KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OFTAMYCİN-DX %0,3 + %0,1 göz damlası, çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 1 mL'sinde
Etkin madde:
Tobramisin 3 mg
Deksametazon* 1 mg
1 mg deksametazona eşdeğer 1,32 mg deksametazon sodyum fosfat

Yardımcı madde(ler):
Benzalkonyum klorür 0,1 mg
Borik asit 12,4 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası, çözelti.
Partikül içermeyen berrak ve renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Yetişkinlerde, ergenlerde ve 2 yaş ve üzeri çocuklarda, steroid tedavisine yanıt veren, tobramisine duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu süperfisyal bakteriyel enfeksiyon veya böyle bir göz enfeksiyonu ile ilişkili olarak gözün ön segmentindeki inflamatuvar süreçlerde riski bulunan durumlarda endikedir.

Ayrıca yetişkinlerde, ergenlerde ve 2 yaş ve üzeri çocuklarda katarakt cerrahisine bağlı inflamasyon ile enfeksiyon tedavisinde ve profilaksisinde kullanılmaktadır.

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımına ilişkin resmi tavsiyeler dikkate alınmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Yaşlı hastalar da dahil olmak üzere ergenlerde ve yetişkinlerde kullanım
Her dört ila altı saatte bir konjonktival keseye bir ya da iki damla damlatılır. İlk 24 ila 48 saatte uygulama sıklığı her iki saatte 1-2 damlaya çıkartılabilir. Klinik belirtilerde düzelme görülürse uygulama sıklığı kademeli olarak azaltılmalıdır. Tedavinin zamanından önce kesilmemesine dikkat edilmelidir.

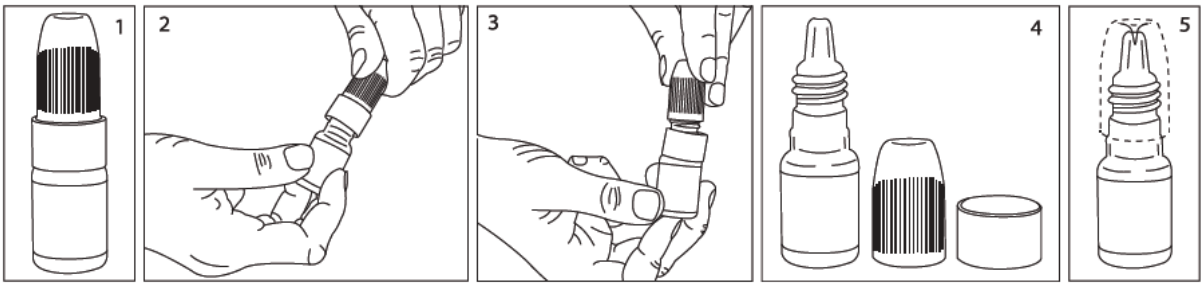
Tedavi süresinin 14 günden uzun olması tavsiye edilmez. Günlük uygulama sayısı ve tedavi süresi hekim görüşüne bağlı olarak değiştirilebilir.
Katarakt ameliyatından sonra önerilen doz, ameliyattan sonraki günden itibaren 24 güne kadar günde dört kere bir damladır. Tedaviye ameliyattan bir gün önce, günde dört kere bir damlayla başlanılabilir ve ameliyattan sonra bir damla, 23 güne kadar ise günde dört kere bir damlayla devam edilebilir. Gerekirse tedavinin ilk iki gününde sıklık her iki saatte, bir damlaya çıkartılabilir.

Uygulama şekli:
Kullanmadan önce şişe iyice çalkalanmalıdır.

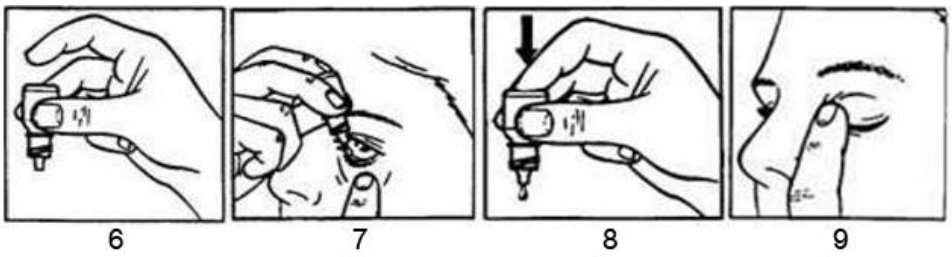
Oküler kullanım içindir. OFTAMYCIN-DX göze damlatılarak kullanılır, göze enjekte edilmez.

Kontaminasyonu önlemek için damlalık ucunun ve çözeltinin, göz kapağına, çevresine veya diğer yüzeylere değdirmemeye dikkat edilmelidir.

