

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 enflamatuvar 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 bekleyiniz. 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. Mevcut veriler için Bölüm 5.1'e bakınız. İki yaşın altındaki çocuklarda etkililik ve güvenlilik henüz bilinmemektedir ve bu konuda veri mevcut değildir.

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

Geriatrik 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 Simplex keratiti
- Çiçek aşısı uygulanmışsa, 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.
- Tedavi edilmemiş pürülan göz enfeksiyonu
- Oküler hipertansiyon
- Akut pürülan oftalmi, pürülan konjonktivit ve kortikosteroidler tarafından maskelenebilecek veya ağırlaştırılabilecek pürülan ve herpetik blefarit
- Hordeolum (arpacık)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Sadece topikal oftalmik kullanım içindir; enjeksiyon veya oral kullanım için değildir.
- Bazı hastalarda topikal yoldan uygulanan aminoglikozid antibiyotiklerine karşı duyarlılık gelişebilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının ciddiyeti, lokal etkilerden eritem, kaşıntı, kurdeşen, deri döküntüsü, anafilaksi, anafilaktoid reaksiyonlar veya büllöz reaksiyonlar gibi genel reaksiyonlara kadar değişebilir. İlacın kullanımı sırasında aşırı duyarlılık gelişirse, tedavi durdurulmalıdır.
- Diğer aminoglikozidlere karşı çapraz duyarlılık oluşabilir, bu nedenle topikal yoldan uygulanan tobramisine duyarlı olan hastaların, topikal ve/veya sistemik uygulanan diğer aminoglikozidlere karşı duyarlı olma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.
- Sistemik aminoglikozid tedavisi gören hastalarda nörotoksisite, ototoksisite ve nefrotoksisite gibi ciddi advers reaksiyonlar gözlenmiştir. OFTAMYCİN-DX sistemik aminoglikozid tedavisiyle eş zamanlı olarak uygulandığında dikkatli olunması önerilir.
- Miyasteni gravis veya Parkinson hastalığı gibi bilinen ya da şüphelenilen nöromusküler bozuklukları olan hastalara reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Aminoglikozidler, nöromusküler fonksiyon üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle kas zayıflığını artırabilir.

- Topikal oftalmik kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı (örneğin klinik çalışmalarda kullanılan maksimum süreden daha uzun [24 gün]), optik sinir hasarı, görme keskinliğinde azalma ve görme alanı bozuklukları ile birlikte oküler hipertansiyon ve/veya glokoma, ayrıca posterior subkapsüler katarakt oluşumuna neden olabilir. Kortikosteroidlerle uzun süreli oftalmik tedavi gören hastalarda göz içi basıncı düzenli ve sıklıkla kontrol edilmelidir. Bu durum, özellikle deksametazon içeren ürünlerle tedavi edilen pediatrik hastalarda önemlidir, çünkü kortikosteroid kaynaklı oküler hipertansiyon riski altı yaşın altındaki çocuklarda daha yüksek olabilir ve yetişkinlerde steroidlere verilen yanıttan daha erken ortaya çıkabilir. Tedavinin sıklığı ve süresi dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir ve göz içi basıncı (GİB) tedavi başlangıcından itibaren izlenmelidir; çünkü kortikosteroidlerin neden olduğu GİB artışı riski pediatrik hastalarda daha yüksektir ve daha erken ortaya çıkar.
- Kortikosteroidlerin neden olduğu GİB artışı ve/veya katarakt oluşum riski, yatkın hastalarda (örn. diyabetik hastalarda) artar.
- Oküler deksametazonun sistemik absorpsiyonu ile ilişkili Cushing sendromu ve/veya adrenal supresyon, uzun süreli veya yoğun tedavi gören, çocuklar ve CYP3A4 inhibitörleri (ritonavir ve kobisistat dahil) ile tedavi edilen hastalar gibi yatkın hastalarda 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, bunların gelişimlerini artırabilir ve klinik enfeksiyon belirtilerini maskeleyebilir.
- İnatçı korneal ülserasyonu olan hastalarda mikozdan şüphelenilmelidir. Mikoz oluşursa, kortikosteroid tedavisi kesilmelidir.
- Tobramisin gibi antibiyotiklerin uzun süre kullanımı, mantarlar da dahil olmak üzere tedaviye duyarlı olmayan organizmaların aşırı üremesiyle sonuçlanabilir. Süperenfeksiyon oluşursa, uygun bir tedavi başlatılmalıdır.
- Korneanın veya skleranın incelmeye neden olan hastalıklarda, topikal kortikosteroidlerin kullanımıyla perforasyonun olabileceği bilinmektedir.
- Topikal oftalmik kortikosteroidler, korneal yara iyileşmesini geciktirebilir. Topikal NSAİİ'lerin de iyileşme üzerinde yavaşlatıcı ve geciktirici etkisi bilinmektedir. Topikal NSAİİ ve topikal kortikosteroidlerle birlikte kullanılması potansiyel yara iyileşmesi problemlerini artırabilir (bkz. Bölüm 4.5).
- Oküler inflamasyon veya enfeksiyon 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 takmadan önce en az 15 dakika beklemeleri istenmelidir.
- Hastalar uzun süreli kullanım durumunda izlenmelidir.

