

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТОБРАМЕД 3 mg/1 mg/ml капки за очи, суспензия
TOBRAMED 3 mg/1 mg/ml eye drops, suspension

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

В 1 ml от суспензията се съдържат: тобрамицин (tobramycin) 3 mg и дексаметазон (dexamethasone) 1 mg.

Помощни вещества: Всеки ml от суспензията съдържа бензалкониев хлорид 0,01% (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, суспензия.
Бяла, хомогенна суспензия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Тобрамед е показан за предпазване и лечение на окото от възпаление, както и предпазване от инфекция, след операция на катаракта, при възрастни и деца над 2 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Употреба при юноши, възрастни, включително и пациенти в напреднала възраст

Дозата е една или две капки от продукта в конюнктивния сак на засегнатото око (очи) на всеки 4 до 6 часа. Дозата може да бъде повишена през първите 24 до 48 часа, като се прилага по една или две капки на всеки 2 часа. Честотата на приложение трябва да се намалява постепенно, в зависимост от подобрението на клиничните признаци. Лечението не трябва да се прекъсва преждевременно.

При тежки състояния, дозата е една или две капки на всеки час докато се овладее възпалението, и постепенно намаляване на дозата до една или две капки на всеки два часа през следващите 3 дни; след това, една до две капки на всеки 4 часа през следващите 5 до 8 дни, и накрая една до две капки дневно през последните 5 до 8 дни, ако е необходимо.

След операция на катаракта, дозата е една капка четири пъти дневно, от деня след операцията до 24 дни. Лечението може да започне преди операцията с една капка четири пъти дневно, да продължи с една капка след операцията, и останалите 23 дни да се капе четири пъти дневно. Ако е необходимо, честотата може да се увеличи до една капка на всеки два часа през първите два дни на лечение.

Препоръчително е вътреочното налягане да се следи регулярно.

Специални популации

Употреба при пациенти с чернодробни и бъбречни увреждания

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 25120246
Разрешение № 22926 / 31.04.2012
Одобрение №



Не са проведени проучвания с Тобрамед при пациенти с чернодробни и бъбречни увреждания. Но поради ниската системна абсорбция на тобрамицин и дексаметазон след локално приложение на лекарствения продукт, не е необходима специална дозировка.

Педиатрична популация

Тобрамед капки за очи, суспензия може да се използва при деца над 2 години, като се използва същата дозировка като при възрастни. Наличните данни са описани в точка 5.1. Безопасността и ефикасността при деца под 2 години не са установени и няма налични данни.

Начин на приложение

За очно приложение.

Преди употреба бутилката трябва да се разклати добре.

Трябва да се внимава да не се докосват клепачите, заобикалящата ги област или други повърхности с върха на апликатора-капкомер, за да се избегне евентуално замърсяване на апликатора-капкомер и суспензията.

Внимателно затворете клепача и натиснете назолакрималния канал след приложението на лекарствения продукт. Това може да намали системната абсорбция на прилаганите в окото лекарствени продукти и като резултат се намаляват системните нежелани лекарствени реакции.

В случай на едновременно лечение с други локални офталмологични лекарства, е необходимо да бъде осигурен интервал от 5 минути между отделните апликации.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Остър епителен херпес симплекс кератит (*dendritic keratitis*).
- Ваксинация срещу вариола, наличие на варицела и други вирусни заболявания, засягащи роговицата и конюнктивата (с изключение на *herpes zoster keratitis*).
- Гъбични заболявания на очните структури.
- Микобактериални очни инфекции

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Само за очно приложение.

При някои пациенти може да се прояви чувствителност към локално прилагани аминогликозиди. Ако се прояви реакция на свръхчувствителност, по време на употребата на това лекарство, лечението трябва да се преустанови.

Може да настъпи кръстосана чувствителност към други аминогликозиди и затова трябва да се има предвид възможността пациентите, чувствителни към локално приложения 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. Независимо, че тези реакции не са докладвани в следствие на локалното приложение на тобрамицин, се препоръчва внимание при едновременната му употреба със системно прилагани аминогликозиди.



