Uzun süreli kortikosteroid oftalmik tedavi gören hastalarda göz içi basıncı düzenli ve sık sık izlenmelidir. Bu özellikle deksametazon içeren ürünlerle tedavi edilen pediyatrik hastalarda önemlidir, çünkü kortikosteroid kaynaklı oküler hipertansiyon riski altı yaşın altındaki çocuklarda daha büyük olabilir ve yetişkinlerde steroidlere verilen yanıtta daha erken ortaya çıkabilir.

Tedavinin sıklığı ve süresi dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli ve GİB’de kortikosteroid kaynaklı artış riski daha yüksek olup, pediatrik hastalarda daha erken ortaya çıkarken, göz içi basıncı (GİB) tedavi başlangıcından itibaren izlenmelidir. Kortikosteroid ve/veya katarakt oluşumu nedeniyle yatkın hastalarda (örn. diyabet hastaları) yüksek göz içi basıncı riski artar.

- Oküler deksametazonun sistemik absorpsiyonu ile ilişkili Cushing sendromu ve/veya adrenal supresyon, çocuklar ve CYP3A4 inhibitörleri (ritonavir ve kobisistat dahil) ile tedavi edilen hastalar da dahil olmak üzere, yatkın hastalarda uzun süreli yoğun veya devamlı bir tedaviden sonra ortaya çıkabilir. Bu gibi durumlarda, tedavi aşamalı olarak kesilmelidir.
- Uzun süreli kullanım, konakçı yanıtının baskılanması nedeniyle ikincil oküler enfeksiyonlara da neden olabilir.
- Kortikosteroidler bakteriyel, viral, fungal veya paraziter enfeksiyonlara karşı direnci azaltabilir ve gelişimlerini artırabilir ve klinik enfeksiyon belirtilerini maskeleyebilir.
- Kortikosteroid tedavisinin kullanıldığı inatçı korneal ülserlerde mantar enfeksiyonu gelişme olasılığı dikkate alınmalıdır. Eğer mantar enfeksiyonu gelişirse, kortikosteroid tedavisi kesilmelidir.
- Tobramisin uzun süre kullanımı, mantarlar dahil tedaviye duyarlı olmayan organizmaların aşırı üremesiyle sonuçlanabilir. Süperenfeksiyon oluşursa, uygun bir tedavi hemen başlatılmalıdır.
- Korneanın veya skleranın incelmeye neden olan hastalıklarda, topikal kortikosteroidlerin kullanımıyla perforasyonun olabileceği bilinmektedir.
- Göze topikal yoldan uygulanan kortikosteroidler, korneal yara iyileşmesini geciktirebilir. Topikal NSAİİ’lerin de iyileşme üzerinde yavaşlatıcı ve geciktirici etkisi bilinmektedir. Topikal NSAİİ ve topikal kortikosteroidlerle birlikte kullanılması potansiyel iyileşme problemlerini artırabilir (bkz. Bölüm 4.5).
- Enflamasyon veya göz enfeksiyonu tedavisi sırasında kontakt lens takılmaması önerilir.
- Yumuşak kontakt lenslerle temastan kaçınılmalıdır.

Oküler enfeksiyon veya inflamasyon tedavisi sırasında kontakt lens kullanımı önerilmez. Hastaların kontakt lens takmasına izin verilirse, OFTAMYCİN-DX uygulanmadan önce lensleri çıkarmaları ve tekrar takılmadan önce en az 15 dakika beklemeleri istenmelidir.

Myastenia gravis veya Parkinson hastalığı gibi bilinen veya şüphelenilen nöromusküler bozuklukları olan hastalara reçete yazarken dikkatli olunmalıdır. Aminoglikozitler, nöromusküler fonksiyon üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle kas güçsüzlüğünü arttırabilir.