Damlatmadan sonra göz kapağının yavaşça kapatılması ve nazolakrimal kanalın oklüzyonu tavsiye edilir. Bu önlem, oküler yoldan uygulanan tıbbi ürünün sistemik absorbsiyonunu azaltabilir ve sistemik yan etkilerin azalmasını sağlar.



- Hasta, OFTAMYCİN-DX'in şişesini ve bir ayna almalıdır.
- Hasta, ellerini yıkamalıdır.
- Şişenin kapağını açmalıdır.
- Kapağın altında bulunan halkayı çıkarmalıdır (bkz. Resim 3 ve Resim 4).
- Kapağı halka olmadan tekrar kapatmalıdır. Kapak içerisindeki plastik pin şişenin ucunu delecektir (bkz. Resim 5)



1. Kapak açılmalıdır.
2. Şişe baş ve orta parmak arasında aşağı doğru tutulmalıdır (Resim 6).

3. Hasta başını arkaya yatırmalıdır. Göz kapağını temiz bir parmakla göz ve gözkapağı arasında bir ‘cep’ oluşana kadar aşağı çekmelidir. Damlalar buraya akacaktır (Resim 7).
4. Şişe ucu göze yaklaştırılmalıdır. Gerekirse ayna kullanılmalıdır.
5. Damlalık göze ya da gözkapağına, göz çevresine ve diğer yüzeylere değdirmemelidir. Damlaları etkileyebilir.
6. İşaret parmağının ters dönmüş kabın altına hafif bir baskısı bir defada bir damla OFTAMYCİN-DX’i düşürecektir (Resim 8).
7. OFTAMYCİN-DX’i kullandıktan sonra alt gözkapağı bırakılmalıdır, göz kapatılmalı ve gözün burun tarafındaki köşesine parmakla hafif bastırılmalıdır (Resim 9). Bu, OFTAMYCİN-DX’in dışarı akmasını engeller.
8. Eğer iki göze de damlatılıyorsa, diğer göz için aynı adımlar tekrarlanmalıdır.
9. Kullandıktan hemen sonra şişenin kapağı sıkıca kapatılmalıdır.

Eğer damla göze gelmezse, hasta yeniden denemelidir.

Topikal yoldan uygulanan diğer oküler tıbbi ürünlerle eş zamanlı kullanılması halinde, art arda iki uygulama arasında 5 dakikalık ara verilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
OFTAMYCİN-DX bu hasta popülasyonlarında çalışılmamıştır. Bununla birlikte, ürünün topikal uygulamasından sonra deksametazon ve tobramisinin sistemik absorbsiyonu düşük olacağından doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:
Bu ilaç ergenlerde ve 2 yaş ve üzeri çocuklarda yetişkinlerle aynı dozda kullanılabilir (bkz. Bölüm 5.1).

Bu ilacın 2 yaşın altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir ve herhangi bir veri mevcut değildir.

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

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlılarda özel bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar
- Tobramisin, deksametazon veya Bölüm 6.1’deki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumlarında,
- Herpes simpleks keratiti,
- Çiçek, su çiçeği ve diğer viral kornea ve konjonktiva enfeksiyonları,

- *Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium leprae* veya *Mycobacterium avium* gibi aside dirençli basiller nedeniyle oluşan, ancak bunlarla sınırlı olmayan mikobakteriyel göz enfeksiyonlarında,
- Oküler yapıların fungal hastalıklarında veya parazitlerin neden olduğu tedavi edilmemiş göz enfeksiyonlarında,
- Tedavi edilmemiş pürülan göz enfeksiyonu
- Yabancı bir cismin korneadan basit bir şekilde çıkarılması
- 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.

Aminoglikozidlerle oftalmik tedavi bazı hastalarda duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının şiddeti, lokal etkilerden eritem, kaşıntı, ürtiker, döküntü, anafilaksi, anafilaktoid reaksiyonlar veya büllöz reaksiyonlar gibi genel reaksiyonlara kadar değişiklik gösterebilir. Bu tıbbi ürünün kullanımı ile aşırı duyarlılık belirtileri ortaya çıkarsa, tedavi kesilmelidir.

Diğer aminoglikozidlere karşı çapraz duyarlılık oluşabilir ve oftalmik tobramisine karşı aşırı duyarlı olan hastaların diğer topikal veya sistemik aminoglikozidlere karşı da aşırı duyarlı olabileceği ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.

Aminoglikozidlerle sistemik olarak tedavi edilen hastalarda nörotoksisite, ototoksisite ve nefrotoksisite gibi ciddi advers reaksiyonlar gözlenmiştir. Diğer aminoglikozidlerle eş zamanlı kullanıldığında dikkatli olunması tavsiye edilir.