Görme bozuklukları

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımıyla görme bozuklukları bildirilebilir. Hasta, bulanık görme veya diğer görme bozuklukları gibi semptomlar gösterirse, katarakt, glokom

veya merkezi seröz koryoretinopati (MSKR) gibi nadir hastalıklar dahil olmak üzere, sistemik ve topikal kortikosteroidlerin kullanımından sonra bildirilen olası nedenlerin değerlendirilmesi için bir göz doktoruna sevk edilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Topikal oküler uygulamayla ilgili klinik olarak anlamlı etkileşimler bildirilmemiştir.

Topikal kortikosteroidlerin ve topikal NSAİİ'lerin eş zamanlı kullanılması kornea yara iyileşmesiyle ilgili problemleri potansiyel olarak artırabilir. Ritonavir ile tedavi edilen hastalarda, deksametazonun plazma konsantrasyonları artabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Deksametazon, sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) aracılığıyla metabolize edilir. CYP3A4 inhibitörleri (ritonavir ve kobisistat dahil) deksametazonun klirensini azaltarak etkilerin ve adrenal baskılanmanın/Cushing sendromunun artmasına neden olabilir. 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)

Yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Tobramisin/deksametazonun kombinasyonu ile ilişkili riski ortaya koymak amacıyla, gebelerde yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Tobramisin, gebe kadınlarda intravenöz uygulamadan sonra plasentayı geçerek fetüse ulaşır. Tobramisinin, uterus içi maruziyetten kaynaklanan ototoksositeye neden olması beklenmemektedir. Gebelik sırasında uzun süreli veya tekrarlanan kortikosteroid kullanımı, intrauterin büyüme geriliği riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Gebelik sırasında yüksek dozda kortikosteroid alan annelerden doğan yenidoğanlar adrenal yetmezlik belirtileri açısından yakından izlenmelidir.

Hayvan çalışmaları deksametazon ve tobramisin sistematik uygulamasını takiben üreme toksisitesi göstermiştir. Bu etkiler, ürünün maternal kullanımıyla insan gözüne verilen maksimum dozun yeterince üzerinde olduğu düşünülen maruziyetlerde gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

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 gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Tobramisin

Tobramisin, gebe kadınlarda intravenöz uygulamadan sonra plasenta yoluyla fetüse geçer. Gebelik sırasında sistemik olarak aminoglikozid almış kadınlar üzerinde yapılan eşleştirilmiş vaka-kontrol çalışmasına göre, bebeklerde işitme kaybı riski dışlanamaz. Bu çalışmada tobramisin ile tedavi edilen anne sayısının az olması, bu ilacın uterusunda maruziyeti konusunda spesifik sonuçlara ulaşılamamaktadır. Bununla birlikte, diğer aminoglikozidlere maruz kalma sonrası fetüste sekizinci kraniyal sinirde toksisite iyi bilinmektedir ve potansiyel olarak tobramisin ile de ortaya çıkabilir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, insanlarda tobramisin göz damlası veya merheminin maksimum dozajın oldukça üzerindeki miktarlarda üreme toksisitesi göstermiştir. Tobramisin, sıçanlarda ve tavşanlarda teratojeniteye neden olmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