Görme bozuklukları

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımıyla görme bozuklukları bildirilebilir. Hasta, bulanık görme veya diğer görme bozuklukları gibi semptomlar gösterirse, katarakt, glokom veya santral seröz korioretinopati (SSKR) gibi nadir görülen, sistemik ve topikal kortikosteroidlerin kullanımından sonra bildirilen hastalıkları içerebilecek olası nedenlerin değerlendirilmesi için bir oftalmoloğa sevk edilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Topikal NSAİİ'lerin ve topikal kortikosteroidlerin birlikte kullanılması potansiyel olarak yara iyileşmesi problemlerini artırabilir. Ritonavir ile tedavi edilen hastalarda, deksametazonun plazma konsantrasyonları artabilir (bkz. Bölüm 4.4).

CYP3A4 inhibitörleri (ritonavir ve kobisistat dahil): deksametazon klirensini azaltarak artmış etkiler ve adrenal baskılanma/Cushing sendromu ile sonuçlanabilir. Faydası, kortikosteroidlerin sistemik yan etki riskinden ağır basmadığı sürece kombinasyondan kaçınılmalıdır; bu durumda hastalar kortikosteroidlerin sistemik etkileri açısından izlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Tobramisin/deksametazon topikal uygulamasının üreme yeteneği üzerindeki etkisini değerlendirmek için çalışma yapılmamıştır.

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). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

OFTAMYCİN-DX gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Tobramisin, gebe kadınlarda intravenöz uygulamadan sonra plasenta yoluyla fetüse geçer. Tobramisinin uterusu maruz kalmasının ardından ototoksisiteye neden olması beklenmez. Gebelikte uzun süre veya tekrarlanan kortikoid kullanımı, intrauterin büyüme geriliği riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Gebelik sırasında yüksek dozda kortikosteroid alan annelerden doğan çocuklar, herhangi bir hipoadrenalizm belirtisini tespit etmek için dikkatle gözlenmelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, tobramisin ve deksametazonun sistemik olarak uygulanmasının ardından üreme toksisitesini göstermiştir. Bu etkiler, anneye uygulanan oküler kullanım için maksimum dozajın üzerinde yeterli olduğu düşünülen dozlarda gözlenmiştir. Tobramisin, sıçanlarda ve tavşanlarda teratojeniteye neden olduğu gözlenmemiştir. %0,1 deksametazonun verilmesi tavşanlarda fetal anormalliklere neden olmuştur (bkz. Bölüm 5.3).

OFTAMYCİN-DX gebelikte yalnızca anneye sağladığı potansiyel yarar potansiyel fetal riskten fazlaysa kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Topikal oftalmik kullanım için tobramisin veya deksametazonun anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Tobramisin, sistemik uygulamadan sonra anne sütüne geçer. Deksametazonun insan sütüne geçip geçmediğine dair veri yoktur. İlaç topikal olarak uygulandıktan sonra, anne sütünde ölçülebilen veya çocukları etkileyebilen miktarlarda tobramisin ve deksametazon bulunması muhtemel değildir. Ancak, bebekler için risk göz ardı edilemez. OFTAMYCİN-DX, potansiyel faydaları potansiyel riske ağır basmadıkça emzirme süresince kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Topikal oküler tobramisinin insan ve hayvan fertilitesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek için çalışma yapılmamıştır. Topikal oküler deksametazonun erkek veya dişi fertilitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek için klinik veri sınırlıdır. Deksametazon, önceden koryonik gonadotropin uygulaması yapılan sıçan modelinde fertilite üzerinde advers etkiye sahip olmamıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

OFTAMYCİN-DX'in araç ve makine kullanımı üzerine önemli bir etkisi yoktur. Bununla birlikte, geçici olarak bulanık görme ya da diğer görsel bozukluklar araç veya makine kullanımını etkileyebilir. İlacı sürdükten sonra bulanık görme gelişirse hasta, araç veya makine kullanmadan önce görüntü netleşene kadar beklemelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

1.600'den fazla hastayı kapsayan klinik çalışmalarda, günde altı kereye kadar tobramisin/deksametazon uygulanmıştır. Klinik çalışmalarda tobramisin/deksametazon veya kombinasyonun bileşenleri ile ilgili ciddi oftalmik veya sistemik advers reaksiyonlar bildirilmemiştir. Tobramisin/deksametazon ile en sık bildirilen advers reaksiyonlar göz ağrısı, göz içi basıncı artışı, göz irritasyonu (damlatma sonrası yanma) ve hastaların % 1'inden daha azında gözde kaşıntıdır.

