

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТОБРЕКС 3 mg/ml капки за очи, разтвор
TOBREX 3 mg/ml eye drops, solution

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ	
Кратка характеристика на продукта	9600004
Към Рез. №	
Разрешение №	B6/MAT/MK-54451
	11.05.2021

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: 1 ml от разтвора съдържа 3 mg тобрамицин (tobramycin).

Помощно вещество с известно действие: 1 ml от разтвора съдържа 0,1 mg бензалкониев хлорид.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор.

Прозрачен, безцветен до бледо жълт или бледо кафяв разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на повърхностни инфекции на окото и неговите придатъци, причинени от чувствителни към тобрамицин щамове (вж. точка 5.1), при възрастни и деца над 1 година.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Употреба при възрастни, включително и пациенти в старческа възраст

При леки до умерени болестни състояния, обичайната доза е една или две капки в конюнктивалния сак на засегнатото око(очи) на всеки четири часа.

При тежки болестни състояния, обичайната доза е една или две капки в конюнктивалния сак на засегнатото око(очи) на всеки час, докато се овладее възпалението; след това честотата на прилагане се намалява преди да се преустанови.

Както и при други антибиотици, трябва да се следи бактериалният отговор към лечението.

Обичайната продължителност на лечението е 7-10 дни.

Педиатрична популация

ТОБРЕКС капки за очи, разтвор може да се използва при деца на възраст на и над 1 година, като се използва същата дозировка като при възрастни. Максималната доза е 14 капки на ден при деца от 1 до <2 години и 46 капки на ден при деца от 2 до <12 години.

Има ограничени данни за педиатрични пациенти на възраст под 1 година.

Безопасността и ефикасността при педиатрични пациенти на възраст под 2 месеца не са установени.

Чернодробно и бъбречно увреждане

Не са провеждани проучвания с ТОБРЕКС капки за очи при пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане. Поради ниската системна абсорбция на тобрамицин след локално приложение на лекарствения продукт, не е необходима специална дозировка.



Начин на приложение

Само за очно приложение.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, когато не се използва. След като капачката на бутилката е свалена, ако защитният пръстен е хлабав, махнете го, преди да използвате продукта.

Препоръчва се внимателно затваряне на клепача и притискане на назолакрималния канал след прилагане на продукта. Това може да намали системната абсорбция на прилаганите в очите лекарствени продукти и като резултат се намаляват системните нежелани лекарствени реакции.

При използване на повече от един офталмологичен лекарствен продукт за локално приложение е необходим интервал от 5 минути помежду им. Мазите за очи трябва да се поставят последни.

За да се избегне евентуално замърсяване на апликатора-капкомер и разтвора, трябва да се внимава да не се докосват клепачите, заобикалящата ги област или други повърхности с върха на апликатора-капкомер на бутилката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в т. 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чувствителност към локално прилагани аминогликозиди може да се прояви при някои пациенти. Степента на реакциите на свръхчувствителност може да варира от локални ефекти до обща реакция като еритема, сърбеж, уртикария, кожен обрив, анафилаксия, анафилактоидни реакции или булозни реакции. Ако се прояви реакция на свръхчувствителност по време на употребата на това лекарство, лечението трябва да се преустанови.

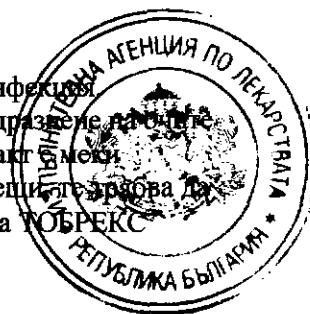
Може да се появи кръстосана свръхчувствителност към други аминогликозиди, затова трябва да се има предвид възможността пациентите, чувствителни към локално приложения в очите тобрамицин, да бъдат чувствителни и към други локално и/или системно прилагани аминогликозиди.

Сериозни нежелани реакции, включително невротоксичност, ототоксичност и нефротоксичност, се проявяват при пациенти, използвали аминогликозидна терапия за системно приложение. Препоръчва се повишено внимание при едновременната употреба на ТОБРЕКС капки за очи със системно прилагани аминогликозиди.

Трябва да се обърне внимание при предписване на ТОБРЕКС капки за очи на пациенти с известни или подозирани невромускулни разстройства като миастения гравис или болест на Паркинсон. Аминогликозидите могат да задълбочат мускулната слабост поради потенциалният им ефект върху мускулната функция.

Както и при други антибиотици, продължителната употреба на ТОБРЕКС капки за очи, може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни организми, включително гъбички. В случай на развитие на суперинфекция, трябва да се започне подходящо лечение.