Продължителната употреба на стероиди за локално приложение в окото може да доведе до очна хипертензия и/или глаукома с увреждане на зрителния нерв, нарушения в зрителната острота и дефекти в зрителното поле, и образуване на задна субкапсуларна катаракта. При пациенти, подложени дълго време на терапия с кортикостероиди за очно приложение, вътреочното налягане трябва да се проверява често. Това е особено важно при педиатрични пациенти, използващи лекарствени продукти с дексаметазон, тъй като рискът от стероид-индуцирана очна хипертензия може да е по-голям при деца под 6 години и може да настъпи по-рано от стероидния отговор при възрастни. Честотата и продължителността на лечението при педиатрични пациенти, трябва да бъдат внимателно обмислени и ВОН трябва да бъде следено от самото начало на лечението, като се оцени риска от по-ранното и по-високото му стероид-индуцирано увеличение.

Продължителната употреба на кортикостероидите може също така да намали резистентността към установяването на бактериални, вирусни или гъбични инфекции и да маскират клиничните симптоми на инфекцията, да попречат на разпознаването на неефективността на антибиотика.

Гъбичните инфекции са суспектни при пациенти (които са използвали или използват такива лекарства) с повтарящи се разязвявания на роговицата. Лечението с кортикостероиди трябва да бъде преустановено при поява на гъбична инфекция.

Употребата на такива антибиотици, като тобрамицин, може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни организми, включително гъбички.

Известно е, че при употребата на локални кортикостероиди са възможни перфорации, когато се прилагат при заболявания, причиняващи изтъняване на роговицата или склерата.

Локалното очно приложение на кортикостероиди, може да забави заздравяването на рани на роговицата.

Носенето на контактни лещи не се препоръчва по време на лечение на очно възпаление или инфекция.

Тобрамед капки за очи, суспензия съдържа консервант бензалкониев хлорид, който може да причини дразнене в очите и е известно, че може да причини промяна в цвета на меки контактни лещи. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да отстраняват контактните лещи преди приложението на Тобрамед капки за очи и да изчакат 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 провеждани проучвания за взаимодействията.

Взаимодействия са докладвани след системно приложение на активните вещества поотделно. Системната абсорбция на тобрамицин и дексаметазон е толкова ниска, че рискът от някакво взаимодействие е минимален.

4.6 Бременност и кърмене

Фертилитет

Няма данни за въздействието на този лекарствен продукт върху фертилитета при мъже и жени.

Няма достатъчно данни за безопасността на употреба по време на бременност и кърмене при хора.



Бременност

Няма или има ограничен брой данни от локалното приложение на тобрамицин или дексаметазон при бременни жени. Проучванията с животни показват репродуктивна токсичност след локално приложение на кортикостероиди. Тобрамед капки за очи не се препоръчва за употреба по време на бременност.

Кърмене

Неизвестно е дали прилаганите локално в окото тобрамицин или дексаметазон се отделят в човешкото мляко. Рискът за кърмачето не може да бъде изключен. Трябва да се прецени дали да се прекрати кърменето или да се преустанови терапията с Тобрамед капки за очи, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата на майката от лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тобрамед капки за очи няма или има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Както е при употребата на всички лекарствени продукти за локално приложение в окото, и тук е възможно да се появи краткотрайно замъгляване или нарушения в зрението, които могат да повлияят на способността за шофиране или работа с машини. Ако се появи краткотрайно замъгляване на зрението, пациентът трябва да изчака зрението му да се проясни преди да шофира или да работи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По време на клиничните проучвания не са докладвани сериозни нежелани реакции, свързани с тобрамицин/дексаметазон капки за очи. Най-често докладваните, свързани с лечението нежелани реакции са болка в окото, повишено вътреочно налягане, дразнене в окото и очен пруритус, срещащ се при по-малко от 1% от пациентите.

Следните нежелани реакции са групирани съгласно 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 $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) или с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Нежеланите реакции са получени от клинични проучвания и от постмаркетингови доклади за комбинацията тобрамицин/дексаметазон капки за очи.

Системо-органи класове	Предпочитан термин от MedDRA
Нарушения на нервната система	Редки: дисгеузия С неизвестна честота: главоболие
Нарушения на очите	Нечести: повишено вътреочно налягане, болка в окото, очен пруритус, очен дискомфорт, дразнене в окото, увеличено слъзеотделяне, оток на клепача, пруритус на клепача, точковиден кератит Редки: кератит, свръхчувствителност, замъглено зрение, сухота в окото, усещане за чуждо тяло в очите, очна хиперемия С неизвестна честота: мидриаза
Стомашно-чревни нарушения	С неизвестна честота: гадене, стомашен дискомфорт.



