

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROMESİN % 0.3 göz damlası

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tobramisin 3.0 mg/ml

Yardımcı maddeler:

Benzalkonyum klorür 0.2 mg/ml

Sodyum klorür 2.8 mg/ml

Sodyum sülfat 1.5 mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası, çözelti.

Renksiz veya açık sarı renkli ve berrak 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 konjunktival kesesine her dört saatte bir 1 veya 2 damla damlatılarak uygulanır.

Ağır enfeksiyonlarda iyileşme elde edilene kadar her saat başı hasta gözün/gözlerin konjunktival kesesine düzelme görülünceye kadar bir veya 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 10-15 dakika kadar beklenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

PROMESİN bu hasta popülasyonunda çalışılmamıştır. Ancak, bu ürünün topikal uygulamasından sonra tobramisininin düşük sistemik absorpsiyonuna bağlı olarak doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Yenidoğan bebekler de dahil olmak üzere konjunktiviti olan pediyatrik hastalarda yedi gün boyunca günde beş kere kullanılan tobramisininin güvenliliği ve etkinliği gösterilmiştir.

Geriyatrik popülasyon :

Yaşlı hastalarda özel dozaj uygulaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Tobramisine veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Topikal olarak uygulanan aminoglikozidlere karşı hassas olan hastalarda, göz kapağı kaşıntısı, şişkinlik, konjunktival eritem görülebilir. Duyarlılık reaksiyonu görülmesi durumunda tedavi kesilmelidir.

Diğer aminoglikozidler ile çapraz reaksiyonlar oluşabilir. Bu ilacı kullanırken aşırı duyarlılık gelişirse, tedavi sonlandırılmalı ve diğer ilaçlar kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.8.).

PROMESİN sistemik aminoglikozid antibiyotiklerle eş zamanlı kullanılacaksa, toplam serum konsantrasyonunun izlenmesine dikkat edilmelidir (bkz. bölüm 4.8.).

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

PROMESİN, koruyucu madde olarak göz irritasyonuna neden olabilen ve yumuşak kontakt lenslerin rengini bozduğu bilinen benzalkonyum klorür içermektedir. Yumuşak kontakt lenslerle temasından kaçınılmalıdır. Hastalar PROMESİN uygulamasından önce kontakt lenslerini çıkarmalı ve uygulamanın ardından kontakt lenslerini takmadan önce 15 dakika beklemelidirler.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, kullanım yolu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

PROMESİN ile özel bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Tobramisin ile etkileşimler sistemik uygulamadan sonra bildirilmiştir. Ancak, tobramisin topikal uygulamadan sonraki sistemik absorpsiyonu ile herhangi bir etkileşim riski minimum düzeydedir.

Bir aminoglikozid (PROMESİN) ve nörotoksik, ototoksik veya nefrotoksik etkisi olan diğer oral, sistemik veya topikal ilaçların eş zamanlı ve/veya ardışık kullanımı toksisitede artmaya neden olabilir, mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

PROMESİN 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)

PROMESİN gebelik süresince tavsiye edilmemektedir, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Tobramisin'in gebe kadınlarda topikal oküler kullanımına ilişkin veri yoktur veya sınırlıdır. Gebe kadınlar için yapılan oral ve parenteral olarak aminoglikozid (tobramisin dahil) uygulama çalışmaları, fötusun fark edilebilir bir risk taşımadığını göstermiştir. Bununla birlikte, eğer aminoglikozid gebelik sırasında uygulanmışsa, plasentaya geçebileceği ve fötüs üzerinde ya da yeni doğmuş bebek üzerinde etkisi olabileceği dikkate alınmalıdır. Aminoglikozidlerin teratojenik, ototoksik ve nefrotoksik olduğu konusunda hiçbir kesin kanıt olmamasına rağmen, bu etkilerin fötüs için olası olduğu varsayılmalıdır.

PROMESİN'in gebelik döneminde kullanımı tavsiye edilmemektedir ve sadece

potansiyel yararı, potansiyel f3tal riskten fazlaysa kullanılmalıdır.

Laktasyon d3nemi

Sistemik tedavide, tobramisin çocuğu etkileme riski taşıyacak miktarlarda anne s3t3ne geçer. Emzirme d3nemindeki bebekte risk g3z ardı edilemese de, topikal olarak damlatıldığında, sistemik maruziyet d3ř3kt3r ve PROMESİN kullanırken risk d3ř3k olarak değerlendirilmektedir. Bu ilaç emziren annelere reçete edildiğinde bu durum dikkate alınmalıdır.