Носенето на контактни лещи не се препоръчва по време на лечението на очна инфекция. ТОБРЕКС капки за очи съдържа бензалкониев хлорид, който може да причини дразнене на очите и е известно, че обезцветява меките контактни лещи. Трябва да се избягва контакт между контактните лещи и капките. В случай, че на пациентите е позволено да носят контактни лещи, те трябва да бъдат инструктирани да отстраняват контактните лещи преди приложението на ТОБРЕКС



капки за очи и да изчакат най-малко 15 минути след прилагането на лекарствения продукт, преди да ги поставят обратно.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са описани клинично значими взаимодействия при локално очно приложение.

Не са провеждани проучвания за взаимодействия.

Взаимодействия са докладвани след системно приложение на тобрамицин. Системната абсорбция на тобрамицин след локално очно приложение е толкова ниска, че рискът от някакво взаимодействие е минимален.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма или има ограничен брой данни за локалното очно приложение на тобрамицин при бременни жени. Тобрамицин преминава в плода през плацентата след венозно приложение при бременни жени. Не се очаква тобрамицин да причини ототоксичност на плода в утробата. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при дози, считани за достатъчно надвишаващи максималната доза за човек, която може да се получи от ТОБРЕКС капки за очи, поради което се приема, че има ограничено клинично отношение. Не е установено тобрамицин да предизвиква тератогенност при плъхове или зайци (вж. точка 5.3). ТОБРЕКС капки за очи трябва да се използват по време на бременност, само ако е наистина необходимо.

Кърмене

Тобрамицин се отделя в кърмата след системно приложение. Не е известно дали тобрамицин се отделя в майчиното мляко след локално очно приложение. Малко вероятно е количеството тобрамицин след локално очно приложение на продукта да се открие в кърмата или да може да доведе до клинични ефекти при кърмачето. Въпреки това, рискът за кърмачето не може да бъде изключен. Трябва да се прецени дали да се прекрати кърменето или да се преустанови/да не се пристъпва към терапията с ТОБРЕКС капки за очи, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата на майката от лечението.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания, за да се оцени ефекта от локално очно приложение на ТОБРЕКС капки за очи върху фертилитета при мъже и жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ТОБРЕКС капки за очи не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Краткотрайно замъгляване или нарушения в зрението могат да повлияят на способността за шофиране или работа с машини. Ако се появи краткотрайно замъгляване на зрението след прилагане, пациентът трябва да изчака зрението му да се проясни преди да шофира или да работи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

По време на клиничните проучвания, най-често съобщаваните нежелани реакции са очна хиперемия и очен дискомфорт, проявяващи се при приблизително 1,4% и 1,1% от пациентите. Следните нежелани лекарствени реакции са съобщавани по време на клинични изпитвания с ТОБРЕКС капки/маз за очи и са класифицирани в съответствие със следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и много редки ($< 1/10\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата.



нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органични класове	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	<i>Нечести:</i> свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	<i>Нечести:</i> главоболие
Нарушения на очите	<i>Чести:</i> очен дискомфорт, очна хиперемия <i>Нечести:</i> кератит, абразии на роговицата, нарушение на зрението, замъглено зрение, еритема на клепача, оток на конюнктивата, оток на клепача, болка в окото, сухота в окото, очна секреция, очен пруритус, увеличено слъзоотделяне
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<i>Нечести:</i> уртикария, дерматит, мадароза, левкодерма, пруритус, суха кожа

Допълнителни нежелани реакции, установени след пост-маркетингово проучване, включват следното. Честотите не могат да бъдат оценени от наличните данни.

Системо-органични класове	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	анафилактична реакция
Нарушения на очите	алергия на очите, дразнене на очите, пруритус на клепачите
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Синдром на <i>Stevens-Johnson</i> , еритема мултиформе, обрив

Описание на избрани нежелани реакции

Сериозни нежелани реакции, включително невротоксичност, ототоксичност и нефротоксичност са наблюдавани при пациенти, подлагани на системна терапия с тобрамицин (вж. точка 4.4).

При някои пациенти може да се появи чувствителност към аминогликозиди за локално приложение (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националния регулаторен орган на адрес:

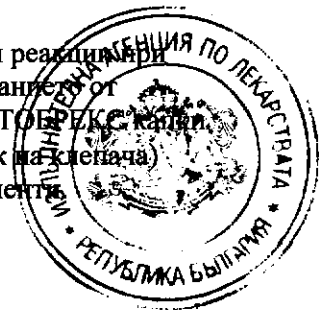
България

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Локалното предозиране на ТОБРЕКС капки за очи може да се отстрани от окото (очите) чрез промиване с хладка вода.