Aşağıdaki tabloda listelenen advers reaksiyonlar, tobramisin/deksametazon kombinasyonu ile yapılan klinik çalışmalar sırasında bildirilmiş olup aşağıdaki gruplara göre sınıflandırılmıştır: çok yaygın ($1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), yaygın olmayan ($1/1.000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) çok seyrek ($< 1/10.000$). Her bir sıklık grubunda, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre bildirilmiştir.

Sistem organ sınıflandırması	Sıklık	Advers reaksiyon
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Anafilaktik reaksiyonlar, hipersensitivite
Endokrin hastalıkları	Bilinmiyor	Cushing sendromu, adrenal supresyon (bkz. bölüm 4.4)
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Baş ağrısı
	Bilinmiyor	Baş dönmesi
Göz hastalıkları	Yaygın olmayan	Göz ağrısı, göz kaşıntısı, oküler rahatsızlık, oküler hipertansiyon, konjonktival ödem, artmış göz içi basıncı, göz irritasyonu
	Seyrek	Keratit, göz alerjisi, bulanık görme (ayrıca bkz. bölüm 4.4), kuru göz, oküler hiperemi
	Bilinmiyor	Göz kapağı ödemi, göz kapaklarının eritemi, midriyazis, lakrimasyon artışı
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın olmayan	Burun akıntısı, laringospazm
Gastrointestinal hastalıklar	Seyrek	Disguzi
	Bilinmiyor	Mide bulantısı, abdominal rahatsızlık hissi
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Bilinmiyor	Eritema multiforme, kızarıklık, yüzde şişme, kaşıntı

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Deksametazon oftalmik süspansiyon ile kullanımdan sonra aşağıdaki advers reaksiyonlar gözlemlenmiştir:

Sistem organ sınıflandırması	Sıklık	Advers reaksiyon
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş ağrısı
Göz hastalıkları	Yaygın	Göz irritasyonu*, oküler hiperemi*, göz kapağı eritemi, gözde anormal his*
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Geniz akıntısı

Tobramisin oftalmik çözeltisi ile kullanımdan sonra aşağıdaki advers reaksiyonlar gözlemlenmiştir:

Sistem organ sınıflandırması	Sıklık	Advers reaksiyon
Göz hastalıkları	Yaygın	Oküler hiperemi*, göz ağrısı*
	Yaygın olmayan	Göz kaşıntısı*, oküler

		rahatsızlık*, göz alerjisi, göz kapağı ödemi*, konjonktivit*, parlama, lakrimasyon artışı*, keratit*
--	--	--

* Bu advers reaksiyonlar pazarlama sonrası tobramisin/deksametazon ile de gözlemlenmiştir.

Topikal kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı, optik sinir hasarı ile göz içi basıncının artmasına, görme keskinliğinin azalmasına ve görme alanı bozukluklarına, subkapsüler katarakt oluşumuna ve yara iyileşmesinin gecikmesine neden olabilir.

Kortikosteroid varlığı nedeniyle, korneanın veya skleranın incelmeye neden olan bozukluklarda, özellikle uzun süreli tedaviden sonra daha büyük perforasyon riski vardır (bkz. Bölüm 4.4).

Kortikosteroid ve antimikrobiyal içeren kombinasyonların kullanılmasının ardından sekonder enfeksiyonların gelişimi meydana gelmiştir. Uzun süreli kortikosteroid uygulaması korneanın mantar enfeksiyonlarının gelişmesini kolaylaştırabilir.

Sistemik yoldan tobramisin tedavisi gören hastalarda nörotoksisite, ototoksisite ve nefrotoksisite gibi ciddi advers reaksiyonlar meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Bazı hastalarda topikal yoldan uygulanan aminoglikozid antibiyotiklerine karşı duyarlılık oluşabilir (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 özelliklerinden ötürü doz aşımı halinde (tüp içeriğinin kazara içilmesi halinde bile) toksik bir etki beklenmemektedir.