Miyasteni gravis veya Parkinson hastalığı gibi şüpheli veya doğrulanmış nöromüsküler bozukluğu olan hastalara bu tıbbi ürün reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Aminoglikozidler, nöromüsküler fonksiyon üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilir.

Oftalmik kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı (örneğin klinik çalışmalarda kullanılan maksimum süreden daha uzun [24 gün]), optik sinirin bozulması, görme keskinliğinin azalması ve görme alanı kusurlarına ve ardından subkapsüler katarakt oluşumuna neden olarak oküler hipertansiyona ve/veya glokoma yol açabilir. Oftalmik kortikosteroidlerle uzun süreli tedavi edilen hastalarda intraoküler basınç düzenli olarak ve sık aralıklarla kontrol edilmelidir. Bu durum, özellikle deksametazon içeren ilaçlar alan çocuk hastalarda önemlidir, çünkü steroid kaynaklı oküler hipertansiyon riski 6 yaşın altındaki çocuklarda daha yüksek olabilir ve yetişkinlerdeki steroid yanıtından daha erken ortaya çıkabilir. Tedavinin sıklığı ve süresi dikkatlice belirlenmeli ve tedavinin başlangıcından itibaren intraoküler basınç (İOB)

izlenmelidir. Ayrıca, pediyatrik hastalarda steroid kaynaklı İOB artış riskinin daha büyük ve daha hızlı olduğu unutulmamalıdır.

Kortikosteroidlerin neden olduğu yüksek intraoküler basınç ve/veya katarakt oluşumu riski, duyarlı hastalarda (ör: diyabetik hastalarda) daha yüksektir.

Oftalmik olarak uygulanan deksametazonun sistemik absorpsiyonu ile ilişkili Cushing sendromu ve/veya adrenal supresyon, çocuklar ve CYP3A4 inhibitörleri (ritonavir ve kobisistat dahil) ile tedavi edilen hastalar dahil predispoze hastalarda uzun süreli yoğun veya sürekli tedaviden sonra meydana gelebilir. Bu durumlarda tedavi aşamalı olarak kesilmelidir.

Uzun süreli kullanım, konakçı yanıtının baskılanması nedeniyle ikincil oküler enfeksiyonlara da neden olabilir. Kortikosteroidler, bakteriyel, viral, fungal veya paraziter enfeksiyonların yerleşmesini teşvik ederek ve enfeksiyonun klinik belirtilerini maskeleyerek bunlara karşı direnci azaltabilir.

İnatçı kornea ülserasyonu olan hastalarda mantar enfeksiyonundan şüphelenilmelidir. Mantar enfeksiyonu durumunda kortikosteroid tedavisi kesilmelidir.

Tobramisin gibi antibiyotiklerin uzun süre kullanımı, mantarlar da dahil olmak üzere duyarlı olmayan mikroorganizmaların aşırı çoğalmasına yol açabilir. Süperenfeksiyon oluşursa, uygun bir tedavi başlatılmalıdır.

Kornea veya skleranın incelmesine neden olan hastalıklarda, kortikosteroidlerin oftalmik kullanımı ile perforasyonlar görülmüştür.

Kortikosteroidlerin oftalmik kullanımı korneal yara iyileşmesini geciktirebilir. Oftalmik Non-Steroidal Anti-inflamatuvar İlaçlar'ın (NSAİİ) da yara iyileşmesini yavaşlattığı veya geciktirdiği bilinmektedir. NSAİİ'ler ve oftalmik steroidlerin eş zamanlı kullanımı yara iyileşmesi problemlerini potansiyelini artırabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Görme bozuklukları

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımı ile görme bozuklukları oluşabilir. Bir hasta bulanık görme veya diğer görme bozuklukları gibi semptomlarla başvurursa, katarakt, glokom veya sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımını takiben bildirilen santral seröz koryoretinopati (CRSC) gibi nadir hastalıkları içerebilecek olası nedenleri değerlendirmek için bir göz doktoruna danışılmalıdır.

Kontakt lensler

Oküler inflamasyon veya enfeksiyon tedavisi sırasında kontakt lens kullanımı önerilmez.

Yardımcı maddeler
Bu ilaç her 1 mL başına 0,1 mg benzalkonyum klorür içerir. Benzalkonyum klorür yumuşak kontakt lensler tarafından emilebilir ve kontakt lenslerin rengini değiştirebilir. Bu ilacı kullanmadan önce kontakt lensler çıkarılmalı ve 15 dakika sonra takılmalıdır.

Mevcut sınırlı veriye göre çocuklardaki advers olay profilinde erişkinlere nazaran farklılık bulunmamaktadır. Genel olarak, yine de, çocuklarda göz, verilen bir uyarıcıya erişkinlerdeki göze nazaran daha güçlü reaksiyon gösterir.