Поради характеристиките на това лекарство, не се очакват сериозни токсични реакции при предозиране в окото на този продукт или при случайно поглъщане на съдържанието от бутилката. Клинично забележимите признаци и симптоми от предозиране на ТОБРЕКС капки за очи (точковиден кератит, еритема, увеличено слъзоотделяне, оток и сърбеж на клепача) могат да бъдат подобни на нежеланите реакции, наблюдавани при някои пациенти.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: офталмологични; противовъзпалителни; антибиотици

АТС код: S01A A12

Механизъм на действие

Тобрамицин е мощен, широкоспектърен, бързодействащ бактерициден аминогликозиден антибиотик. Той упражнява основния си ефект върху бактериалните клетки чрез инхибиране на полипептидното свързване и синтеза на нови белтъци от рибозомите.

Механизъм на резистентност

Резистентността към тобрамицин настъпва по няколко различни механизма, включително (1) промени в рибозомните подединици вътре в бактериалната клетка; (2) интерференция на транспорта на тобрамицин вътре в клетката и (3) инактивация на тобрамицин чрез определени класове модифицирани ензими – аденилатни, фосфорилатни и ацетилатни. Генетичната информация за продукция на инактивирани ензими може да бъде пренесена по бактериалните хромозоми или плазмидите. Може да настъпи кръстосана резистентност към други аминогликозиди.

Гранични стойности

Граничните стойности и *in vitro* спектъра, споменат по-долу, са базирани на системната употреба. Тези гранични стойности може да не са приложими за локално очно приложение на лекарствения продукт, тъй като по-високите концентрации са получени локално и локалните физични/химични условия могат да повлияят активността на продукта на мястото на приложение. Според EUCAST следните гранични стойности са определени за тобрамицин:

- | | |
|--|--|
| • <i>Enterobacteriaceae</i> | $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$ |
| • <i>Pseudomonas spp.</i> | $S \leq 4 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$ |
| • <i>Acinetobacter spp.</i> | $S \leq 4 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$ |
| • <i>Staphylococcus spp.</i> | $S \leq 1 \text{ mg/l}$, $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| • Гранични стойности,
които не са свързани с вида | $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$ |

Клинична ефикасност срещу специфични патогени

Долуизброената информация дава само приблизителна насока за вероятността дали микроорганизмите ще бъдат чувствителни към тобрамицина в ТОБРЕКС капки за очи. Тук са представени бактериалните щамове, възстановени от външните очни инфекции, такива каквито се наблюдават и при конюнктивит.

Разпространението на придобитата резистентност може да варира в различните географски области и от времето за избрани щамове, затова е желателно да се използва местна информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се потърси съвет от специалисти, когато локално преобладаващата резистентност е такава, че поставя под въпрос приложимостта на тобрамицин поне при някои видове инфекции.

ОБИКНОВЕНО ЧУВСТВИТЕЛНИ ЩАМОВЕ

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Bacillus megaterium

Bacillus pumilus

Corynebacterium macginleyi



Corynebacterium pseudodiphtheriticum

Kocuria kristinae

Staphylococcus aureus (methicillin чувствителни – MSSA)

Staphylococcus epidermidis (коагулаза-позитивни и -негативни)

Staphylococcus haemolyticus (methicillin чувствителни – MSSH)

Streptococci (включително някои бета-хемолитични видове от група A, някои нехемолитични видове и някои *Streptococcus pneumoniae*)

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Acinetobacter calcoaceticus

Acinetobacter junii

Acinetobacter ursingii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Escherichia coli

H. aegyptius

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Moraxella catarrhalis

Moraxella lacunata

Moraxella osloensis

Някои видове *Neisseria*

Proteus mirabilis

Повечето *Proteus vulgaris* щамове

Pseudomonas aeruginosa

Serratia liquifaciens

ЩАМОВЕ, ЗА КОИТО ПРИДОБИТАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ МОЖЕ ДА Е ПРОБЛЕМ

Acinetobacter baumannii

Bacillus cereus

Bacillus thuringiensis

Kocuria rhizophila

Staphylococcus aureus (methicillin резистентни – MRSA)

Staphylococcus haemolyticus (methicillin резистентни – MRSH)

Staphylococcus, other coagulase-negative spp.

Serratia marcescens

ОРГАНИЗМИ С НАСЛЕДЕНА РЕЗИСТЕНТНОСТ

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Enterococcus faecalis

Streptococcus mitis

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus sanguis

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Chryseobacterium indologenes

Haemophilus influenzae

Stenotrophomonas maltophilia

Анаеробни бактерии

Propionibacterium acnes



Проучвания за бактериална чувствителност показват, че в някои случаи микроорганизмите, резистентни към гентамицин, запазват чувствителност към тобрамицин.

Данни от клинични проучвания

Кумулативните данни за безопасността от клиничните проучвания са представени в точка 4.8.