Aşırı dozda topikal olarak uygulanan OFTAMYCİN-DX, ılık su ile gözlerden temizlenebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-inflamatuvarlar ve antienfektif kombinasyonları; kortikosteroidler ve antienfektif kombinasyonları; deksametazon ve antienfektif maddeler
ATC kodu: S01CA01

Etki mekanizması

OFTAMYCİN-DX, bir antibiyotik olan tobramisin ve bir kortikosteroid olan deksametazonu içerir. Topikal kortikosteroidler, anti-enflamatuvar etki gösterir ve yaygın olarak kullanılırlar. Ödem, fibrin birikmesi, kapiller dilatasyon, lökosit migrasyonu, kılcal damar çoğalması, kolajen birikimi, skar oluşumu ve fibroblast proliferasyonu gibi enflamatuvar sürecin bazı yönlerini baskırlar. Topikal kortikosteroidler, konjonktiva, sklera, kornea, göz kapağı, iris ve göz küresinin ön segmentindeki akut enflamatuvar durumlarda ve göz alerjisi koşullarında etkilidir.

Deksametazon en güçlü kortikosteroidlerden biridir. Lokal tedavi için temel öneme sahip olan deksametazon, hidrokortizon ve prednisolondan 2000 kat daha fazla çözünürdür. Deksametazonun anti-enflamatuvar etkisinin kesin mekanizması bilinmemektedir. Çoklu enflamatuvar sitokinleri inhibe eder ve çok sayıda glukokortikoid ve mineralokortikoid etkilere neden olur. Deksametazon potent bir kortikosteroiddir. Kortikosteroidler, birçok ajana karşı enflamatuvar yanıtı baskılar ve iyileşmeyi geciktirebilir veya yavaşlatabilir. Kortikosteroidler vücudun enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmasını baskılayabildiğinden, bu inhibisyonun klinik olarak anlamlı kabul edildiği durumlarda eşzamanlı olarak bir antimikrobiyal ilaç kullanılabilir.

Tobramisin, protein sentezini inhibe ederek bakteriyel üremeyi önleyen bir antibakteriyel ilaçtır.

Direnç mekanizması

Tobramisine direnç, farklı mekanizmalarla oluşmaktadır. Bunlar şu şekildedir: 1) Bakteri hücrelerinde ribozomal alt birimin değişiklikleri; 2) Tobramisinin hücre içinde taşınmasına müdahale; 3) Bir dizi adenilasyon, fosforilasyon ve asetile edici enzim yoluyla tobramisin inaktivasyonu. İnaktive edici enzimlerin üretimi için genetik bilgi, bakteri veya plazmid kromozomları üzerinde taşınabilir. Diğer aminoglikozidler ile çapraz direnç oluşabilir.

Sınır değerler

Aşağıda listelenen sınır değerler ve *in vitro* spektrum, 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. Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST)'ne 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 ilişkili olmayan S ≤ 2 mg/L, R > 4 mg/L

Spesifik patojenlere karşı klinik etkililik

Aşağıda listelenen bilgiler, mikroorganizmaların bu ilaçta tobramisine duyarlı olup olmayacağı hususundaki olasılıklar hakkında sadece tahmini bir bilgi vermektedir. Konjonktivitte gözlemlenemediği 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.

GENEL DUYARLI TÜRLER

Gram pozitif mikroorganizmalar

Bacillus cereus

Bacillus megaterium

Bacillus pumilus

Bacillus thuringiensis

Corynebacterium macginleyi

Corynebacterium pseudodiphtheriticum

Kocuria kristinae

Staphylococcus aureus (metisiline karşı duyarlıdır - MSSA)

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus (metisiline karşı duyarlıdır - MSSH)

Streptokoklar, diğer koagülatif - negatif türler

Gram negatif mikroorganizmalar

Acinetobacter baumannii

Acinetobacter calcoaceticus

Acinetobacter junii

Acinetobacter ursingii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Escherichia coli