Benzalkonyum klorürün göz iritasyonuna, kuru göz semptomlarına neden olduğu rapor edilmiştir ve göz yaşı filmini ve korneal yüzeyi etkileyebilmektedir. Kuru göz hastalarında ve korneanın zayıf olabileceği hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Hastalar uzun dönem kullanımda izlenmelidir.

2 yaşından küçük çocuklara verilmemelidir çünkü bu ilaç borik asit (boron) içerir ve ileriki yaşlarda doğurganlığı azaltabilir.

Bu tıbbi ürün, deksametazon içerdiğinden, sporcular için yapılan doping kontrol testlerinde pozitif analitik sonuçlara yol açabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Topikal oküler uygulamayla ilgili klinik olarak anlamlı etkileşimler bildirilmemiştir.

Deksametazon, sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) aracılığıyla metabolize edilir. CYP3A4 inhibitörleri (ritonavir ve kobisistat dahil) deksametazon klirensini azaltarak etkilerinin artmasına ve Cushing sendromu/adrenal supresyona neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4). Faydalar, sistemik kortikosteroid advers reaksiyon riskindeki artıştan daha ağır basmadığı sürece bu ilişkiden kaçınılmalıdır; eş zamanlı kullanılması durumunda hastalar sistemik kortikosteroid reaksiyonları açısından izlenmelidir.

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).

Oftalmik tobramisin, diğer sistemik aminoglikozid antibiyotiklerle eş zamanlı uygulandığında, total serum konsantrasyonunun yakından izlenmesi gerekir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

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 ve deksametazonun gebe kadınlarda oftalmik kullanımına ilişkin olarak, ilaçla ilişkili potansiyel riski değerlendirmek açısından yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Tobramisin, gebe kadınlarda intravenöz uygulamadan sonra plasentayı geçerek fetüse ulaşır. Tobramisinin, uterus içi maruziyetten kaynaklanan ototoksisiteye 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.

Eşleştirilmiş bir vaka-kontrol çalışmasından elde edilen verilere dayanarak, gebelik sırasında gentamisin, neomisin ve diğer aminoglikozid antibiyotikleri alan annelerden doğan çocuklarda sağırlık riskinin, boyutunun küçük olduğu tahmin edilmekle birlikte, göz ardı edilemeyeceği sonucuna varılmıştır. Tobramisin tedavisinden sonra ortaya çıktığı bilinen ototoksisite, in utero maruziyeti takiben bir etki olarak bildirilmemiştir. Bununla birlikte, fetüste sekizinci kraniyal sinir toksisitesinin diğer aminoglikozidlere maruz kaldıktan sonra ortaya çıktığı bilinmektedir ve potansiyel olarak tobramisin ile ortaya çıkabilir.

Hayvan çalışmaları deksametazon ve tobramisinin sistemik 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. Gebelik sırasında sadece potansiyel yarar, potansiyel fötal riskten fazlaysa kullanılmalıdır.

<u>Tobramisin</u>

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 uterusta 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. Gebelik 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. Oftalmik yolla alınan tobramisin ve deksametazonun anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emziren kadınlarda yayınlanan sınırlı veriler, tobramisinin intramüsküler uygulamadan sonra anne sütüne geçtiğini göstermektedir.
Tobramisin ve deksametazon miktarının anne sütünde tespit edilebilir olması veya ilacın oftalmik kullanımını takiben bebekte klinik etkiler oluşturması olası değildir. Ancak, emzirilen çocuk için bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirmenin kesilip kesilmeyeceğine veya tedavinin kesilip kesilmeyeceğine ilişkin karar, emzirmenin çocuk için yararı ve tedavinin anne için yararı göz önünde bulundurularak verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Tobramisinin insan ve hayvan fertilitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek için herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Deksametazonun erkek veya dişi fertilitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek için çok az klinik veri mevcuttur. Deksametazon ile standart hayvan doğurganlık çalışmaları bulunmamaktadır. Tobramisin sıçanlarda doğurganlığı etkilememiştir (bkz. Bölüm 5.3). Standart dışı bir çalışmada, deksametazon, gonadotropinle tetiklenen olgunlaşmamış sıçan modelinde doğurganlığı artırmıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Bu tıbbi ürünün araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisi sıfır veya ihmal edilebilir düzeydedir. Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileri ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Araç veya makine kullanma yeteneğini etkileyebilecek geçici bulanık görme ve

diğer görsel bozukluklar oluşabilir. Damlatmadan sonra bulanık görme ortaya çıkarsa hasta, araç ya da makine kullanmadan önce görme 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, intraoküler basınç artışı, göz irritasyonu (damlatma sonrası yanma) ve hastaların %1'inden daha azında gözde kaşıntıdır.