Deksametazon

Gebelik sırasında kortikosteroidlerin uzun süreli veya tekrarlanan kullanımı, intrauterin büyüme geriliği riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Hamilelik sırasında yüksek dozlarda kortikosteroid alan annelerden doğan bebekler, hipoadrenalizm belirtileri açısından dikkatle gözlemlenmelidir. Deksametazon ile yapılan hayvan çalışmalarında, hem sistemik hem de oküler yolla terapötik açıdan ilgili doz düzeylerinde uygulandığında embriyo-fetal toksisite ve teratojenite gözlenmiştir. %0,1 oranında deksametazon uygulaması, tavşanlarda fetal anormalliklere neden olmuştur (bkz. Bölüm 5.3). Hayvan çalışmalarında, sistemik uygulanan tobramisin ve deksametazon sonrası üreme toksisitesi gözlenmiştir. Bu etkiler, anneye oküler yolla uygulanan maksimum dozajın oldukça üzerinde kabul edilen miktarlarda gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). OFTAMYCİN-DX gebelikte yalnızca anneye sağladığı potansiyel yarar potansiyel fetal riskten fazlaysa kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Tobramisin'in oküler uygulamasının insan ve hayvan fertilitesi üzerindeki etkisiyle ilgili veri bulunmamaktadır. Deksametazonun oküler topikal uygulamasının erkek veya kadın fertilitesi

üzerindeki etkisini değerlendirmek için mevcut klinik veriler sınırlıdır. Tobramisin, sıçanlarda doğurganlığı bozmamıştır. Deksametazon ile hayvanlarda fertilite üzerine yapılmış standart çalışmalar mevcut değildir. Standart dışı bir çalışmada, deksametazon, gonadotropinle tetiklenen olgunlaşmamış sıçan modelinde doğurganlığı artırmıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

OFTAMYCİN-DX araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemez veya yalnızca geçici olarak etkiler. Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileri ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, geçici olarak bulanık görme ya da diğer görsel bozukluklar araç veya makine kullanma yeteneğini etkileyebilir. İlacı uyguladıktan sonra görme bulanıklığı gelişirse hasta, araç ve makine kullanmadan önce görmesi 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 iritasyonu (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 ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). 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 (vücutta kılınma (özellikle kadınlarda), kas güçsüzlüğü ve kas erimesi, vücut derisinde mor renkli çatlaklar, artmış kan basıncı, düzensiz veya atlanan regl, vücudunuzdaki protein ve kalsiyum düzeylerinde değişiklikler, çocuklarda ve gençlerde büyüme geriliği ve vücut ile yüzde şişlik ve kilo artışı), 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 kapaklarında eritem, midriyazis, lakrimasyon artışı
Solunum, göğüs bozuklukları 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, döküntü, yüzde şişme, kaşıntı

OFTAMYCİN-DX 24 günden fazla kullanılırsa enfeksiyona neden olabilir ve yara iyileşmesi gecikebilir.

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 bozuklukları 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 intraoküler basıncın artmasına, görme keskinliğinin azalmasına ve görme alanı bozukluklarına, subkapsüler katarakt oluşumuna ve yara iyileşmesinin gecikmesine neden olabilir.

Kortikosteroid varlığı nedeniyle, korneanın veya skleranın incelmesine 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.

Steroid tedavisinin kullanıldığı durumlarda, inatçı kornea ülserlerinde mantar yayılımı olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Vücudun bağışıklık tepkisinin baskılanmasına bağlı ikincil bakteriyel göz enfeksiyonları da bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

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 ilacın özellikleri nedeniyle oftalmik yolla doz aşımı halinde veya tüp içeriğinin kazara yutulması halinde toksik etki beklenmemektedir.

Aşırı dozda topikal olarak uygulanan OFTAMYCİN-DX, akan ve bol su ile gözlerden temizlenebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-enflamatuvarlar 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.

Deksametazon:

Topikal kortikosteroidler, anti-enflamatuvar etki gösterir ve kullanımları iyi bilinmektedir. Ödem, fibrin birikmesi, kapiller dilatasyon, lökosit migrasyonu, kapiller proliferasyon, 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, oküler dokuya iyi nüfuz eden güçlü bir kortikosteroiddir. Kortikosteroidlerin vazokonstriktör etkisinin yanı sıra anti-inflamatuvar etkisi de vardır. İnflamatuvar yanıtı ve semptomları baskırlar, ancak tedavi iyileştirici değildir.

Kortikosteroidlerin inflamatuvar göz hastalıklarının tedavisindeki etkililiği iyi bilinmektedir. Kortikosteroidler vasküler endotelial hücre adezyonunu, siklooksijenaz I ve II'yi ve sitokinleri baskırlayarak anti-inflamatuvar etki gösterir. Bu etki, pro-inflamatuvar mediyatörlerin azalmasıyla ve dolaşımdaki lökositlerin vasküler endotele adezyonunun baskılanmasıyla sonuçlanır böylece inflamatuvar oküler dokuda toplanmalarını önler. Deksametazon, diğer bazı steroidlere kıyasla daha düşük mineralokortikoid aktivitesiyle belirgin anti-inflamatuvar aktiviteye sahiptir ve en güçlü anti-inflamatuvar ajanlardan biridir.