Haemophilus aegyptius

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Kocuria rhizophila

Morganella morganii

Moraxella catarrhalis

Moraxella lacunata

Moraxella osloensis

Neisseria perflava
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Pseudomonas aeruginosa
Serratia liquifaciens
Serratia marcescens

DİRENÇLİ ORGANİZMALAR

Gram pozitif mikroorganizmalar

Enterococcus faecalis
Propionibacterium acnes
Staphylococcus aureus (metisiline karşı duyarlıdır - MRSA)
Staphylococcus haemolyticus (metisiline karşı duyarlıdır - MRSH)
Streptococcus mitis
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus sanguis

Gram negatif mikroorganizmalar

Chryseobacterium indologenes
Haemophilus influenzae
Stenotrophomonas maltophilia

Pediyatrik popülasyon:

Tobramisin/deksametazon kombinasyonunun çocuklarda güvenliği ve etkinliği, kapsamlı klinik deneyimlere dayanarak belirlenmiştir, ancak yalnızca sınırlı veriler mevcuttur. Tobramisin/deksametazon kombinasyonu ile yapılan klinik bir çalışmada, bakteriyel konjonktivit tedavisinde, 1 ila 17 yaşları arasındaki 29 pediyatrik hasta, 5 veya 7 gün boyunca her 4 veya 6 saatte 1 veya 2 damla tobramisin/deksametazon kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. Bu çalışmada güvenlik profilinde erişkinler ve pediyatrik hastalar arasında bir fark gözlenmemiştir.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki:

Tobramisin/deksametazon kombinasyonu için spesifik bir farmakokinetik/farmakodinamik ilişki belirlenmemiştir. Yayınlanan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar, tobramisin, düşük serum ilaç konsantrasyonları varlığında bile etkili bir şekilde bakteriyel üremenin baskılanmasıyla birlikte, antibiyotik sonrası uzun süreli bir etkisi olduğunu göstermiştir.

Tobramisin sistematik uygulaması üzerinde yürütülen çalışmalarda, günlük mükerrer uygulama rejimiyle karşılaştırıldığında günde bir kez yapılan uygulamada daha yüksek maksimum konsantrasyonlar bildirilmiştir. Bununla birlikte, mevcut kanıtlar, günde bir kez yapılan uygulamanın çoklu günlük uygulamalar kadar etkili olduğunu göstermektedir. Tobramisin, konsantrasyon bağımlı bakterisidal aktiviteye ve MIC (Minimum İnhibitör Konsantrasyon)

veya MBC'nin (Minimum Bakterisidal Konsantrasyon) üzerinde artan antibiyotik düzeyleri ile daha fazla etkinliğe sahiptir.

Geriatric popülasyon:

Yaşlı hastalarda etkinlik ve güvenlilik açısından erişkin popülasyona göre herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Tobramisin'in topikal oküler uygulamasını takiben insanda kornea ve konjonktiva yoluyla zayıf bir şekilde emilir. %0,3 tobramisin topikal uygulamasından 2 saat sonra aköz hümör içinde 3 mcg/mL'lik bir pik konsantrasyonuna, ardından hızlı bir düşüşe ulaşılır. Ancak tobramisin/deksametazon kombinasyonu, oküler uygulamadan 2 dakika sonra insan gözyaşında, genellikle birçok dirençli organizmanın MİK değerini (MİK > 64 mcg/mL) aşan bir konsantrasyon olarak 542 ± 425 mcg/mL tobramisine ulaşır.

İnsanlarda aköz hümör içindeki pik deksametazon konsantrasyonuna genellikle ortalama 32 ng/mL oranında tobramisin/deksametazon kombinasyonu uygulandıktan 2 saat sonra ulaşılmaktadır.

Tobramisin/deksametazon kombinasyonu uygulanmasının ardından sistemik tobramisin emilimi, genellikle miktar tayin eşığının altındaki plazma konsantrasyonlarıyla birlikte düşüktür.

Tobramisin/deksametazon kombinasyonu uygulamasından sonra, 1 ng/mL'nin altındaki değerlerde çok düşük deksametazon plazma konsantrasyonları tespit edilmiştir.