Нарушения на кожата и подкожната тъкан	С неизвестна честота: обрив, подуване на лицето, пруритус, еритем
--	---

Описание на избрани нежелани реакции

Локално приложеният в окото стероид може да доведе до повишаване на вътреочното налягане с увреждане на зрителния нерв, намалена зрителна острота и дефекти в зрителното поле и образуване на задна субкапсуларна катаракта (вж. точка 4.4).

Поради наличието на стероидна съставка, при заболявания, причиняващи изтъняване на роговицата или склерата съществува висок риск от перфорация, особено след продължително лечение (вж. точка 4.4).

Развитието на вторична инфекция е възможно след приложение на комбинации, съдържащи стероиди и антимикробни средства. Гъбичните инфекции на роговицата са изключително склонни към развитие по време на продължително прилагане на стероиди. Трябва да се има предвид вероятността от гъбична инвазия при постоянно роговично възпаление, когато е било използвано лечение със стероиди. Може да се наблюдава и вторична бактериална очна инфекция, поради потискане имунните отговори на гостоприемника (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността при деца под 1 година не е установена.

4.9 Предозиране

Локалното предозиране на Тобрамед може да бъде овладяно чрез промиване с хладка вода.

Клиничните признаци и симптоми на предозиране с Тобрамед капки за очи (точковиден кератит, еритем, повишено слъзоотделяне, оток и сърбеж в клепача) могат да наподобяват нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при някои пациенти.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противовъзпалителни и антиинфекциозни средства в комбинация; кортикостероиди и антиинфекциозни средства в комбинация, АТС код: S01C A01

Механизъм на действие

Този лекарствен продукт съдържа тобрамицин, бързо действащ 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.

Breakpoints



Breakpoints и *in vitro* спектъра, споменат по-долу, са базирани на системната употреба. Тези *breakpoints* 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 *breakpoints* 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>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$, $R > 1 \text{ mg/l}$
• Not species-related	$S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$

Долу-изброената информация дава само приблизителна насока за вероятността дали микроорганизмите ще бъдат чувствителни към тобрамицин в Тобрамед капки за очи. Бактериалните щамове, възстановени от външните очни инфекции, такива каквито бяха наблюдавани и при конюнктивит, са представени тук. Широкото разпространение на придобитата резистентност може да варира географски и от времето за избрани щамове, и от желаната локална информация за резистентност, особено когато се отнася до тежки инфекции. Може да се потърси експертно мнение, когато локално преобладаващата резистентност е такава, че ползата от тобрамицин при някои видове инфекции е съмнителна.

ОБИКНОВЕНО ЧУВСТВИТЕЛНИ ЩАМОВЕ

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Bacillus megaterium
Bacillus pumilus
Corynebacterium accolens
Corynebacterium bovis
Corynebacterium macginleyi
Corynebacterium pseudodiphtheriticum
Kocuria kristinae
Staphylococcus aureus (methicillin чувствителни - MSSA)
Staphylococcus haemolyticus (methicillin чувствителни - MSSH)

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Acinetobacter jsunii
Acinetobacter ursingii
Citrobacter koseri
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Moraxella osloensis
Morganella morganii
Neisseria perflava
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia liquifaciens

ЩАМОВЕ, ЗА КОИТО ПРИДОБИТАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ МОЖЕ ДА Е ПРОБЛЕМ

Acinetobacter baumannii
Bacillus cereus
Bacillus thuringiensis



Kocuria rhizophila
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus (methicillin резистентни -MRSH)
Staphylococcus, other coagulase-negative spp.
Serratia marcescens

ОРГАНИЗМИ С НАСЛЕДСТВЕНА РЕЗИСТЕНТНОСТ

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (methicillin резистентни – MRSA)
Streptococcus mitis
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus sanguis

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Chryseobacterium indologenes
Haemophilus influenzae
Stenotrophomonas maltophilia

Анаеробни бактерии

Propionibacterium acnes

Дексаметазон е умерено мощен кортикостероид, който има добро проникване в очните тъкани. Кортикостероидите имат противовъзпалително и вазоконстриктивно действие. Те потискат възпалителния отговор и симптоми при различни нарушения без да ги лекуват.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на тобрамицин/дексаметазон капки за очи, суспензия при деца е установена от широкия клиничен опит, но само ограничен брой данни са налични. В клинично проучване с тобрамицин/дексаметазон капки за очи, суспензия при лечение на бактериални конюнктивити, 29 пациенти на възраст от 1 до 17 години са третирани с 1 или 2 капки тобрамицин/дексаметазон капки за очи – на всеки 4 или 6 часа, за 5 или 7 дни. При това проучване не са наблюдавани разлики в профила на безопасност между възрастни и педиатрични пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Тобрамицин

Проучвания с тобрамицин/дексаметазон капки за очи, суспензия показват, че системното излагане на тобрамицин е ниско след локално очно приложение. Плазмените нива на тобрамицин не са измерими при 9 от 12 субекта, на които е приложена една капка във всяко око четири пъти дневно, в два последователни дни. Най-високото измерено ниво е 0,25 µg/ml, което е осем пъти по-ниско от 2 µg/ml концентрация, която е под прага свързан с риск от нефротоксичност.