Lokal tedavi için önemli olan, deksametazonun, hidrokortizon ve prednisolondan 2000 kat daha fazla çözünür olmasıdır. Deksametazonun anti-enflamatuvar etkisinin tam mekanizması bilinmemektedir. Birçok enflamatuvar sitokini 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 inhibe edebileceğinden, bu inhibisyonun klinik olarak anlamlı kabul edildiği durumlarda eş zamanlı olarak bir antimikrobiyal ilaç kullanılabilir.

Tobramisin:

Tobramisin, güçlü, geniş spektrumlu hızlı etkili bakterisidal bir aminoglikozid antibiyotiktir. Tobramisin, protein sentezini inhibe ederek bakteriyel üremeyi önleyen bir antibakteriyeldir. Ribozomda polipeptitlerin sentezini ve bağlanmasını inhibe ederek, bakteri hücreleri üzerindeki

esas etkisini gösterir. Bu kombinasyonda tobramisin, duyarlı bakterilere karşı antibakteriyel koruma sağlar.

Aşağıdaki minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) eşik değerleri, duyarlı (S) ile orta duyarlı organizmaları ve orta duyarlı ile dirençli (R) organizmaları ayırmak üzere önerilmektedir: S (<4 mcg/mL), R (>8 mcg/mL). Direnç prevalansı, seçili türler için coğrafi olarak ve zaman içinde değişiklik gösterebilir; özellikle ciddi enfeksiyonların tedavisinde yerel direnç verilerinin olması önemlidir. Yerel direnç yaygınlığının, ilacın bazı enfeksiyon tiplerinde etkililiğinin şüpheli olduğu durumlarda, gerektiğinde uzman görüşü alınmalıdır.

Aşağıdaki bilgiler, tobramisin/deksametazon kombinasyonunda bulunan tobramisin bakterilere karşı duyarlılık olasılıklarına ilişkin yaklaşık bir kılavuz olmaktadır. İzolatları duyarlı veya dirençli olarak sınıflandıran kırılma noktası tanımları, sistemik yolla uygulanan antibiyotiklerin klinik etkililiğini öngörmede yararlıdır. Ancak antibiyotik, enfeksiyon bölgesine topikal olarak yüksek konsantrasyonlarda uygulandığında, bu kırılma noktası tanımları her zaman geçerli olmayabilir. Sistemik kırılma noktalarına göre dirençli sınıflandırılan izolatların çoğu, topikal uygulamada başarıyla tedavi edilmektedir.

In vitro çalışmalar, tobramisin aşağıdaki tabloda listelenen yaygın göz patojenlerinin ve yaygın cilt florası bakterilerinin çoğu suşuna karşı etkili olduğunu göstermiştir:

Kategoriler	Avrupa’da kazanılmış direncin sıklığı
DUYARLI TÜRLER Gram-pozitif aerobik mikroorganizmalar <i>Corynebacterium</i> türleri <i>Staphylococcus aureus</i> Metisilin -S ^a <i>Staphylococcus epidermidis</i> Metisilin -S ^a <i>Diğer Koagülaz-negatif Stafilokoklar</i>	 %0-3 %0-3 %0-28 %0-40
Gram-negatif aerobik mikroorganizmalar <i>Acinetobacter</i> türleri <i>Citrobacter</i> türleri <i>Escherichia coli</i> <i>Enterobacter</i> türleri <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella</i> türleri <i>Moraxella</i> türleri <i>Proteus</i> türleri <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	 %0 %0 %0 %0 %0 %0 %0 %0 %0
ORTA DÜZEYDE DUYARLI TÜRLER (in vitro, orta düzeyde duyarlılık) Gram-negatif aerobik mikroorganizmalar <i>Serratia marcescens</i>	

DOĞAL OLARAK DİRENÇLİ TÜRLER Gram-pozitif aerobik mikroorganizmalar Enterokok türleri <i>Staphylococcus aureus</i> Metisilin – R ^a <i>Staphylococcus epidermidis</i> Metisilin – R ^a <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i> türleri	%50-70 %30-40
Gram-negatif aerobik mikroorganizmalar <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
Anaerobik mikroorganizmalar Zorunlu anaerob bakteriler	
Diğerleri <i>Chlamydia</i> türleri <i>Mycoplasma</i> türleri <i>Rickettsia</i> türleri	

