

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TOBRASED® %0,3 göz damlası, çözelti

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Tobramisin 3 mg/mL

#### Yardımcı maddeler:

Benzalkonyum klorür 0,1 mg/mL

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası, çözelti.

Berrak ve renksiz çözelti

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Duyarlı patojenler nedeni ile gelişmiş göz ve adnekslerin eksternal enfeksiyonlarının 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 konjonktival kesesine 7 gün boyunca her dört saatte bir veya iki damla damlatılarak uygulanır.

Ağır enfeksiyonlarda iyileşme elde edilene kadar her saat başı hasta gözün/gözlerin konjonktival 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 oküler kullanımı ile çok az sistemik maruziyet oluşur. Tobramisin aminoglikozidlerle 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 tobramisin göz damlasının güvenliliği ve etkililiği gösterilmiştir.

1 yaşın altındaki çocuklar için etkililik ve güvenlilik bilgisi mevcut değildir.

**Geriatrik 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 aminoglikozidlerle 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 TOBRASED 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. Süperenfeksiyon oluşursa, uygun bir tedavi hemen başlatılmalıdır.

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

TOBRASED 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**

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

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

Bir aminoglikozid (TOBRASED) 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.

TOBRASED 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 kadınlar 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 fetusa geçmemektedir. Tobramisin'in 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. Tobramisin'in sıçanlar veya tavşanlarda teratojenisiteye neden olmadığı kanıtlanmıştır (Bkz. Bölüm 5.3).

TOBRASED 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'in insan sütüne atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Emzirme dönemindeki bebekte risk göz ardı edilemese de, topikal olarak damlatıldığında, sistemik maruziyet düşüktür ve TOBRASED 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 TOBRASED tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

### Üreme yeteneği/Fertilite:

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

#### 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TOBRASED'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 ( $\geq 1/1.000$  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 tobramis'in 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, konjonktival ödem, göz kapağında ödem, göz irritasyonu, 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).

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).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve ciddiyeti yetişkinlerde olduğu kadar beklenilir. TOBRASED, 1 yaş ve üstü çocuklarda yetişkinlerde olduğu gibi aynı dozda kullanılabilir. 1 yaşından küçük çocuklarda güvenlilik ve etkililik 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 (TUFAM)'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 99)

### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

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

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

TOBRASED'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 etkileşim (3) adenilleyici, fosforilleyici ve asetilleyici enzimleri dizisi ile tobramisin inaktivasyonu. İnaktive edici enzimlerin üretimi için genetik bilgiler, bakteri

kromozomu veya plazmidler aracılığıyla taşınabilir. Diğer aminoglikozidlere 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 ≤ 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

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 pneumoniae* 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 DİRENÇİN PROBLEM OLABİLECEĞİ TÜRLER

- *Acinetobacter baumannii*
- *Bacillus cereus*
- *Bacillus thuringiensis*
- *Kocuria rhizophila*
- *Staphylococcus haemolyticus* (metisiline dirençli–MRSH)
- *Staphylococcus*, diğer koagülaz-negatif türler
- *Serratia marcescens*

DOĞAL DİRENÇLİ ORGANİZMALAR

Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar:

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (metisiline dirençli 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 yürütülen 10 klinik çalışmaya 600'ün üzerinde pediyatrik hasta kaydedilmiştir. Bu hastaların yaşı 1 ile 18 arasında değişmiştir. Genelde pediyatrik hastalarda güvenilirlik profili yetişkin hastalardakine benzerdir. 1 yaşın altındaki çocuklar için, veri bulunmadığından pozoloji önerisinde bulunulamaz.

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

TOBRASED için belirli bir farmakokinetik/farmakodinamik ilişki kurulmamıştır. Yayınlanmış in vitro ve in vivo çalışmalarda tobramisin, 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 MİK veya minimum bakteri öldürücü konsantrasyonun (MBK) üstünde artan antibiyotik düzeyleri ile daha yüksek etkinliğe sahiptir.

### **Yaşlı popülasyon:**

Yaşlılar ile diğer erişkin popülasyonlar arasında güvenilirlik 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, TOBRASED ile benzer konsantrasyona sahip tobramisin ürünlerinin topikal oküler uygulamasından sonra sistemik tobramisin absorpsiyonu klinik olarak zayıftır (%0,3).

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

Sağlıklı insan gözyaşındaki tobramisin konsantrasyonu, bir dozun uygulanmasından sonra en az 44 dakikaya kadar MİK 90 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 olmayan durum:

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

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Böbrek/karaciğer yetmezliği

Bu hasta popülasyonlarında TOBRASED 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:

TOBRASED, pediyatrik hastalarda (1 yaş ve üstü) erişkinlerle aynı dozda kullanılabilir. Diğer yandan, 1 yaşından küçük pediyatrik hastalarda sınırlı bilgi mevcuttur.

### **5.3 Klinik öncesi güvenilirlik 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 glomerüller

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 duyusal yapıların dejenerasyonu ile sonuçlanmıştır. Bununla birlikte, artık insan kulağının, hayvan modellerine göre anatomik olarak daha korumalı ve dolayısıyla aminoglikozid kaynaklı yaralanmalara karşı daha az hassas olduğu düşünülmektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum klorür  
Borik asit  
Benzalkonyum klorür  
Taylaksapol  
Sodyum sülfat  
Sodyum hidroksit  
Sülfürik asit  
Enjeksiyonluk su

### **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'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Kullandıktan sonra şişe sıkıca kapatılmalıdır.

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

Karton kutuda, LDPE damlalıklı ve PE vidalı kapaklı 5 mL'lik LDPE şişelerde kullanma talimatı ile birlikte 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**

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.

Kaptanpaşa Mahallesi

Zincirlikuyu Cad. No:184

34440 Beyoğlu-İSTANBUL

Tel: +90 (212) 365 15 00

Faks: +90 (212) 276 29 19

## **8. RUHSAT NUMARASI**

162/6

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

İlk ruhsat tarihi: 04.11.1992

Ruhsat yenileme tarihi: 21.10.2010

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**