Педиатрична популация

Данните от над 600 педиатрични пациенти (между 1 година и 18 години) бяха описани в проведените 10 клинични проучвания с тобрамицин капки или маз за очи, използвани за лечение на бактериални конюнктивити, блефарити или блефароконюнктивити. Като цяло, профила на безопасност при педиатричните пациенти е сравним с този при възрастни пациенти. Поради липса на данни не може да бъде направена препоръка за дозировката за деца под 1 година.

Популация в старческа възраст

Като цяло не са наблюдавани клинични разлики по отношение на безопасността или ефикасността между пациентите в старческа възраст и другите възрастни пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Тобрамицин се абсорбира слабо през роговицата и конюнктивата. След локално очно приложение на 0,3% тобрамицин пиковата концентрация от 3 микрограма/ml във вътреочната течност се достига след 2 часа, последвана от бърз спад. Освен това, системната абсорбция на тобрамицин при хора след локално очно приложение е ниска. Независимо от това, локалното очно приложение на тобрамицин 0,3% осигурява 527 ± 428 микрограма/ml тобрамицин в съзлите при хора след еднократна доза. Концентрацията върху очната повърхност като цяло надвишава MIC на повечето резистентни щамове (MICs > 64 микрограма/ml).

Разпределение

Системният обем на разпределение на тобрамицин е 0,26 l/kg при хора. Свързването на тобрамицин с човешките плазмените протеини е ниско под 10%.

Биотрансформация

Тобрамицинът се отделя с урината основно като непроменено лекарство.

Елиминиране

Тобрамицинът се отделя бързо и екстензивно с урината чрез гломерулна филтрация, основно като непроменено лекарство. Системният клирънс е $1,43 \pm 0,34$ ml/min/kg при пациенти с нормално телесно тегло след интравенозно приложение и системният клирънс намалява пропорционално на бъбречната функция. Плазменият полуживот е приблизително два часа.

Линейност/нелинейност

Не е изследвана очната или системната експозиция на тобрамицин след локално очно приложение при нарастващи концентрации на приложената доза. Поради тази причина линейността на експозицията при локално очно приложение не може да се установи.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Не е установена специфична връзка фармакокинетика-фармакодинамика при ТОБРЕКС.

Публикуваните проучвания *in vitro* и *in vivo* показват, че тобрамицин проявява удължен постантибиотичен ефект, който ефективно потиска бактериалния растеж въпреки ниската серумна концентрация.

Проучванията при системно приложение на тобрамицин съобщават за по-висока максимална концентрация при еднократно дневно приложение в сравнение с терапевтичните схеми с многократно дневно приложение. Съществуващите към момента доказателства предполагат, че системното приложение веднъж дневно е също толкова ефикасно, колкото и многократното



дневно приложение. Тобрамицин притежава зависима от концентрацията антимикробна активност и по-голяма ефикасност с нарастване на нивата на антибиотика над МПС или минималната бактерицидна концентрация (МВС).

Чернодробно и бъбречно увреждане

Не е проучвана фармакокинетиката на тобрамицин в капки за очи в тези пациентски популации.

Влияние на възрастта върху фармакокинетиката

Няма промяна във фармакокинетиката на тобрамицин при пациентите в старческа възраст в сравнение с по-младите възрастни пациенти.

Педиатрична популация

Аминогликозидите, включително тобрамицин, се използват често при деца, кърмачета и новородени за лечение на сериозни Грам-отрицателни инфекции. ТОБРЕКС 3 mg/ml за офталмологично приложение е одобрен за употреба при деца. Клиничната фармакология на тобрамицин при деца е описана след системно приложение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклинични данни, базирани на конвенционални проучвания на токсичността, генотоксичността или канцерогенността от повтарящи се дози локално очно приложение на продукта, показват, че няма специална опасност за хората от излагане на тобрамицин чрез локално очно приложение. При неклинични изследвания с тобрамицин на репродуктивността и развитието, ефекти са наблюдавани само при излагане на дози, считани за достатъчно надвишаващи максималната доза при локално очно приложение, показващи незначителна връзка с клиничната употреба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Борна киселина (E284)

Натриев сулфат, безводен (E514)

Натриев хлорид

Тилоксапол

Бензалкониев хлорид

Натриев хидроксид и/или сярна киселина (за корекция на pH)

Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

Да не се използва повече от 4 седмици след първото отваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в плътно затворена опаковка.



6.5 Данни за опаковката

Пластмасова бутилка с апликатор-капкомер (от LDPE) и полипропиленова капачка на винт със защитен пръстен.

Картонена кутия, съдържаща 1 бутилка от 5 ml.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuernberg
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-0456/20.08.2007
Reg. № 9600004

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 02 януари 1996 г.
Дата на последно подновяване: 20 август 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