^aMetisiline duyarlı (S), Metisiline dirençli (R). Beta-laktam (örneğin, metisilin; penisilin) direnç fenotipi, aminoglikozid direnç fenotipi ile ilişkili değildir ve her ikisi de virülans fenotipleri ile ilişkisizdir. Bazı metisiline dirençli (R) *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşları tobramisine duyarlıdır (Minimum İnhibitör Konsantrasyon, MİK: S<4); aksine, bazı metisiline duyarlı (S) *S. aureus* (MSSA) suşları tobramisine dirençlidir (MİK: S>8). Metisilin direnci (R) sıklığı, bazı Avrupa ülkelerinde tüm stafilokokların %50'sine kadar çıkabilmektedir.

Direnç mekanizması

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

Sınır değerler

Aşağıda listelenen sınır değerler ve *in vitro* spektrum, sistemik kullanıma dayanmaktadır. Lokal uygulamada daha yüksek konsantrasyonlar elde edildiği ve fiziksel/kimyasal koşullar ürünün uygulama bölgesindeki aktivitesini etkileyebileceği için, bu sınır değerler tıbbi ürünün oküler kullanımı için geçerli olmayabilir. Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri 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 $S \leq 2$ 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 gösterebilir; bu nedenle, özellikle ciddi enfeksiyonların tedavisinde direnç hakkında lokal bilgi önemlidir. Gerektiğinde, lokal direnç prevalansının bazı enfeksiyon tiplerinde tobramisin yararlılığının sorgulanabilir olduğu durumda, 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 koagülaz-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 dirençlidir - MRSA)

Staphylococcus haemolyticus (metisiline karşı dirençlidir - MRSH)

Streptococcus mitis

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Streptococcus sanguis

Gram negatif mikroorganizmalar

Chryseobacterium indologenes

Haemophilus influenzae

Stenotrophomonas maltophilia

Pediyatrik popülasyon:

Tobramisin/deksametazon kombinasyonunun çocuklarda güvenliliği ve etkililiği, kapsamlı klinik deneyimlere dayanarak belirlenmiştir, ancak sınırlı veriler mevcuttur. Tobramisin/deksametazon kombinasyonu ile yapılan klinik bir çalışmada, bakteriyel konjonktivit tedavisinde, 1 ila 17 yaş 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 güvenlilik profilinde yetişkinler ve pediyatrik hastalar arasında bir fark gözlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda etkililik ve güvenlilik açısından yetişkin popülasyona kıyasla herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

Diğer bilgiler

Aminoglikozidler (örneğin, gentamisin ve tobramisin) arasında çapraz direnç, enzim modifikasyonlarının özgüllüğüne bağlıdır; bu enzimler adeniltransferaz (ANT) ve asetiltransferaz (ACC) olarak adlandırılır. Ancak, çapraz direnç, çeşitli modifiye edici

enzimlerin farklı özgülükleri nedeniyle aminoglikozid antibiyotikleri arasında değişkenlik gösterir. Aminoglikozidlere karşı kazanılmış dirençte en yaygın mekanizma, plazmid ve transpozon tarafından kodlanan modifiye edici enzimler aracılığıyla antibiyotiğin inaktivasyonudur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Tobramisin:

Hayvan çalışmalarında, tobramisin oküler uygulamadan sonra korneaya absorbe edildiği gösterilmiştir. Normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalara sistemik uygulama sonrası, yaklaşık 2 saatlik bir plazma yarılanma ömrü gözlemlenmiştir. Tobramisin neredeyse tamamen glomerüler filtrasyon yoluyla elimine edilir ve biyotransformasyona çok az uğrar veya hiç uğramaz. Tobramisin/deksametazon kombinasyonunun iki günlük topikal oküler uygulama rejimi sonrasında, tobramisin plazma konsantrasyonları çoğu denekte ölçüm sınırının altında veya düşük ($\leq 0,25$ mikrogram/mL) bulunmuştur.

Deksametazon:

Oküler uygulama sonrasında, deksametazon göz içine absorbe olur ve maksimum konsantrasyonlar kornea ve aköz hümörde 1-2 saat içinde ulaşılır. Deksametazonun plazma yarılanma ömrü yaklaşık 3 saattir. Deksametazon büyük ölçüde metabolitler olarak elimine edilir. Tobramisin/deksametazon kombinasyonunun topikal oküler uygulaması sonrasında sistemik deksametazon maruziyeti düşüktür. Son topikal dozdan sonra pik deksametazon plazma seviyeleri, iki ardışık gün boyunca her iki göze günde dört kez bir damla tobramisin/deksametazon kombinasyonunun uygulanmasının ardından 220 ile 888 pg/mL (ortalama 555 ± 217 pg/ml) arasında değişmiştir.