Çoğu ilaç anne s3t3ne geçtiği için, emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da tedavinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin ocuk açısından faydası ve PROMESİN tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilitte

Hayvan alışmaları üreme toksisitesi açısından yetersizdir (bkz. b3l3m 5.3.).

4.7. Araç ve makine kullanımı 3zerindeki etkiler

Diğer g3z damlalarında olduğu gibi, geçici g3rme bulanıklığı veya diğer g3rme bozuklukları araç ya da makine kullanımını etkileyebilir. Eğer damlatma sırasında geçici g3rme bulanıklığı ortaya çıkarsa, hasta araç veya makine kullanmadan 3nce g3rme netleşinceye kadar beklemelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

G3venlik profili 3zeti:

Tobramisin ile en sık g3r3len advers reaksiyonlar g3z kapağında kaşıntı ve 3dem, ok3ler hiperemi, g3z kaşıntısı ve g3zyaşında artış dahil aşırı duyarlılık ve lokalize ok3ler toksisite semptomlarıdır.

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 tobramisin göz damlasının ve/veya pomadının oftalmik kullanımını takiben gözlenmiştir.

Göz bozuklukları

Yaygın: Göz alerjisi, göz kaşıntısı, göz kapağı kaşıntısı, göz kapağı ödemi, oküler hiperemi, gözyaşında artış

Yaygın olmayan: Göz kapağı eritemi, göz akıntısı, göz kapağı bozuklukları, konjunktival ödem, oküler rahatsızlık, göz iritasyonu

Bilinmiyor: Keratit, göz ağrısı, gözlerde yabancı cisim hissi, bulanık görme

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Bilinmiyor: Kızarıklık, ürtiker, eritem

Seçilen advers olayların tanımı:

Bazı hastalarda topikal olarak uygulanan aminoglikozidlere karşı aşırı duyarlılık oluşabilmektedir (bkz. bölüm 4.4.).

Aminoglikozid antibiyotiklerle sistemik tedavinin eş zamanlı uygulandığı vakalarda, toplam serum konsantrasyonunun izlenmesine dikkat edilmelidir (bkz. bölüm 4.4.).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Yeni doğan infantlar dahil konjunktiviti olan pediyatrik hastalar için tobramisinin güvenilirlik ve etkililik verileri, 7 gün boyunca günde 5 kez uygulanmasıyla elde edilmiştir. PROMESİN 1 yaş ve üzeri pediyatrik hastalarda yetişkinlerle aynı pozolojide kullanılabilir. Çocuklarda kullanımı ile ilgili kısıtlı deneyim mevcuttur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar.

Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

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

PROMESİN'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.

Antibakteriyel aktivite spektrumu :

Duyarlı olanları orta dereceli duyarlı organizmalardan ve orta dereceli duyarlı olanları dirençli organizmalardan ayıran MİK (minimum inhibitör konsantrasyon) değerleri şu şekilde önerilmiştir: $S \leq 4 \text{ mg/mL}$, $R \geq 8 \text{ mg/mL}$.

Direnç sıklığı, coğrafi olarak ve incelenen türe göre zamansal olarak değişebilir ve özellikle ağır enfeksiyonları tedavi ederken, dirençle ilgili yerel bilgiler önemli olabilir. Bu bilgiler sadece, mikroorganizmaların PROMESİN içerisindeki tobramisine karşı duyarlı olup olmadığı konusunda yaklaşık bir yol gösterir. Burada, konjunktivitler gibi eksternal oküler enfeksiyondan sorumlu olan bakteriyel türler sunulmuştur.

Türlerin duyarlı ya da dirençli olarak sınıflandırılması, sistemik uygulanan antibiyotiklerin klinik etkilerini öngörmeye yararlıdır. Ancak, antibiyotik çok yüksek dozlarda ve topikal olarak direkt bir şekilde enfeksiyon bölgesine uygulanırsa, bu sınıflamalar uzun süre için geçerli olmazlar. Sistemik değerlere göre dirençli olarak sınıflandırılan pek çok izolat, topikal olarak başarıyla tedavi edilmiştir.

Gözün yüzeysel enfeksiyonlarına neden olan ve klinik olarak başarıyla tedavisi sağlanmış patojenlerinin listesi aşağıdadır.