Aşağıdaki advers reaksiyonlar tobramisin/deksametazon kombinasyonu ile ilgili klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası edinilen deneyimler esnasında rapor edilmiştir. Advers etkiler çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100), seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak listelenmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor:	Anafilaktik reaksiyonlar, hipersensitivite

Endokrin hastalıkları:

Bilinmiyor:	Cushing sendromu (vücutta kıllanma (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:	Artmış intraoküler basınç, göz ağrısı, oküler kaşıntı, oküler rahatsızlık, oküler hipertansiyon, konjonktival ödem, oküler irritasyon
Seyrek:	Keratit, oküler alerji, bulanık görme (bkz. Bölüm 4.4), göz kuruluğu, oküler hiperemi
Bilinmiyor:	Göz kapağında ödem, midriyazis, göz yaşında artış, göz kapağı eritemi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan:	Burun akıntısı, laringospazm

Gastrointestinal hastalıklar:
Seyrek: Tat alma bozukluğu (disguzi)
Bilinmiyor: Bulantı, abdominal rahatsızlık

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Bilinmiyor: Eritema multiforme, yüzde şişlik, döküntü, prurit

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

Belirli 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 oftalmik kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı, optik sinir bozukluğu ile oküler hipertansiyona neden olabilir, görme keskinliğini azaltır ve görme alanı kusurlarına, posterior subkapsüler katarakt oluşumu ve yara iyileşmesinin gecikmesi ile sonuçlanabilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Kortikosteroid bileşeni nedeniyle, korneanın ya da skleranın incelmesine neden olan hastalıklarda, uzun süreli tedavilerden sonra perforasyon riski artar (bkz. Bölüm 4.4).

Kortikosteroid ve antimikrobiyaller içeren kombinasyonların kullanımından sonra ikincil enfeksiyon gelişimi gerçekleşmiştir. Mantara bağlı kornea enfeksiyonları özellikle uzun süreli steroid uygulamaları ile rastlantısal olarak gelişmeye yatkındır.

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).
Nörotoksisite, ototoksisite ve nefrotoksisite de dahil olmak üzere ciddi advers reaksiyonlar sistemik tobramisin tedavisi alan hastalarda görülmüştür.

Bazı hastalarda da oftalmik olarak uygulanan aminoglikozidlere karşı duyarlılık görülebilir (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
OFTAMYCİN-DX'in oftalmik olarak aşırı dozda alınması durumunda göz(ler) ılık su ile yıkanabilir.
Bu ürünün özellikleri nedeniyle oftalmik olarak aşırı dozda alınması veya şişenin/merhem tüpünün içeriğinin kazara yutulması durumunda toksik etki beklenmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1 Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Oftalmolojikler; antiinflamatuvar ve antiinfektif kombinasyonu; kortikosteroid ve antiinfektif kombinasyonları.
ATC kodu: S01CA01

Etki mekanizması
Bu tıbbi ürün deksametazon ve tobramisin 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 baskılarlar. Topikal kortikosteroidler, konjonktiva, sklera, kornea, göz kapağı, iris ve göz küresinin ön segmentindeki akut enflamatuar 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 baskılarlar, ancak tedavi iyileştirici değildir.
Kortikosteroidlerin inflamatuvar göz hastalıklarının tedavisindeki etkililiği iyi bilinmektedir. Kortikosteroidler vasküler endotelyal hücre adezyonunu, siklooksijenaz I ve II'yi ve sitokinleri baskılayarak anti-inflamatuvar etki gösterir. Bu etki, pro-inflamatuvar mediyatörlerin azalmasıyla ve dolaşımdaki lökositlerin vasküler endotele adezyonunun baskılanmasıyla sonuçlanır böylece iltihaplı oküler dokuda toplanmalarını önler. Deksametazon diğer bazı steroidlere kıyasla önemli bir anti-inflamatuvar ve mineralokortikoid etkilere sahiptir ve sonuç olarak en etkili etkin bileşenlerden 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 tobramisinin 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.

İn vitro çalışmalar, tobramisinin 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	
Corynebacterium türleri	%0-3
Staphylococcus aureus Metisilin -S[a]	%0-3
Staphylococcus epidermidis Metisilin -S[a]	%0-28
Diğer Koagülaz-negatif Stafilokoklar	%0-40
Gram-negatif aerobik mikroorganizmalar	
Acinetobacter türleri	%0
Citrobacter türleri	%0
Escherichia coli	%0
Enterobacter türleri	%0
Haemophilus influenzae	%0
Klebsiella türleri	%0
Moraxella türleri	%0
Proteus türleri	%0
Pseudomonas aeruginosa	%0
ORTA DÜZEYDE DUYARLI TÜRLER (*in vitro*, orta düzeyde duyarlılık)	
Gram-negatif aerobik mikroorganizmalar	
Serratia marcescens	
DOĞAL OLARAK DİRENÇLİ TÜRLER	
Gram-pozitif aerobik mikroorganizmalar	
Enterokok türleri	%50-70
Staphylococcus aureus Metisilin – R[a]	%30-40
Staphylococcus epidermidis Metisilin – R[a]	
Streptococcus pneumoniae	
Streptococcus türleri	
Gram-negatif aerobik mikroorganizmalar	
Burkholderia cepacia	
Stenotrophomonas maltophilia	
Anaerobik mikroorganizmalar	
Zorunlu anaerob bakteriler	
Diğerleri	
Chlamydia türleri	
Mycoplasma türleri	
Rickettsia türleri	