Emilim:

Tobramisin insanlarda oküler uygulamasını takiben 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 ulaşır ve ardından hızlı bir düşüş izler. 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 tobramisin/deksametazon kombinasyonu uygulandıktan 2 saat sonra genellikle ortalama 32 ng/mL oranında ulaşılmaktadır.

Tobramisin/deksametazon kombinasyonu uygulanmasının ardından sistemik tobramisin Emilimi zayıftır ve plazmadaki konsantrasyonlar genellikle miktar tayin eşiğinin altındadır.

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

Oral deksametazonun biyoyararlanımı, sağlıklı bireylerde ve hastalarda %70-80 aralığındadır.

Dağılım:

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

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Tobramisin, genellikle değişmemiş ilaç olarak, glomerüler filtrasyon yoluyla hızlı ve büyük ölçüde idrarla atılır. İntravenöz uygulamadan sonra normal vücut ağırlığına sahip hastalarda sistemik klirens $1,43 \pm 0,34$ mL/dak/kg'dır ve böbrek fonksiyonuyla orantılı olarak azalır. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir.

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Tobramisin oküler uygulamasının ardından artan tobramisin doz konsantrasyonlarıyla oküler veya sistemik maruziyet değerlendirilmemiştir. %0,3 tobramisinle %0,033 topikal oküler doz konsantrasyonunda deksametazon için ortalama C_{maks} , yaklaşık 25 ng/mL seviyesindeki tobramisin/deksametazon kombinasyonundan daha düşük görünmüştür; fakat bu düşüş dozla orantılı değildir.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki:

Tobramisin/deksametazon kombinasyonu için spesifik bir farmakokinetik/farmakodinamik ilişki belirlenmemiştir.

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 farmakokinetiği ile genç yetişkinlerde herhangi bir fark gözlenmemiştir. Ayrıca, deksametazon için, deksametazonun oral uygulaması sonrasında, yaş ve plazma konsantrasyonu arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik dışı veriler, konvansiyonel tekrarlayan doz topikal oftalmik toksisite çalışmaları, genotoksisite veya karsinojenisite çalışmalarına dayanarak tobramisin veya deksametazonun topikal oküler maruziyetinin insanlar için özel bir tehlike oluşturmadığını göstermiştir.

Tobramisin ve deksametazon ile yapılan klinik dışı üreme ve gelişim çalışmaları, yalnızca maksimum insan oküler dozu önemli ölçüde aşan maruziyet düzeylerinde etkiler göstermiştir; bu durum, düşük dozlu kısa süreli tedavi uygulamalarında klinik kullanım açısından sınırlı bir öneme işaret etmektedir.

Deksametazon ile kanserojenite çalışmaları mevcut değildir.

Tobramisin

Deney hayvanlarında, yüksek dozlarla uygulanan sistemik maruziyet sonrasında renal toksisite ve kokleovestibüler toksisite (ototoksisite) gözlenmiştir.

Deksametazon

Embriyo-fetal gelişim üzerine yapılan çalışmalarda, deksametazonun fareler ve tavşanlarda oküler uygulaması sonrasında teratojenik etkiler göstermiştir. Fareler, sıçanlar ve tavşanlarda, organogenez döneminde toksik dozlarla yapılan sistemik uygulama (oral, subkutan ve intramüsküler) sonrasında fetal malformasyonlar, fetal büyüme geriliği ve mortalite oranlarında artış gözlenmiştir. Toksisite gelişimi için gözlemlenen etkisiz doz (NOEL - etkisiz olan doz seviyesi), sıçanlar üzerinde yapılan oral bir çalışmadan elde edilmiş olup, embriyotoksisiteye dayanmaktadır (0,01 mg/kg/gün).

Tobramisin, sıçanlarda veya tavşanlarda teratojeniteye yol açtığı gösterilmemiştir. %0,1 deksametazonun oküler uygulanması tavşanlarda fetal anomalilere neden olmuştur. Deksametazon, koriyonik gonadotropin ile uyarılmış sıçan modelinde dişi fertilitesi üzerinde olumsuz etki göstermemiştir.

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 saklayınız. 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA Holding 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