Oral deksametazonun biyoyararlanımı, normal deneklerde ve hastalarda %70-80 aralığındadır.

Dağılım:

Tobramisin için, sistemik dağılım hacmi insanlarda 0,26 L/kg'dır. Yine insanlarda, tobramisin'in plazma proteinlerine bağlanma oranı %10'dan azdır.

Deksametazon için sürekli dağılım hacmi intravenöz uygulamadan sonra 0,58 L/kg'dır. Deksametazonun plazma proteinlerine bağlanma oranı %77'dir.

Biyotransformasyon:

Tobramisin metabolize edilmezken, deksametazon esas olarak 6 β -hidroksimetazon ve daha az bir ölçüde 6 β -hidroksi-20-dihidrodeksametazona metabolize edilir.

Eliminasyon:

Tobramisin, öncelikle değişmemiş ilaç olarak, glomerüler filtrasyon yoluyla hızlı ve yoğun bir şekilde idrarda atılır. İntravenöz uygulamadan sonra normal kilolu hastalarda sistemik klirens $1,43 \pm 0,34$ mL/dak/kg'dır ve böbrek fonksiyonuna orantılı olarak azalır. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir.

Deksametazonun sistemik uygulanmasından sonra, klirens, %2,6'lık değişmemiş ilaç dozu olarak geri kazanılırken, dozun %70'i metabolitlere dönüştürülerek, 0,125 L/saat/kg'dır. Yarı ömür 3-4 saat civarında değerlendirilmiştir ve erkeklerde biraz daha uzun olmuştur. Bu gözlenen fark, deksametazonun sistemik klirensindeki değişikliklere değil, dağılım hacmindeki ve vücut ağırlığındaki farklılıklara bağlanmıştır.

Farmakokinetiğin doğrusallığı/doğrusal olmayan durum:

Tobramisin'in topikal oküler uygulamasının ardından artan tobramisin doz konsantrasyonlarıyla oküler veya sistemik maruziyet değerlendirilmemiştir. 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/deksametazon kombinasyonundan daha düşük görünmüştür; fakat bu düşüş dozla orantılı olmamıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/karaciğer yetmezliği

Tobramisin/deksametazon kombinasyonu uygulamasından sonra tobramisin veya deksametazonun farmakokinetiği bu hasta popülasyonlarında incelenmemiştir.

Yaşın farmakokinetik üzerine etkisi

Yaşlı hastalarda tobramisin'in farmakokinetiğinde genç erişkinlere kıyasla değişiklik yoktur. Ayrıca, deksametazon için, deksametazon oral yoldan tatbik edildikten sonra, yaş ve plazma konsantrasyonu arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Geleneksel oküler toksisite çalışmalarından elde edilen klinik öncesi veriler, tekrarlanan dozlar, genotoksisite çalışmaları veya karsinojenik çalışmalar, tobramisin veya deksametazonun topikal oküler maruziyeti nedeniyle insanlar için herhangi bir özel risk ortaya koymamıştır. Tobramisin ve deksametazon ile yürütülen klinik öncesi üreme ve gelişme çalışmalarındaki etkiler, sadece insanlarda oküler kullanım için maksimum dozajı aşan miktarlarda yeterli olduğu düşünülen dozlarda gözlenmiş olup, bu da, düşük dozlarda kısa süreli tedavilerde klinik kullanımda bu sonuçların düşük olduğunu göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Susuz klorobütanol

Likit parafin

Beyaz parafin

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.

Tüp bir kez açıldıktan sonra 25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmak koşuluyla 28 gün içerisinde kullanılmalıdır.

Kullanmadığınız zaman tüpün kapağını sıkıca kapatınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

İç kısmı epoksi fenolik kaplamalı katlanabilir alüminyum tüp, beyaz plastik uygulama ucu ve beyaz plastik kapak.

3,5 g'lık tüp içerisinde kullanıma sunulmaktadır.

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

DEVA HOLDİNG A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No: 1 34303 Küçükçekmece / İSTANBUL

Tel: 0 212 692 92 92

Faks: 0 212 697 00 24

E-mail: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2020/182

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.08.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