[a]Metisiline 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 karşı direnç birkaç farklı mekanizma ile ortaya çıkar: (1) bakteri hücresi içindeki ribozomal alt birimde değişiklikler, (2) tobramisinin hücre içine taşınmasına müdahale ve (3) tobramisinin adenilasyon, fosforilasyon ve asetilasyon yapabilen bir dizi enzim tarafından inaktivasyonu. İnaktive edici enzimler için genetik bilgi, bakteri kromozomunda veya plazmidlerde bulunabilir. Diğer aminoglikozidlerle çapraz direnç oluşabilir.

Sonlanım noktaları

Aşağıdaki sonlanım noktaları ve *in vitro* spektrum, sistemik kullanıma dayanmaktadır. Bu sonlanım noktaları, lokal olarak daha yüksek konsantrasyonlar ve uygulama yerinde tıbbi ürünün aktivitesini etkileyebilecek lokal fiziko-kimyasal koşullar nedeniyle tıbbi ürünün oftalmik uygulaması için geçerli olmayabilir. EUCAST'a göre tobramisin için aşağıdaki sonlanım noktaları tanımlanmıştır:

- *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
- İlişkili olmayan türler S≤2 mg/L, R>4 mg/L

Spesifik patojenlere karşı klinik etkililik

Aşağıdaki bilgiler, mikroorganizmaların tobramisine duyarlı olma olasılığı için yalnızca genel bir rehber niteliğindedir. Konjonktivitte görülenler gibi dış göz enfeksiyonlarından elde edilen bakteri türleri aşağıda sunulmuştur.

Bazı türlerde, edinilmiş direncin yaygınlığı coğrafi olarak ve zaman içinde değişebilir, bu nedenle özellikle ciddi enfeksiyonların tedavisi durumunda yerel direnç bilgisine sahip olmak önemlidir. Yerel direnç prevalansının bazı enfeksiyon türlerinde antimikrobiyallerin yararlılığını sorgulatacak düzeyde olduğu durumlarda uzman tavsiyesi alınmalıdır.

SIKLIKLA DUYARLI TÜRLER
Gram-pozitif aerobik mikroorganizmalar *Bacillus cereus* *Bacillus megaterium* *Bacillus pumilus* *Bacillus thuringiensis* *Corynebacterium macginleyi* *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* *Kocuria kristinae* *Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı - MSSA) *Staphylococcus epidermidis* (koagülaz pozitif ve negatif) *Staphylococcus haemolyticus* (metisiline duyarlı - MSSH) *Streptokoklar* (bazı beta-hemolitik grup A türleri, bazı hemolitik olmayan türler ve bazı *Streptococcus pneumoniae* türleri dahil)
Gram-negatif aerobik mikroorganizmalar *Acinetobacter baumanii* *Acinetobacter calcoaceticus* *Acinetobacter junii* *Acitenobacter ursingii* *Citrobacter koseri* *Enterobacter aerogenes* *Escherichia coli* *Haemophilus aegyptius* *Haemophilus influenzae* *Klebsiella oxytoca* *Klebsiella pneumoniae* *Kocuria rhizophila* *Moraxella catarrhalis* *Moraxella lacunata* *Moraxella oslonensis* *Morganella morganii* Bazı *Neisseria* türleri *Neisseria perflava* *Proteus mirabilis* Çoğu *Proteus vulgaris* suşu *Pseudomonas aeruginosa* *Serratia liquifaciens* *Serratia marcescens*
KAZANILMIŞ DİRENCİN SORUN OLABİLECEĞİ TÜRLER
Acinetobacter baumanii *Bacillus cereus* *Bacillus thuringiensis* *Kocuria rhizophila* *Staphylococcus aureurs* (metisiline dirençli – MRSA) *Staphylococcus haemolyticus* (metisiline dirençli – MRSH) *Staphylococcus,* diğer koagülaz negatif türler *Serratia marcescens*