Тобрамицинът се отделя бързо и пълно с урината чрез гломерулна филтрация, основно като непроменено лекарство. Плазменото време на полуживот е приблизително два часа с клирънс от 0,04 l/hr/kg и количество на разпределение от 0,26 l/kg. Плазменият протеин свързан с тобрамицин е по-малко от 10%. Пероралната наличност на тобрамицин е ниска (<1%).

Дексаметазон

При локално очно приложение на тобрамицин/дексаметазон системната експозиция на дексаметазон е ниска. След приложението на 1 капка от продукта във всяко око 4 пъти дневно



в продължение на 2 последователни дни, максималните плазмени концентрации на дексаметазон след последната приложена доза варират от 220 до 888 pg/ml (средно 555 ± 217 pg/ml).

Дексаметазонът се елиминира чрез метаболизма. Приблизително 60% от дозата се открива в урината като 6- β -хидрохидексаметазон. Непроменен дексаметазон не се открива в урината. Плазменото време на полуживот е относително кратко, 3-4 часа. Дексаметазонът е около 77%-84% свързан със серумния албумин. Клирънсът варира от 0,111 до 0,225 l/hr/kg и количеството на разпределение варира от 0,576 до 1,15 l/kg. Пероралната бионаличност на дексаметазон е приблизително 70%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Данни за безопасност

Системната токсичност на отделните активни вещества е установена. Системното излагане на тобрамицин в токсични дози, значително над тези срещани при локално очно приложение, могат да се свържат с нефротоксичност и ототоксичност. Системното излагане на дексаметазон може да се свърже с влияния подобни на глюкокортикоиден дисбаланс. Изследвания с повтаряща се токсична доза тобрамицин/дексаметазон капки за очи, суспензия показват системни кортикостероидни въздействия при зайци, но в дози значително по-големи от тези, на които са изложени хората и затова са с малко клинично значение. Подобни въздействия са малко вероятни, когато лекарственият продукт се използва както е препоръчано.

Мутагенност

Мутагенният потенциал на тобрамицин е изследван при бактерии, *Salmonella typhimurium* и при дрожди, *Saccharomyces cerevisiae*. Тобрамицин не показва мутагенна активност нито при бактериите, нито при дрождите.

Дексаметазон причинява хромозомни аберации и сестрински хроматидни обмени, *in vitro* и предизвиква положителен отговор при анализ на микроядра при мишки. При *Ames/Salmonella* анализ дексаметазон не води до увеличение на His⁺ ревертантите.

Влияние върху плода

Тобрамицинът преминава през плацентата в кръвообращението на плода и амниотичната течност. Проучвания при животни, при които майката системно приема високи дози тобрамицин по време на органогенезата показват, че това води до бъбречна токсичност и ототоксичност в ембрионите. Други изследвания с тобрамицин проведени при плъхове и зайци с дози до 100 mg/kg/дневно, приемани парентерално (>400-пъти от максималната клинична доза) не показват намалена фертилност или вреда за плода.

При изследвания с животни е установено, че кортикостероидите са тератогенни. Очното приложение на 0,1% дексаметазон при бременни зайци води до увеличаване на малформациите и забавяне на вътрематочния растеж. Забавяне растежа на плода и увеличаване нивата на смъртност се наблюдават при плъхове с хронично лечение с дексаметазон.

Не са провеждани изследвания за проследяване на канцерогенния потенциал на Тобрамед.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хидроксиетилцелулоза
Бензалкониев хлорид
Динатриев едетат
Тилоксапол



Натриев хлорид
Натриев сулфат
Сярна киселина и/или натриев хидроксид (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

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

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални препоръки.

6.5 Данни за опаковката

Бели стерилни бутилки LDPE с вместимост 10 ml, бели стерилни капачки HDPE, с бели стерилни уплътнители LDPE.

Обем на опаковката: 1 x 5 ml

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД

ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май, 2013