DUYARLI TÜRLER

Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar :

*Corynebacterium**

*Staphylococcus aureus** (metisilin-duyarlı)

Stafilokoklar, koagulaz-negatif* (metisilin-duyarlı)

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar:

Acinetobacter türleri*

*Escherichia coli**

*Haemophilus influenzae**

*Klebsiella** türleri

Moraxella türleri

*Morganella morganii**

*Pseudomonas aeruginosa**

DİRENÇLİ TÜRLER

Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar:

*Staphylococcus** (metisilin-dirençli*)

*Streptococcus pneumoniae**

Streptococcus türleri*

*Metisilinin direnç sıklığı, bazı Avrupa ülkelerinde bütün stafilokokların % 50'si kadar yüksek olabilir.

Not: Göze topikal uygulamalarda, *in situ* konsantrasyonu plazma konsantrasyonuna göre çok daha yüksektir. Antibiyotik aktivitesini ve *in situ* ürün stabilitesini düzenleyen lokal fizyo-kimyasal durumlar ve *in situ* konsantrasyonların kinetiği konusunda bazı şüpheler vardır.

Diğer bilgiler

Gentamisin ve tobramisin gibi aminoglikozidler arasında çapraz direnç, Adeniltransferaz (ANT) ve Asetiltransferaz (ACC) ile aynı sınıf enzim modifikasyonuna duyarlılığa bağlıdır. Ayrıca aminoglikozid antibiyotikler arasında, modifiye enzimlerin diğer sınıflarına karşı değişken duyarlılık gösterirler.

Aminoglikozidlere karşı kazanılmış direncin en yaygın mekanizması, plazmid ve transpozonla kodlanmış modifiye edici enzimlerin antibiyotikleri inaktivasyonudur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

PROMESİN'in topikal oküler uygulamasını takiben tobramisin sistematik maruziyeti düşüktür. Bir damlasında % 0.3 tobramisin içeren oftalmik solüsyonun arka arkaya iki gün her bir göze günde dört damla uygulamasında, tobramisin plazma seviyeleri; 12 hastanın 9'unda belirlenememiştir. En yüksek ölçülen değer; nefrotoksisite riskini taşıyan eşik değeri olarak bilinen 2 µg/mL değerinden 8 kat daha düşük olan 0.25 µg/mL'dir.

Tobramisin öncelikle değişmemiş ilaç olarak, glomerüler filtrasyon yoluyla hızlı ve yoğun bir şekilde idrarda atılır. Plazma yarı ömrü yaklaşık 2 saat, klerensi 0.04 L/s/kg ve dağılım hacmi 0.26 L/kg'dır. Tobramisin plazma proteinlerine bağlanma oranı % 10'dan azdır. Tobramisin oral biyoyararlanımı düşüktür (< % 1).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tobramisin sistematik toksisite profili iyi değerlendirilmiştir. Topikal oküler olarak kullanılan tobramisine toksik dozlarda sistematik maruziyet, nefrotoksisite ve ototoksisite ile birlikte olabilir.

Mutajenite :

Tobramisin ile yürütülen *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar mutajenik bir potansiyel ortaya koymamıştır.

Teratojenite :

Hayvan çalışmalarında, organogenezis döneminde anneye sistematik olarak verilen yüksek doz tobramisin, fötusta renal toksisite ve ototoksisiteye yol açtığı rapor edilmiştir. Fare ve tavşanlarda yapılan diğer çalışmalarda, parenteral olarak 100 mg/kg/gün dozlarında alınan tobramisin (> 400 kez maksimum klinik doz) fertilitte bozukluğu ya da fötusa zararıyla ilgili hiçbir kanıt bulunamamıştır.

PROMESİN gebelik sırasında, sadece potansiyel yararı, potansiyel fetal riskten fazlaysa kullanılmalıdır.

Tobramisinin karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için hiçbir çalışma yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Borik asit

Benzalkonyum klorür

Sodyum klorür

Polisorbat 80

Sodyum sülfat

Enjeksiyonluk su k.m

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

Kutuda polipropilen kapaklı, kendinden damlalıklı,,LDPE şişede 5 mL solüsyon ve kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Bağlarbaşı, Gazi Cd. No: 64-66

Üsküdar/İSTANBUL

Telefon : (0216) 492 57 08

Faks : (0216) 334 78 88

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

201 / 54

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.12.2002

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