ÖZÜNDE DİRENÇLİ ORGANİZMALAR
Gram-pozitif aerobik mikroorganizmalar *Enterococci faecalis* *Propionibacterium acnes* *Staphylococcus aureus* (metisiline karşı dirençlidir - MRSA) *Staphylococcus haemolyticus* (metisiline karşı dirençlidir - MRSH) *Streptococcus mitis* *Streptococcus pneumoniae* *Streptococcus pyogenes* *Streptococcus sanguis* *Chryseobacterium indologenes*
Gram-negatif aerobik mikroorganizmalar *Chryseobacterium indologenes* *Haemophilus influenzae* *Stenotrophomonas maltophilia* **Anaerobik bakteriler** *Propionibacterium acnes*

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

Pediyatrik popülasyon:
Sınırlı veri mevcut olmasına rağmen, bu ilacın çocuklarda güvenliliği ve etkililiği, kapsamlı klinik deneyimler ile belirlenmiştir. Bakteriyel konjonktivitlerin tedavisi için tobramisin/deksametazon kombinasyonu ile yapılan bir klinik çalışmada, yaşları 1 ila 17 arasında değişen 29 çocuk hasta, 5 ila 7 gün süreyle her 4 ila 6 saatte bir 1 veya 2 damla tobramisin/deksametazon kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. Bu çalışmada, yetişkin ve pediyatrik hastalar arasında güvenlilik profilinde farklılık gözlenmemiştir.

Geriyatrik 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 özgüllükleri 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, tobramisinin 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 (≤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.

<u>Absorpsiyon:</u>

Tobramisin kornea ve konjonktivadan zayıf bir şekilde emilir ve 2 saat sonra aköz hümörde 3 mcg/mL'lik bir pik konsantrasyona ulaşır ve bunu %0,3 tobramisinin oftalmik olarak uygulanmasından sonra hızlı bir düşüş izler.

Ancak tobramisin/deksametazon kombinasyonu, oftalmik uygulamadan sonra 2 dakika içinde insan gözyaşında 542±425 mcg/mL tobramisin salar. Oküler yüzeydeki konsantrasyon genellikle çoğu dirençli izolatın MİK (minimum inhibitör konsantrasyon) değerini aşmaktadır (MİK>64 mcg/mL).

Tobramisin/deksametazon kombinasyonun oftalmik olarak uygulanmasından sonra, deksametazon aköz hümörde tespit edilebilir ve ortalama 32 ng/mL konsantrasyon ile 2 saate kadar korunur.

Tobramisin/deksametazon kombinasyonun oftalmik uygulamasından sonra insanlarda tobramisinin sistemik emilimi düşüktür ve plazma konsantrasyonları genellikle kantifikasyon sınırının altındadır.

Uygulamadan sonra, 1 ng/mL'nin altındaki değerlerle çok düşük ancak tespit edilebilir deksametazon konsantrasyonları gözlenir. Deksametazonun oral biyoyararlanımı sağlıklı bireylerde ve hastalarda %70-80 arasında değişmektedir.

Dağılım:
Tobramisin için erkeklerde sistemik dağılım hacmi 0,26 L/kg'dır. İnsan plazma proteinlerinin tobramisine bağlanması düşüktür, %10'dan azdır.

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

Eliminasyon:
Tobramisin hızla ve büyük ölçüde glomerüler filtrasyon yoluyla, esas olarak değişmemiş ilaç olarak idrarla atılır. Normal kilolu hastalarda intravenöz uygulamadan sonra sistemik klirens 1,43±0,34 mL/dak/kg olmuş ve böbrek fonksiyonuyla orantılı olarak azalmıştır. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık iki saattir.

İntravenöz uygulamadan sonra deksametazonun sistemik klirensi 0,125 L/saat/kg olmuştur. Oral uygulamadan sonra, değişmemiş ilacın %2,6'sı idrarda geri kazanılırken, dozun %70'ine kadarı tanımlanmış metabolitler olarak geri kazanılmıştır. Sistemik uygulamadan sonra, yarılanma ömrü erkeklerde biraz daha uzun olmak üzere 3-4 saattir. Gözlenen bu fark sistemik klirens değişikliklerine değil, dağılım hacmi ve vücut ağırlığındaki farklılıklara bağlanmıştır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Oftalmik uygulamadan sonra artan tobramisin dozlarıyla oküler veya sistemik absorpsiyon değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, oftalmik dozla maruziyetin doğrusallığı belirlenememektedir. Oküler doz konsantrasyonunda %0,3 tobramisinle %0,033 deksametazon için ortalama C_{maks}, yaklaşık 25 ng/mL'lik bir değerle tobramisin/deksametazon kombinasyonu ile olduğundan daha düşük görünmüştür; fakat bu düşüş dozla orantılı olmamıştır.

Farmakokinetik/farmakodinamik oran
Tobramisin/deksametazon kombinasyonu için spesifik bir farmakokinetik/farmakodinamik ilişki kurulmamıştır.

Yayınlanmış *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar, tobramisinin düşük serum konsantrasyonlarına rağmen bakteriyel büyümeyi etkili bir şekilde baskılayarak uzun süreli bir post-antibiyotik etki sergilediğini göstermiştir. Tobramisinin sistemik uygulamasına ilişkin çalışmalar, toplam günlük doz günde bir kez uygulandığında, toplam günlük dozu günde birkaç uygulamaya bölen rejimlere kıyasla daha yüksek pik konsantrasyonlar göstermiştir. Bununla birlikte, mevcut kanıtlar günde bir kez sistemik dozlamanın günlük dozun bölümlere ayrılmış olarak uygulanması kadar etkili olduğunu göstermektedir. Tobramisin, konsantrasyona bağlı antimikrobiyal yok etme ve MİK'in veya minimum bakterisidal konsantrasyonun (MBK) üzerinde yükselen antibiyotik seviyeleri ile artan etkililik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Böbrek/karaciğer yetmezliği
Bu hasta gruplarında tobramisinin ve deksametazon kombinasyonunun farmakokinetiği çalışılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon
Yaşlı hastalarda tobramisinin farmakokinetiğinde genç yetişkinlere kıyasla bir fark yoktur. Oral uygulamadan sonra, yaş ile deksametazonun plazma konsantrasyonları arasında bir korelasyon gözlenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik 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 karsinojenisite çalışmaları mevcut değildir. Tobramisin inhalasyonu ile sıçanlarda yapılan 2 yıllık bir çalışmada, vücut yüzey alanına dayalı olarak önerilen maksimum insan oküler dozunun 14 katına karşılık gelen 25,7 mg/kg/gün'lük en yüksek dozda bile kanserojen etki gözlenmemiştir.

Üreme toksisitesi
Deksametazon
Embriyofetal gelişim çalışmalarında, deksametazonun, oftalmik uygulamadan sonra farelerde ve tavşanlarda teratojenik olduğu görülmüştür. Organogenez döneminde farelere, sıçanlara ve tavşanlara sistemik (oral, subkutan ve intramüsküler) deksametazon uygulaması, vücut yüzey alanı bazlı maksimum insan oküler dozunun 1 katından daha azına karşılık gelen dozlarda fetal malformasyonlara, fetal büyüme geriliğine ve ölüm oranlarında artışa neden olmuştur. 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).
Deksametazon ile standart fertilite çalışmaları yapılmamıştır. Standart olmayan bir çalışmada, deksametazon, koryonik gonadotropin ile hazırlanmış olgunlaşmamış bir sıçan modelinde doğurganlığı artırmıştır.

Tobramisin
Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan embriyofetal gelişim çalışmalarında, gebe dişilere organogenez döneminde sırasıyla 100 ve 40 mg/kg/gün'e varan dozlarda subkütan tobramisin uygulanmıştır.

Sırasıyla vücut yüzey alanı bazlı maksimum insan oküler dozunun 56 ve 45 katına karşılık gelen test edilen maksimum doza kadar türlerin hiçbirinde embriyofetal toksisite görülmemiştir.
Sıçanlarda yapılan bir perinatal ve postnatal gelişim çalışmasında, erken gebelik döneminden emzirme dönemine kadar 100 mg/kg/gün'e kadar tobramisinin subkütan uygulanması doğurganlık oranını, gebelikte sağkalım oranını, yavru büyüklüğünü, cinsiyet dağılımını, doğum sonrası yavru sağkalım oranını veya yavru ağırlığını olumsuz etkilememiştir. Test edilen en yüksek dozun maksimum insan oküler dozuna oranı vücut yüzey alanına göre 56'dır.
Fertilite çalışmalarında, 100 mg/kg/gün'e kadar subkütan tobramisin uygulaması sıçanlarda fertiliteyi etkilememiştir, bu da vücut yüzey alanına dayalı olarak maksimum insan oküler dozunun 56 katına karşılık gelmektedir.
Deney hayvanlarında, yüksek dozlarla uygulanan sistemik maruziyet sonrasında renal toksisite ve kokleovestibüler toksisite (ototoksisite) gözlenmiştir.

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

Benzalkonyum klorür
Tiloksapol
Sodyum klorür
Susuz sodyum sülfat
Borik asit
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)
Sülfürik asit (pH ayarı için)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

OFTAMYCİN-DX'de bulunan tiloksapol yardımcı maddesi, tetrasiklin ile geçimsizdir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Buzdolabına koymayınız.
Şişe bir kez açıldıktan sonra 28 gün içerisinde kullanılmalıdır.
Şişe dik konumda saklanmalıdır. Kullandıktan sonra şişe sıkıca kapatılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Damlalıklı iç tıpa, 5 mL'lik düşük yoğunluklu polietilen (LDPE) beyaz şişe ve çevirmeli beyaz kapak kullanılmıştır.

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

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2018/28

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.01.2018
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